

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	: Adénosine Désaminase
ADH	: Antidiuretic Hormone
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
ARV	: Antirétroviraux
Av-JC	: Avant Jésus-Christ
BAAR	: Bacille Acidoo- alcoolo résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CD	: Cluster de Différenciation
CDT	: Centre De Traitement
CFP-10	: Culture Filtrate Protein 10
CHNU	: Centre Hospitalier National Universitaire
CRI	: Colorimetric redox indicateur
CRP	: C- Reactiv Protein
CTA	: Centre de Traitement Ambulatoire
DOTS	: Directly Observed Treatment Short-course
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESAT-6	: Early Secreted Antigenic Target 6)
ET	: Ecart-Type
IDRT	: Intradermoréaction à la tuberculine
IEC	: Information, Education, Communication
IFN	: Interféron
IGRA	: Interferon Gamma Release Assays
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	: Liquide CéphaloRachidien

LED	: Light Emitting Diode
LPA	: Line Probe Assay
LT	: Lymphocytes T
<i>M. tuberculosis</i>	: <i>Mycobacterium (tuberculosis, africanum, bovis...)</i>
MF	: Microscope à Fluorescence
MGIT	: Mycobacteria Growth Indicator Tube
MODS	: Microscopic Observation Drug Susceptibility
MTT	: Diméthylthiozol-diphenyl-tetrazolium
NK	: Natural Killer
NORB	: Névrile Optique Rétro-Bulbaire
NRA	: Nitrate Reductase
OMD	: Objectifs du Millénaire pour le Développement
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: Oto-Rhino-Laryngée
PAS	: Para-Amino-Salicylique
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDV	: Perdu De Vue
PIT	: Primo Infection Tuberculeuse
PN	: Polynucléaire Neutrophile
PNT	: Programme National de lutte contre la Tuberculose
PVVIH	: Personne Vivant avec le Virus d'Immunodéficience Humaine
RHZE	: Rifampicine(R) Isoniazide(H) Pyrazinamide(Z) Ethambutol(E)
SIDA	: Syndrome D'immunodéficience Acquise
SMIT	: Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
TB	: Tuberculose
TB-MR	: Tuberculose Multi-Résistante
TB-UR	: Tuberculose Ultra-Résistante
TB-VIH	: Tuberculose et Virus d'Immunodéficience Humaine

TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tuberculose Extra-Pulmonaire
TEPI	: Tuberculose Extra-Pulmonaire Isolée
Th	: Lymphocyte T helper
TM	: Tuberculose Multifocale
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPC	: Tuberculose Pulmonaire Commune
TPI	: Tuberculose Pulmonaire Isolée
TPM±	: Tuberculose Pulmonaire à Microscopie (positive ou négative)
UICTMR	: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine
VS	: Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde en 2015	9
Figure 2 : Evolution des cas de tuberculose au Sénégal de 2000 à 2014	11
Figure 3 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope électronique	13
Figure 4 : Formation de la lésion initiale primaire.....	16
Figure 5 : Organisation du granulome primaire.....	17
Figure 6 : Intradermoréaction à la tuberculine.....	21
Figure 7 : Radiographie thoracique de face et de profil montrant une image de caverne	22
Figure 8 : Image d'infiltrat radiologique sur un cliché de radiographie du thorax	22
Figure 9 : Image de miliaire tuberculeuse à la radiographie du thorax	23
Figure 10 : Image de cardiomégalie sur le cliché thoracique d'un sujet atteint de tuberculose	25
Figure 11 : Spondylodiscite tuberculeuse (abcès paravertébral)	26
Figure 12 : Tuberculome à l'IRM	28
Figure 13 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges après coloration de Ziehl-Neelsen	32
Figure 14 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope LED	34
Figure 15 : Colonies jaunes rugueuses de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en culture sur milieu solide	35
Figure 16 : Différentes étapes de réalisation du GenXpert.....	40
Figure 17 : Nouvel algorithme du diagnostic des cas présumés de tuberculose aux services de soins	59
Figure 18 : Centre de traitement de tuberculose du service des maladies infectieuses du CHNU de Fann à Dakar, au Sénégal.	66
Figure 19 : Répartition des patients selon la tranche d'âge, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	74

Figure 20 : Répartition des 410 cas de tuberculose confirmée par catégorie de poids à l'initiation du traitement antituberculeux, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	76
Figure 21 : Répartition des 178 cas de tuberculose confirmée selon l'évolution du poids après deux mois de traitement antituberculeux, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	77
Figure 22 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon la forme de la tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	78
Figure 23 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le mode de confirmation et par année, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	81
Figure 24 : Répartition des cas de tuberculose confirmée par le Gen-Xpert en fonction de la localisation, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015....	82
Figure 25 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon l'issue du traitement, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	84
Figure 26 : Evolution des issues de traitement des 413 cas suivis pour tuberculose confirmée, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	85
Figure 27 : Comparaison de la moyenne d'âge des 413 cas de tuberculose confirmée selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	87
Figure 28 : Comparaison du poids moyen à l'initiation du traitement antituberculeux des 410 cas selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Estimation de la charge de la tuberculose au Sénégal, en 2015.....	11
Tableau II : Code de lecture pour le diagnostic de la tuberculose	33
Tableau III : Antituberculeux de première ligne.....	46
Tableau IV : Association à dose fixe d'antituberculeux	47
Tableau V : Antituberculeux de deuxième ligne	48
Tableau VI : Régime TB-MR Sénégal	53
Tableau VII : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon l'année d'inclusion, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	73
Tableau VIII : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le district ou la région de provenance, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	75
Tableau IX : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon la localisation de la tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011- 2015.....	79
Tableau X : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le type de tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	80
Tableau XI : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le mode de confirmation, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	80
Tableau XII : Répartition des 199 cas de co-infection TB/VIH selon la prescription du cotrimoxazole, SMIT du CHNU Fann de 2011- 2015.....	83
Tableau XIII : Répartition des 199 cas de co-infection TB/VIH selon la prescription du traitement ARV, SMIT du CHNU Fann de 2011- 2015.....	83
Tableau XIV : Répartition des 413 cas selon l'année d'inclusion et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU de Fann de 2011-2015.....	86

Tableau XV : Répartition des 413 cas selon le sexe et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	87
Tableau XVI : Répartition des 413 cas selon la tranche d'âge et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	88
Tableau XVII : Répartition des 411 cas selon le district de provenance et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	89
Tableau XVIII : Répartition des 412 cas selon l'hospitalisation au moment du diagnostic et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015	90
Tableau XIX : Répartition des 410 cas selon la catégorie de poids et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	92
Tableau XX : Répartition de la forme de tuberculose des 413 cas selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	92
Tableau XXI : Répartition des 413 cas selon le statut VIH et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	93
Tableau XXII : Répartition des 413 des cas selon le régime de traitement et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.....	93
Tableau XXIII : Facteurs associés à l'absence de succès thérapeutique en analyse multivariée. Etude sur l'issue de traitement des cas de tuberculose confirmée au service des maladies infectieuses de Dakar, 2011- 2015 (n=413)	94

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE ET SUR LE PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE (PNT)	5
1. DEFINITION DE LA TUBERCULOSE	6
2. HISTORIQUE.....	6
3. EPIDEMIOLOGIE	7
3.1. Dans le monde	7
3.2. Au Sénégal.....	9
4. PATHOGENIE	13
4.1. Germe	13
4.2. Transmission.....	14
4.3. Histoire naturelle et lésions induites.....	15
5. FORMES CLINIQUES.....	18
5.1. Types de description : la tuberculose pulmonaire commune	18
5.1.1.La primo-infection tuberculeuse	18
5.1.2.La tuberculose pulmonaire commune	19
5.1.2.1.Les signes cliniques	19
5.1.2.2.Les signes paracliniques.....	20
5.2. Autres formes cliniques	23
5.2.1.La miliaire tuberculeuse	23
5.2.2.Les formes extrapulmonaires	23
5.2.2.1.La tuberculose ganglionnaire	23
5.2.2.2.La tuberculose des séreuses	24
5.2.2.3.La tuberculose ostéoarticulaire	26
5.2.2.4.La tuberculose neuroméningée	27
5.2.2.5.La tuberculose urogénitale	28

5.2.2.6. Autres localisations de la tuberculose.....	29
5.2.3. Les formes selon le terrain	30
5.2.3.1. La tuberculose chez le nourrisson et l'enfant	30
5.2.3.2. La tuberculose chez la personne immunodéprimée	31
6. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DE LA TUBERCULOSE	31
6.1. Les techniques de prélèvement.....	31
6.2. La microscopie	32
6.3. La culture	34
6.3.1. Les milieux solides.....	35
6.3.1.1. Lowenstein-Jensen	35
6.3.1.2. Coletsos	35
6.3.1.3. Middlebrook 7H10 et 7H11	36
6.3.2. Les milieux liquides	36
6.3.2.1. La méthode BACT/Alert3D.....	36
6.3.2.2. La méthode MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube)....	36
6.3.2.3. La méthode Versa Trek.....	37
6.3.3. Les autres techniques.....	37
6.3.3.1. La technique MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility).....	37
6.3.3.2. Le Test à la nitrate-réductase	37
6.3.3.3. La méthode colorimétrique (Colorimetric Redox Indicateur [CRI])	38
6.4. Les techniques de biologie moléculaire	38
6.4.1. Le test d'hybridation sur bandelettes ou line probe assay (LPA)	38
6.4.2. Le test XpertMTB/RIF	39
6.5. L'anatomie pathologie	40
6.6. Les nouveaux tests biologiques	41
6.6.1. Les tests IGRAs.....	41
6.6.2. Le dosage de l'ADA.....	43

6.6.3. Les tests antigéniques	43
6.6.3.1. La Détection de l'antigène MPT64	43
6.6.3.2. La Détection de lipoarabinomannane	43
7. LE TRAITEMENT	45
7.1. Traitement curatif	45
7.1.1. But	45
7.1.2. Moyens	45
7.1.2.1. Les moyens hygiéno-diététiques	45
7.1.2.2. Les moyens étiologiques	45
7.1.2.3. Les moyens adjuvants	49
7.1.3. La conduite du traitement	49
7.1.3.1. Le bilan préthérapeutique	49
7.1.3.2. Les principes du traitement	50
7.1.3.3. Les protocoles thérapeutiques	50
7.1.3.4. La surveillance du traitement	53
7.2. Le traitement préventif	54
7.2.1. La prévention primaire	54
7.2.2. La prévention secondaire	55
8. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL : RECOMMANDATIONS ET DIRECTIVES	56
8.1. Historique/Organisation	56
8.2. Missions	57
8.3. Objectifs	58
8.4. Directives de dépistage de la tuberculose	58
8.4.1. Cas suspect de tuberculose	58
8.4.2. Diagnostic de la tuberculose	58
8.4.3. Définition des cas de tuberculose	60
8.5. Concepts de prise en charge de la tuberculose	60
8.6. Issues de traitement des cas de tuberculose	61

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	63
1. METHODOLOGIE.....	65
1.1. Cadre d'étude.....	65
1.2. Malades et méthodologie.....	66
1.2.1. Schéma d'étude	66
1.2.2. Population d'étude.....	66
1.2.2.1. Critères d'inclusion	66
1.2.2.2. Critères de non inclusion.....	67
1.2.3. Définitions opérationnelles.....	67
1.2.3.1. Déclaration des cas de tuberculose	67
1.2.3.2. Analyse de l'issue des cas	68
1.2.4. Recueil des données	69
1.2.4.1. Sources de recueil des données.....	69
1.2.4.2. Variables de l'étude.....	69
2. LES RESULTATS	73
2.1. Etude descriptive	73
2.1.1. Données sociodémographiques	73
2.1.1.1. Répartition des patients selon l'année d'inclusion	73
2.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge	74
2.1.1.3. Répartition des patients selon le sexe	74
2.1.1.4. Répartition des cas selon le district sanitaire d'origine ou la région de provenance.....	75
2.1.2. Données cliniques.....	76
2.1.2.1. Répartition des patients selon l'hospitalisation	76
2.1.2.2. Répartition des cas selon le poids initial.....	76
2.1.2.3. Répartition des cas selon l'évolution du poids à la phase intensive.....	77
2.1.2.4. Répartition des cas selon la forme de la tuberculose	78
2.1.2.5. Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose	79

2.1.2.6. Répartition des cas selon le type de tuberculose.....	80
2.1.3. Données biologiques	80
2.1.3.1. Répartition des cas selon le mode confirmation	80
2.1.3.2. Répartition des cas selon le mode de confirmation et par année	81
2.1.3.3. Répartition des cas selon la confirmation par Gen-Xpert.....	82
2.1.3.4. Répartition des patients selon le statut VIH.....	82
2.1.4. Données thérapeutiques.....	83
2.1.4.1. Répartition des patients co-infectés TB/VIH selon la prescription du cotrimoxazole	83
2.1.4.2. Répartition des patients co-infectés TB/VIH selon la prescription du traitement antirétroviral	83
2.1.4.3. Répartition des cas selon le régime de traitement antituberculeux	84
2.1.5. Données évolutives.....	84
2.1.5.1. Répartition des patients selon l’issue du traitement toutes formes confondues	84
2.2. Etude analytique	85
2.2.1. Evolution des issues de traitement en fonction des années.....	85
2.2.2. Analyse univariée : Facteurs associés à l’issue de traitement.....	86
2.2.2.1. Association entre l’année d’inclusion et le succès thérapeutique..	86
2.2.2.2. Association entre le sexe et le succès thérapeutique.....	87
2.2.2.3. Comparaison de la moyenne d’âge selon le succès thérapeutique	87
2.2.2.4. Association entre la tranche d’âge et le succès thérapeutique ...	88
2.2.2.5. Association entre le district de provenance et le succès thérapeutique.....	89
2.2.2.6. Comparaison entre l’hospitalisation au moment du diagnostic et le succès thérapeutique	90

2.2.2.7. Comparaison du poids initial selon le succès thérapeutique	91
2.2.2.8. Association entre la catégorie de poids et le succès thérapeutique	92
2.2.2.9. Comparaison de la forme de tuberculose selon le succès thérapeutique.....	92
2.2.2.10. Association entre le statut VIH et le succès thérapeutique	93
2.2.2.11. Association entre le régime de traitement et le succès thérapeutique.....	93
2.2.2.12. Facteurs associés au succès thérapeutique	94
3. DISCUSSION	96
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	97
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97
ANNEXES	

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, endémo-épidémique à transmission interhumaine par voie essentiellement respiratoire. Elle demeure, de par son ampleur et de par sa gravité un problème majeur de santé publique malgré plusieurs plans stratégiques de lutte. Elle est due au complexe *Mycobacterium tuberculosis* et sévit dans toutes les régions du monde particulièrement là où les populations vivent dans des conditions socio-économiques défavorables auxquelles s'est ajoutée depuis 1983 la pandémie de l'infection à VIH.

En 2015, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose dont 5,9 millions (56 %) chez les hommes, 3,5 millions (34 %) chez les femmes et 1 million (10 %) chez les enfants. Le nombre de décès liés à la tuberculose était estimé à 1,8 millions [1].

Depuis quelques années une nouvelle problématique s'est ajoutée à la difficulté de la lutte ; il s'agit de l'émergence de la tuberculose multirésistante et de la tuberculose ultrarésistante qui se traduit par la mise en évidence de souches résistantes aux antituberculeux majeures que sont l'isoniazide et la rifampicine. Cependant des avancées appréciables ont été enregistrées. Il s'agit entre autres, d'une baisse de l'incidence de la tuberculose depuis plus d'une décennie, et d'une baisse du taux la mortalité de plus de 45% depuis 1990 [1].

Les formes pulmonaires à bacilloscopie positive sont contagieuses et sont responsables de la dissémination de la maladie. Des progrès significatifs ont été notés dans le domaine de la confirmation des cas avec l'avènement de nouveaux tests de diagnostic très sensibles qui ont permis de réduire considérablement les délais d'obtention des résultats. C'est le cas des tests de biologie moléculaire comme le test Xpert/MTB et des tests immunologiques et enzymatiques. De plus, l'OMS estime que le Gen-Xpert peut être considéré comme examen de seconde intention après la microscopie dans les zones de faible prévalence pour la tuberculose multirésistante et le VIH et particulièrement sur les prélèvements à frottis négatif [2].

L'« Objectif 90-90-90 » est le nouveau plan 2016-2020 de lutte contre la tuberculose élaboré par l'OMS. L'idée est de diagnostiquer 90% des personnes qui en sont atteintes, dont 90% des populations les plus fragiles et assurer 90% de guérisons grâce aux traitements. S'ils sont atteints, ces buts devraient permettre d'éradiquer les épidémies de tuberculose à l'horizon 2035 [1].

Le Sénégal n'est pas en reste dans cette lutte mondiale contre ce problème majeur de santé publique. Il est doté d'un Programme National de lutte contre la tuberculose (PNT) qui se fixe comme objectif de réduire la charge de la morbidité et de la mortalité liées à cette affection. Dans la pratique, les centres de dépistage et de traitement de la tuberculose (CDT) assurent la détection et le traitement de la TB conformément aux recommandations du PNT. Le service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du centre hospitalier national universitaire (CHNU) de Fann fait partie de ces CDT et travaille en étroite collaboration avec le PNT depuis plusieurs années dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de tuberculose.

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude qui a comme objectifs :

- de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de tuberculose confirmée et pris en charge au CDT du SMIT de Janvier 2011 à Décembre 2015 ;
- d'analyser les issues de traitement selon les recommandations du PNT et d'évaluer l'évolution de ces issues de 2011 à 2015 ;
- de déterminer les facteurs associés au succès thérapeutique.

Pour mener à bien cette étude, notre travail comportera deux parties :

- une première partie qui sera consacrée d'une part à un rappel sur la tuberculose en passant en revue les moyens diagnostiques de la tuberculose et d'autre part sur le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) du Sénégal.
- et une seconde partie où nous présenterons la méthodologie et les résultats commentés de notre étude, avant de conclure et de formuler des recommandations

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE ET SUR

LE PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE

CONTRE LA TUBERCULOSE (PNT)

1. DEFINITION DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse. Elle se transmet essentiellement par voie respiratoire par l'inhalation de gouttelettes de Pflügge ou gouttelettes respiratoires aérosolisées contenant le bacille de KOCH (BK) du nom de son découvreur Robert KOCH. C'est un germe aérobie strict appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) qui comprend : *Mycobacterium tuberculosis hominis*, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum* [3].

Elle peut devenir résistante aux antituberculeux usuelles que sont l'isoniaside et la rifampicine ; on parle alors de tuberculose multirésistante (TB-MR) ou ultrarésistante (TB-UR) si elle résiste au antituberculeux de première et de deuxième ligne.

C'est une maladie curable qui constitue une cause importante de morbidité et de mortalité dans monde surtout dans les pays pauvres où sévit la pandémie de l'infection à VIH [4, 5].

La forme pulmonaire, de loin la plus fréquente est responsable de la dissémination interhumaine essentiellement par voie aérienne à travers les gouttelettes de Pflügge. Toutefois, la tuberculose peut intéresser tous les organes du corps humain.

2. HISTORIQUE [6-10]

Les origines de la tuberculose remonteraient à plusieurs milliers d'années ; grâce à la paléopathologie, *Mycobacterium tuberculosis* a pu être isolé par analyse ADN à partir de squelettes datant du néolithique (7000ans av. JC) porteur de lésions tuberculeuses rachidiennes et endoméningées ; d'autres lésions évocatrices ont été retrouvées aussi sur des momies égyptiennes. Hippocrate la décrivait déjà en 460 av. JC par le terme grec «phthisie» en rapport avec un dépérissement progressif, cependant la découverte du germe responsable n'a été

faite qu'en 1882 par Robert Koch et Ehrlich prouva son caractère acido-alcoololo-résistant ce qui aboutit dès 1883 à la coloration de Ziehl et Neelsen toujours utilisée de nos jours. Forlanini réalisa les premières radiographies pulmonaires une année seulement après la découverte des rayons X par Roentgen en 1895. Le mode de transmission de l'infection par les gouttelettes sous forme d'aérosol fut évoqué par Pflügge en 1897. Les tests cutanés tuberculiniques furent possibles grâce aux travaux de Von Piequet en 1907 et Mantoux en 1909. Albert Calmette et Camille Guérin permirent d'atténuer des souches virulentes de *Mycobacterium bovis* par ensemencements répétés sur milieu fait de pomme de terre, de bile de bœuf et de glycérine ce qui fut à l'origine de la vaccination antituberculeuse par le bacille de Calmette et Guérin (BCG).

En 1944, Waksman, Bugie, Schatz, Feldman et Hinshauz ouvrirent l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse grâce à leurs découvertes de l'action de la streptomycine sur l'évolution du bacille tuberculeux qui devint ainsi le premier antibiotique utilisé dans la lutte contre la tuberculose. S'ensuivirent l'acide para-amino-salicylique (PAS) en 1949, l'isoniazide en 1952, la pyrazinamide en 1954, l'éthionamide et la prothionamide qui furent mis sur le marché en 1956, l'éthambutol en 1962 et la rifampicine en 1963. Le séquençage du génome du bacille tuberculeux fut complet en 1998.

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Dans le monde [1]

Malgré plusieurs stratégies de lutte contre la tuberculose, cette dernière demeure un problème majeur de santé prioritaire. L'OMS estimait qu'en 2015, 10,4 millions de personnes auraient contracté la tuberculose : soit 5,9 millions (56 %) d'hommes, 3,5 millions (34 %) de femmes, et les enfants représentaient 10% des cas. Parmi cela les personnes coinfestées TB-VIH représentaient 1,2 million (11 %) sur l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose. L'Afrique et l'Asie

demeurent les continents les plus touchés en supportant 60% de ses nouveaux cas et six pays en payent le lourd tribu ; il s'agit de l'Inde, de l'Indonésie, de la Chine, du Nigéria, du Pakistan et de l'Afrique du sud. On note une augmentation de ces nouveaux cas qui serait due à une augmentation de 34% dans les notifications en Inde.

Cependant, on note une légère diminution de l'incidence, 1,5% entre 2014 et 2015, l'objectif étant de franchir la barre des 4% à 5% à l'horizon 2020.

Le nombre de décès par tuberculose en 2015 était évalué à 1,8 million de personnes, elle constitue ainsi, la cinquième cause de décès par maladie contagieuse, la deuxième cause de décès dû à un seul agent infectieux et est à l'origine de 26% des décès évitables dans les pays en voie de développement. Bien que le nombre de décès par tuberculose ait baissé de 22 % entre 2000 et 2015, la tuberculose demeure l'une des 10 principales causes de décès dans le monde en 2015.

Concernant la TB-MR elle était notée chez 480 000 personnes à travers le monde. De plus, environ 100 000 personnes ont développé une résistance à la rifampicine et ont eu besoin d'un traitement pour la TB-MR. En 2015, près de 9,5 % des cas de TB-MR avaient en fait une TB-UR.

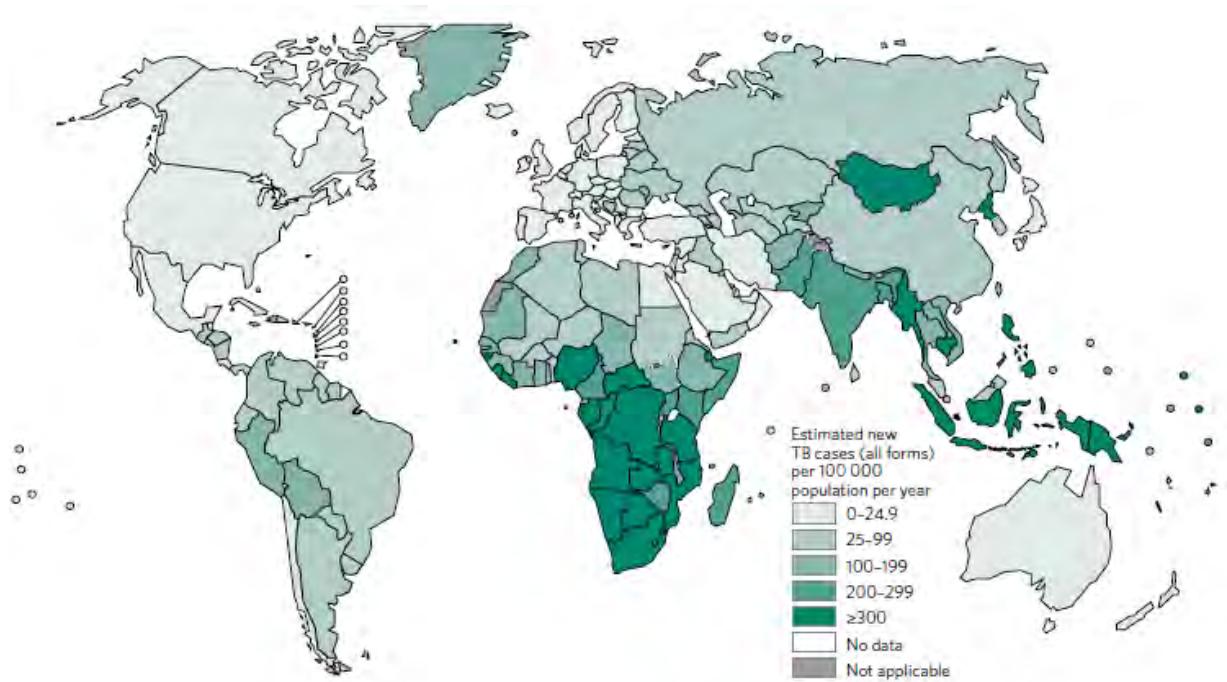


Figure 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde en 2015 [1]

3.2. Au Sénégal [11]

La tuberculose reste encore un problème de santé prioritaire au Sénégal. Selon le dernier rapport de l'OMS, l'incidence estimée est de 139 [90-198] cas de tuberculose toutes formes pour 100 000 habitants (environ 21 000 cas) avec un taux de détection des tuberculoses toutes formes de 63% (44-98) (Tableau I). Les cas attendus de co-infection TB-VIH sont estimés à 1700 [1400–2100] soit 14 [11–16] cas pour 100 000 habitants. L'analyse des données épidémiologiques sur la TB montre une augmentation du nombre de nouveaux cas notifiés de 2003 à 2015. Le taux de notification des cas de TB toutes formes (nouveaux cas TPM+, rechute, TPM-, TEP) est resté stationnaire depuis 10 ans autour de 87 cas pour 100 000 habitants avec un pic à 94 en 2013 (Figure 2).

En 2015, 13 559 cas ont été déclarés. Les données de notification indiquent que la tuberculose affecte significativement les tranches d'âge jeune de la population (15 - 44 ans) avec 80% des cas notifiés qui étaient âgés de moins de 45 ans.

L'accès au traitement de la tuberculose a été amélioré de 2003 à 2015. Le taux de succès thérapeutique est passé de 53% à 88% en 10 ans (Figure 2). La

proportion de cas de tuberculose chez les jeunes de 15 à 34 ans est en constante augmentation. Ce qui évoque une transmission toujours intense de cette maladie dans la population sénégalaise.

Concernant la mortalité de la tuberculose, elle était estimée à plus de 3.000 décès pour la même année, soit un taux de mortalité de 23 décès pour 100.000 habitants (Tableau I).

Tableau I : Estimation de la charge de la tuberculose au Sénégal, en 2015 [12]

Estimations de la charge de TB*, 2015	Nombre (en milliers)	Taux (/100 000 habitants)
Mortalité (excluant VIH+TB)	3,4	[2,1–5,2] 23 [14–34]
Mortalité (VIH+TB uniquement)	0,41	[0,16–0,77] 2,7 [1–5,1]
Incidence (y compris VIH+TB)	21	[14 – 30] 139 [90–198]
Incidence (VIH+TB uniquement)	1,4	[0,92–2,1] 9,5 [6,1–14]
Incidence (TB-MR/RR)	0,41	[0,25–0,57] 2,7 [1,7–3,8]

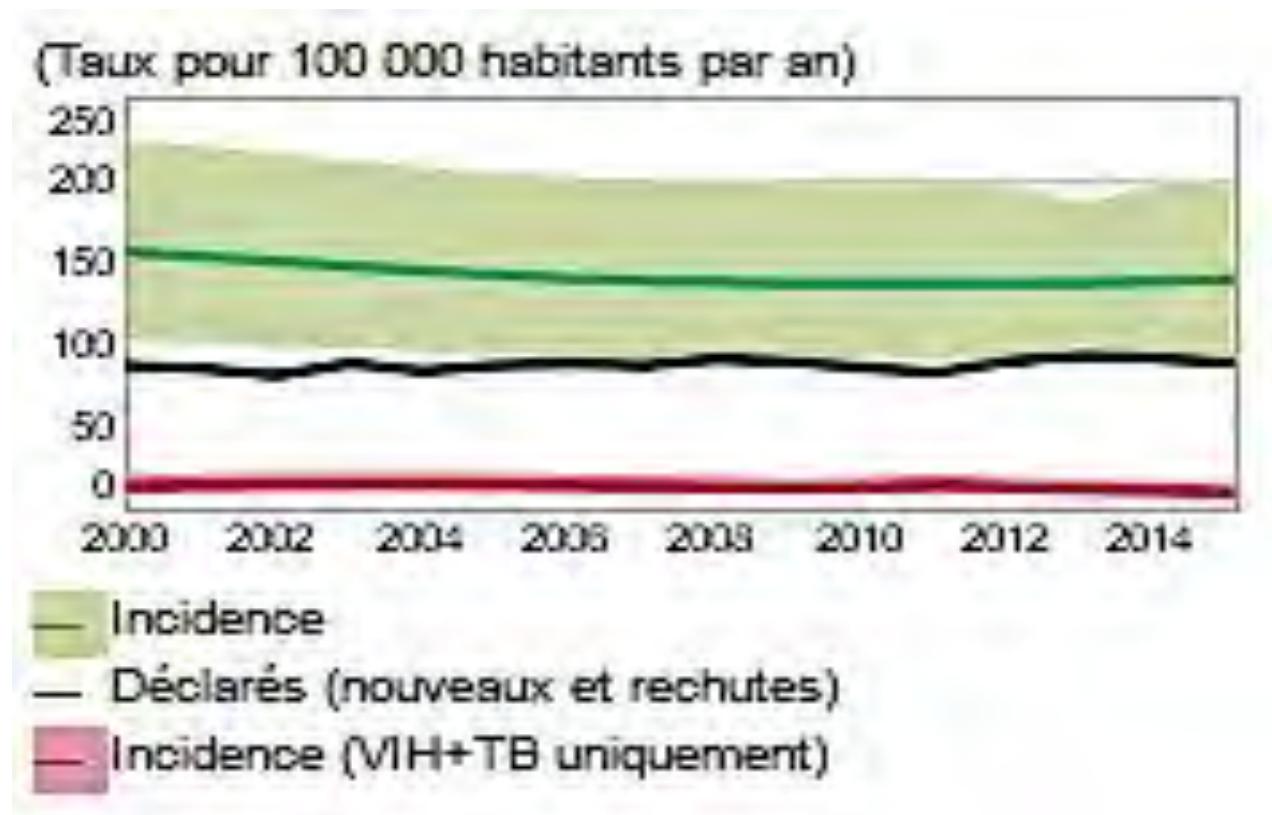


Figure 2 : Evolution des cas de tuberculose au Sénégal de 2000 à 2014 [12]

❖ Situation de la co-infection TB /VIH au Sénégal [11]

La TB est la première infection opportuniste chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Si on considère que la prévalence de l'infection VIH dans la population générale est de 0,7% et que le risque de tuberculose est au moins 20 fois plus élevé chez les individus infectés par le VIH que chez ceux qui ne le sont pas, 12% de la charge de morbidité de la tuberculose dans la population serait lié à l'infection VIH. La recherche du VIH chez les tuberculeux et celle de la tuberculose chez les PVVIH sont les axes majeurs de la gestion de l'association morbide TB-VIH au Sénégal. La proportion de tuberculeux dont la sérologie VIH est connue est passée de 51% en 2008 à 83% en 2015 et la proportion de l'infection à VIH chez les tuberculeux testés est de 7%. La proportion de malades coinfestés recevant un traitement ARV est passée de 34% en 2008 à 95% en 2015.

❖ Situation de la tuberculose multirésistante (TB-MR)

Selon la dernière enquête de prévalence de la pharmacorésistance menée en 2015 au Sénégal, il y a une proportion de 0,9% chez les nouveaux cas et 19% chez les cas déjà traités pour une tuberculose. Il est attendu chaque année plus de 250 cas de TB-MR/RR. Selon les données de notification, entre 2009 et 2015 un nombre total de 337 malades présentant une TB résistante ont été diagnostiqués dont 219 mis sous traitement de deuxième intention. De 2010 à Juin 2015, le schéma de 24 mois de l'OMS a été utilisé sur toute l'étendue du territoire. A partir de Juillet 2015 une étude observationnelle sur la faisabilité du traitement de deuxième ligne avec le schéma de 9 mois a été mise en œuvre dans les régions de Dakar et Thiès.

4. PATHOGENIE

4.1. Germe [3, 8]

Les germes causant la tuberculose appartiennent au règne des *Bacteria*, de l'embranchement des *Actinobacteria*, de l'ordre des *Actinomycetales*, du sous ordre des *Corynobactearineae*, de la famille des *Mycobacteriaceae*, du genre *Mycobacterium*.

L'espèce *tuberculosis* est responsable de la maladie, la souche *hominis* donne la tuberculose humaine.

Il se présente sous forme d'un bâtonnet droit ou légèrement incurvé de 0,2-0,5 μm de largeur sur 2-5 μm de longueur. Une fois coloré en rouge par la fuchsine et l'auramine phéniquée selon la méthode Ziehl-Neelsen il n'est plus décoloré, malgré l'action de l'alcool et des acides, on parle alors d'acido-alcoolo-résistance ; principale caractéristique des mycobactéries.



Figure 3 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope électronique [13]

Sa paroi est très riche en lipide d'où son caractère fortement hydrophobe constituant ainsi une véritable barrière de perméabilité aux composés hydrophiles, rendant inefficace la plupart des antibiotiques à large spectre. Il résiste bien au froid et à la dessiccation. Cependant, il est très sensible à la chaleur aux rayonnements UV et X et est détruit par l'alcool. Du fait de sa croissance très lente (division en 20h environ), on utilise pour sa culture des milieux spécifiques (milieux solides sélectifs à l'œuf coagulé de Lowenstein-Jensen et de Coletsos) qui donnent en deux à six semaines des colonies rugueuses ayant un aspect de verrues ou «choux fleurs » colorées en chamois à une incubation de 37°C.

4.2. Transmission [14]

La contamination est interhumaine et se fait principalement par l'inhalation des bacilles contenus dans les « gouttelettes de Pflügge » en suspension dans l'air sous forme d'aérosol provenant des voies respiratoires d'un individu infecté à la suite d'une toux, d'un éternuement et même de la parole... Les bacilles peuvent rester longtemps en suspension surtout dans un milieu confiné. Une durée d'exposition élevée dans de tels endroits, de même que des contacts élevés avec des malades de la tuberculose encore appelés bacillifères, augmente considérablement le risque de contamination. Ce dernier est aussi fonction de la quantité de bacilles en l'air, de leur virulence et des particularités biologiques de la personne exposée. Tous les sujets peuvent développer la tuberculose, cependant certains facteurs majorent ce risque, c'est le cas de l'immunodépression, de la promiscuité, de la pauvreté... La transmission du bacille de la tuberculose peut se faire aussi dans des cas très exceptionnels par voie cutanée, muqueuse mais aussi digestive (*M. bovis*).

4.3. Histoire naturelle et lésions induites

Le premier contact du bacille avec l'organisme s'appelle primo-infection tuberculeuse [15]. Une fois dans l'organisme les bacilles déclenchent la réaction du système immunitaire qui les reconnaît grâce à des constituants de leur paroi. Ils sont ainsi phagocytés par les macrophages alvéolaires, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigènes [16]. Toutes ces cellules vont contribuer à circonscrire le foyer infectieux, on parle encore de foyer initial (Figure 4). Les cellules dendritiques infectées, sous la dépendance de l'interleukine 12 (IL12), vont migrer vers le premier ganglion relais et présenter les bacilles et leurs antigènes aux lymphocytes T (LT) naïfs qui deviennent matures en une quinzaine de jours en se transformant en LT CD4+ et CD8+ qui rejoignent le foyer initial. D'autres cytokines et/ou interleukines comme le Tumor necrosis factor (TNF α), l'Interferon γ (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL12) contribuent fortement à la circonscription de la lésion tuberculeuse, ce qui fait que les pathologies et les traitements entraînant une baisse de l'immunité augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose [17]. Le rôle de la réponse T-helper (Th1), en particulier des lymphocytes T CD4+ et CD8+ producteurs d'IFN γ est considéré comme essentiel. La boucle interleukine 12 - IFN γ , entre le macrophage et le lymphocyte T CD4+ semble en particulier jouer un rôle effecteur central.

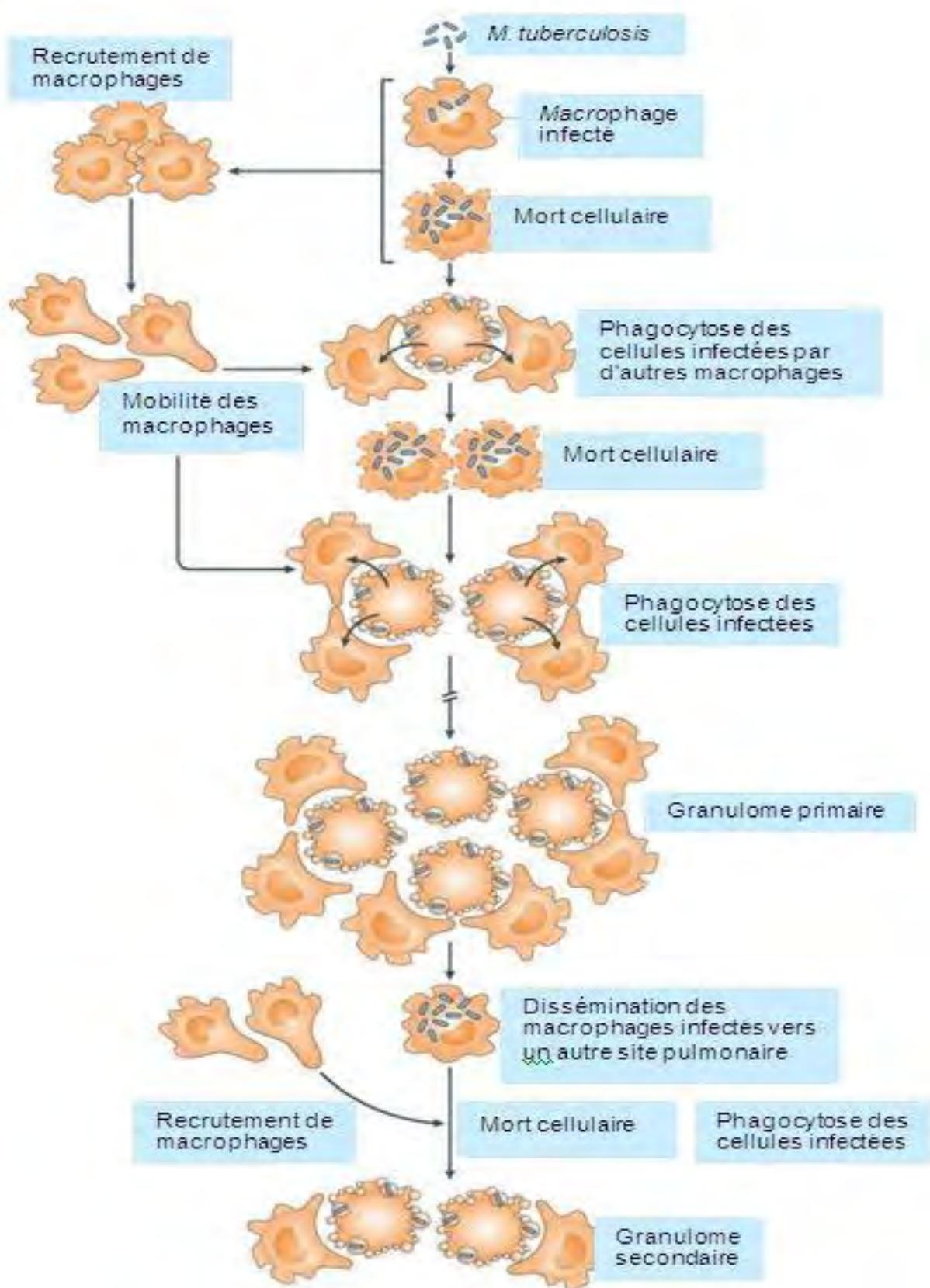


Figure 4 : Formation de la lésion initiale primaire [18]

La mise en place de ces mécanisme de défense de l'organisme contribue à la formation d'une lésion appelée granulome qui est constituée de macrophages, de cellules épithéloïdes, de macrophages différenciés en cellules géantes multinucléées (encore appelées cellules de Langhans et qui constituent une fusion de cellules épithéloïdes et de macrophages), de macrophages spumeux au bord d'une nécrose caséuse centrale contenant des bacilles tuberculeux et d'autres types cellules comme les polynucléaires neutrophiles (PN), les cellules Natural killer (NK), les cellules dendritiques, les lymphocytes et les fibroblastes [16, 17, 19] (Figure 5).

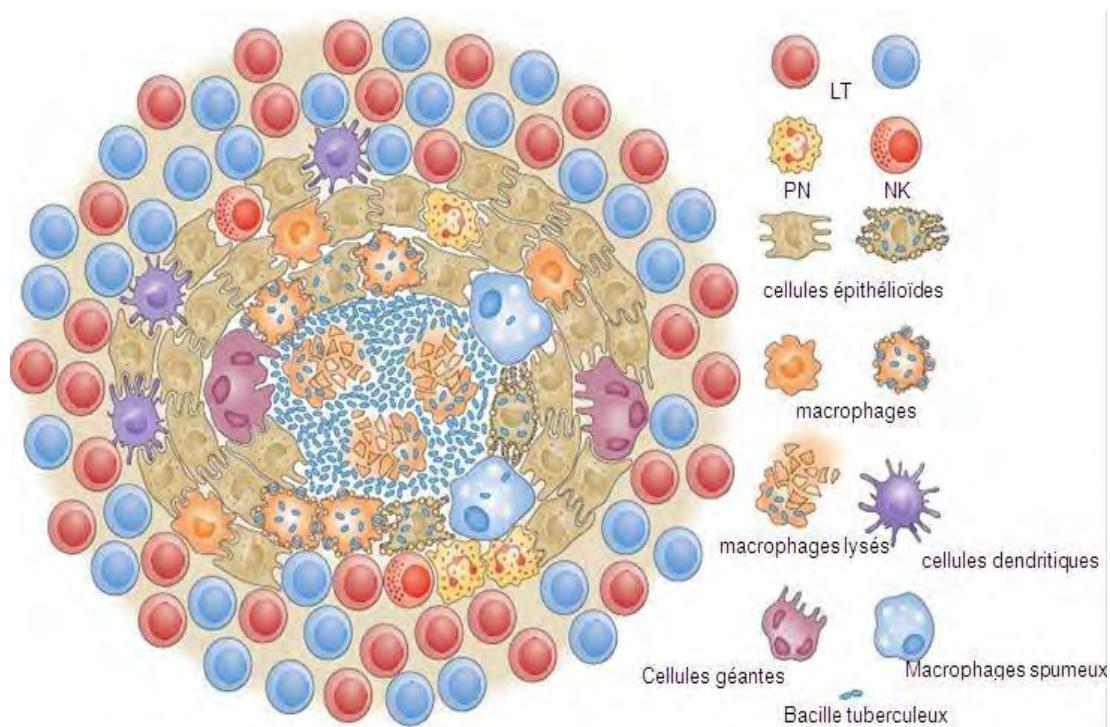


Figure 5 : Organisation du granulome primaire [18]

La formation du granulome est contrôlée par le système immunitaire dans 90% des cas ; le complexe primaire de KÜSS constitué par le foyer initial et le ganglion involuant progressivement avant de se calcifier en général. Quelques bacilles peuvent migrer à partir du foyer initial par voie lymphatique et hématogène dans d'autres organes comme les os, le foie, le péritoine, les

méninges... Ces foyers secondaires guérissent en général ou sont bien circonscrits sous l'action des mécanismes de défense mis en place par le système immunitaire ; ils ne se multiplient plus, ils ont un métabolisme ralenti. On parle dans ce cas de bacilles dormants ou quiescents. Cependant dans environ 10% des cas, la multiplication bactérienne n'est pas contrôlée et le sujet infecté va développer une maladie tuberculeuse quelques semaines après l'infection ou après une phase de latence des bacilles. Ces derniers peuvent rester quiescents pendant plusieurs mois voire plusieurs années avant d'être réactivés lors d'une baisse de l'immunité. C'est le cas chez certaines personnes infectées par le VIH ou prenant des médicaments immunosuppresseurs.

5. FORMES CLINIQUES

5.1. Type de description : la tuberculose pulmonaire [3, 20, 19, 15, 21, 22]

La forme pulmonaire de la tuberculose est de loin, la plus fréquente et est essentiellement responsable de la dissémination de la maladie. Elle s'explique par le fait que le bacille de Koch, responsable de la maladie, se multiplie essentiellement en milieu aérobie, donc en milieu riche en oxygène. Cette forme comprend : la primo-infection tuberculeuse et la tuberculose pulmonaire commune.

5.1.1. La primo-infection tuberculeuse

C'est l'ensemble des manifestations cliniques, radiologiques et immunologiques en rapport avec le premier contact du BK avec l'organisme. Elle est asymptomatique dans 90% des cas car l'infection guérie spontanément et n'est décelée que par le virage des tests tuberculiniques, on parle de primo-infection latente, les BK étant entrés dans un état de dormance.

La PIT peut être frustre, avec des manifestations cliniques discrètes comme une altération de l'état général, une fébricule, un amaigrissement, une asthénie et une

positivité de l'IDRT ; en général ces signes cliniques s'amendent progressivement. La réaction inflammatoire tuberculeuse étant bien contrôlée par l'organisme ; cependant les BK restent quiescents dans l'organisme et sont capables de se réactiver à tout moment avec plusieurs localisations possibles. Dans 5% des cas, la PIT peut évoluer d'emblée vers une tuberculose active ou tuberculose maladie caractérisée par la typhobacille de Landouzy faite de fièvre progressive en plateau située entre 39-40°C, de sueurs abondantes, de tachycardie, d'une splénomégalie, d'une IDRT positive, le sérodiagnostic de Widal et Félix étant cependant négatif. On peut également observer une réaction d'hypersensibilisation à type d'érythème noueux et de kérato-conjonctivite phlycténulaire.

5.1.2. La tuberculose pulmonaire commune

Elle fait suite à la PIT soit immédiatement ou après réactivation endogène des BK. Elle est la forme la plus rencontrée (plus de 80% des formes cliniques) et s'installe progressivement sur quelques semaines à plusieurs mois.

5.1.2.1. Les signes cliniques [7, 9, 15, 23, 24]

❖ Les signes fonctionnels

La toux est le principal signe. Elle est sèche au début, devenant secondairement productive avec des expectorations muqueuses puis mucopurulentes parfois striées de sang, on parle d'hémoptysie. Elle persiste longtemps (trois semaines ou plus) et constitue très souvent une circonstance de découverte de la maladie. Des douleurs thoraciques rythmées par la toux, une dyspnée d'effort puis de repos, de même qu'une dysphonie peuvent également être notées.

❖ Les signes généraux

Ils sont constitués essentiellement par :

- Une fièvre vespéro-nocturne associée à des sueurs profuses à prédominance nocturne,
- Un amaigrissement progressif pouvant être parfois rapide et très important,
- Une anorexie non sélective associée à une asthénie physique et psychique.

❖ Les signes physiques

L'examen physique est souvent peu contributif au début, cependant, il peut mettre en évidence dans certains cas un souffle tubaire et des râles crépitants isolés ou pouvant être mis dans le compte d'un syndrome de condensation pulmonaire.

5.1.2.2. Les signes paracliniques [17, 21, 25, 26, 27, 28, 29]

❖ Les éléments d'orientation

➤ La biologie

La biologie est peu spécifique et l'hémogramme peut être normal ou parfois mettre en évidence un syndrome inflammatoire non spécifique avec leuconeutropénie, lymphocytose, anémie, accélération de la vitesse de sédimentation (VS), augmentation de la protéine C réactive(CRP) et de la fibrinémie...

➤ L'intradermoréaction à la tuberculine (IDRT)

Encore appelée réaction de Mantoux, c'est un test fortement évocateur s'il est positif qui consiste à injecter à la face antérieur de l'avant-bras 0,1mL de tuberculine à l'aide d'une seringue de 1mL pour injection intradermique (Figure 6). La lecture se fait à la 72^{ième} heure en mesurant la taille de l'induration

avec un pied à coulisse et en décrivant la réaction locale. Le test est considéré comme positif devant une induration supérieure ou égale 8 mm ; toutefois chez une personne immunodéprimée, une taille de 5 mm suffit pour évoquer le diagnostic.



Figure 6 : Intradermoréaction à la tuberculine [17]

➤ La radiographie

Trois types d'images fortement évocatrices mais non spécifiques de la tuberculose peuvent être retrouvés :

– **La caverne** : c'est une image très suspecte de la tuberculose commune, décrite comme une clarté bien individualisée à l'intérieur d'un infiltrat sous la forme d'une image pouvant être arrondie ou ovaleaire délimitée par une paroi régulière, d'une épaisseur d'environ 2mm avec un bas-fond liquide et souvent, reliée au hile par une bronche de drainage sous la forme d'« une image en rail » (Figure 7).



Figure 7 : Radiographie thoracique de face et de profil montrant une image de caverne [17]

- **Les nodules** : sont des opacités circonscrites arrondies, denses, assez homogènes de taille variable ; du « grain de mil » au micro ou macronodule.
- **Les infiltrats** : sont des opacités en nappe avec des contours irréguliers, dégradés en périphérie, de taille variable, parfois étendus à tout un lobe et pouvant résulter de la confluence des nodules (Figure 8).



Figure 8 : Image d'infiltrat radiologique sur un cliché de radiographie du thorax [SMIT, FANN]

Ces images peuvent être de chronologie différente ou s'associer entre elles. Elles sont généralement unilatérales au début et siègent électivement au niveau des segments apicaux et postérieur des lobes pulmonaires, mais peuvent s'étendre au reste du parenchyme pulmonaire en devenant bilatéral avec parfois des destructions plus ou moins étendues pouvant aboutir à une fibrose rétractile

5.2. Autres formes cliniques

5.2.1. La miliaire tuberculeuse [29, 31, 32]

C'est une forme grave, disséminée de la tuberculose par voie hématogène survenant peu après la PIT ou à la phase terminale d'une tuberculose chronique non traitée ; peut rapidement engager le pronostic vital.

Elle se présente sous la forme d'une infection généralisée avec une fièvre élevée, prolongée, des sueurs nocturnes, et d'autres signes en rapport avec une atteinte d'autres viscères. La miliaire survient en général sur terrain immunodéprimé et la radiographie pulmonaire montre des images nodulaires ayant la taille « de grains de mil » disséminées et bien réparties aux deux champs pulmonaires (Figure 9). Des hémocultures sur milieux spéciaux peuvent être positives.



Figure 9 : Image de miliaire tuberculeuse à la radiographie du thorax [25]

5.2.2. Les formes extrapulmonaires

5.2.2.1. La tuberculose ganglionnaire [3, 17, 20, 26, 28, 31, 34]

C'est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente en rapport avec une dissémination par voie lymphatique du BK. Sa localisation périphérique la plus

habituelle est cervicale au début puis inguinale et axillaire. Les adénopathies, souvent multiples, sont de petite taille et fermes au début, puis augmentent progressivement de volume pouvant devenir fluctuant et fistuliser à la peau. Le diagnostic repose sur la cytoponction à l'aiguille fine et mieux sur la ponction-biopsie ganglionnaire qui permet une analyse anatomopathologique.

5.2.2.2. La tuberculose des séreuses [33, 36]

❖ La pleurésie tuberculeuse

C'est la présence d'un liquide séro-fibrineux dans la cavité pleurale. Elle survient en général concomitamment à la forme pulmonaire ou peut être isolée résultant d'une réactivation endogène. Les manifestations cliniques sont faites de douleurs thoraciques, de dyspnée, avec à l'examen physique un syndrome d'épanchement liquidien pleural clinique (diminution de l'ampliation thoracique, abolition des vibrations vocales, matité déclive et une diminution voire même une disparition du murmure vésiculaire) et radiologique. La ponction pleurale ramène un liquide exsudatif, jaune citrin parfois hématique riche en lymphocytes. La recherche de BK dans le liquide est en général peu contributive mais le dosage de l'ADA donne des résultats souvent très présumptifs avec une valeur prédictive de près de 100% si le taux est supérieur à 3 UI/ml. La ponction biopsie pleurale pose le diagnostic en général.

❖ La péricardite tuberculeuse

Elle est très rare, d'installation progressive et insidieuse. Elle résulterait de la rupture d'une adénopathie médiastinale et se manifeste souvent par : des douleurs thoraciques vives pouvant être aggravées par l'inspiration profonde et la toux, une dyspnée souvent modérée, une fièvre, parfois des signes d'atteinte médiastinale comme un hoquet, une dysphonie, une dysphagie... L'examen met souvent en évidence un frottement péricardique, un assourdissement des bruits

du cœur. La radiographie du thorax montre une image typique de péricardite exsudative : volumineuse opacité cardiaque aux bords symétriques réalisant une image en «thiéière» (Figure 10). C'est une forme grave pouvant engager le pronostic vital par constriction cardiaque. L'examen cytobactériologique du liquide d'épanchement peut permettre de poser le diagnostic.



Figure 10 : Image de péricardite sur le cliché thoracique d'un sujet atteint de tuberculose [25].

❖ La tuberculose péritonéale

Elle se manifeste généralement par une ascite isolée (sans œdème des membres inférieurs) de constitution progressive et dont la ponction ramène un liquide exsudatif jaune citrin, très lymphocytaire. Une fièvre vespéro-nocturne, des sueurs et une altération de l'état général sont des signes cliniques souvent associées à cette symptomatologie avec parfois à la phase de début des douleurs abdominales et des troubles du transit. La laparotomie exploratrice peut

permettre de poser le diagnostic. Un taux de LDH supérieur 90 UI/ml peut être très présumptif pour le diagnostic.

5.2.2.3. La tuberculose ostéoarticulaire [29, 31, 35, 36]

Les lésions les plus fréquentes sont discales et vertébrales réalisant une spondylodiscite tuberculeuse encore appelée mal de Pott (Figure 11). Elle se manifeste par des douleurs siégeant habituellement au niveau du rachis dorsolombaire, d'allure mécaniques au début puis inflammatoires cédant mal aux antalgiques habituels et associées la plupart du temps, dans les formes avancées à une raideur du rachis avec des gibbosités et des tassements vertébraux responsables de complications neurologiques diverses. Toutefois, divers types de lésions ostéoarticulaires peuvent être rencontrés (ostéarthrites tuberculeuses, monoarthrites, lésions des genoux, des poignets...). Le diagnostic fait appel à l'imagerie et aux analyses bactériologiques.



Figure 11 : Spondylodiscite tuberculeuse (abcès paravertébral) [25]

5.2.2.4. La tuberculose neuroméningée [27, 38]

C'est une forme très grave due à une dissémination par voie hématogène du BK. La méningite tuberculeuse est d'installation progressive sur quelques semaines. Le début est insidieux, et peut être marqué par de la fièvre modérée, des céphalées, des vomissements, une altération de l'état général, des troubles du comportement à type d'irritabilité, d'apathie... A un stade tardif s'installe un tableau constitué par un syndrome méningé, des convulsions, des troubles de la conscience, des paralysies oculomotrices voire même un coma.

Une hyponatrémie en rapport avec une sécrétion inappropriée d'ADH peut être observée. La méningite peut être isolée ou s'associer à des signes neurologiques focaux évocateurs de rhombencéphalite. L'orientation diagnostique est principalement donnée par l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) qui est souvent lymphocytaire, avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie franche. L'isolement du BK sur le liquide de ponction est rare mais la culture permet de poser le diagnostic de certitude. Une autre atteinte tuberculeuse concomitante suggère le diagnostic, mais n'est pas systématique.

Des tuberculomes intracérébraux peuvent accentuer les troubles neurologiques ou psychiatriques, ou se manifester par des crises convulsives. La TDM cérébrale et l'IRM permettent de les mettre en évidence. (Figure 12)

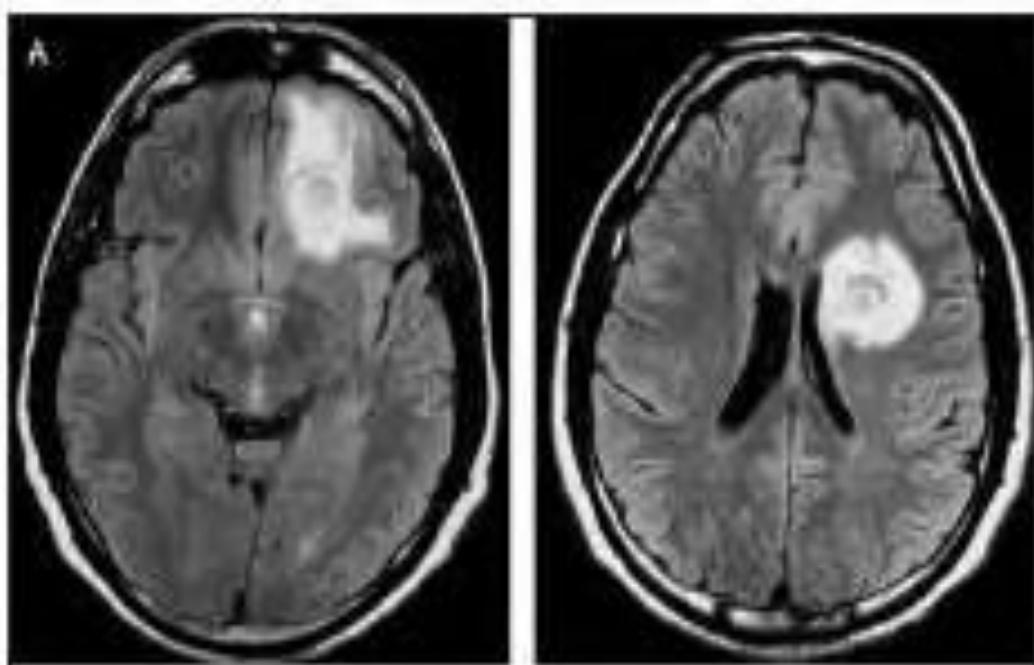


Figure 12 : Tuberculome à l'IRM [25]

5.2.2.5. La tuberculose urogénitale [15, 30, 36, 59]

L'atteinte se fait par voie hématogène, pouvant donc être secondaire à toutes les atteintes tuberculeuses primitives. La tuberculose rénale est généralement unilatérale et reste longtemps asymptomatique. Elle peut être évoquée devant des douleurs rénales sourdes, parfois aiguës (à type de colique néphrétique), une hématurie, une pyurie avec leucocyturie aseptique, des mictions douloureuses, une uretérohydronéphrose en rapport avec une fibrose des uretères... les lésions tuberculeuses sont creusantes et sténosantes, résultant de la formation des tuberculomes dans le parenchyme rénal débutant dans la corticale et allant vers la médullaire. L'uropathie intraveineuse (UIV) et l'uroTDM permettent de préciser le siège et l'étendue des lésions. La culture des urines à partir du culot de centrifugation des échantillons d'urine matinale recueillie 3 jours de suite permet de poser le diagnostic.

L'atteinte génitale chez l'homme, souvent satellite de l'infection rénale, peut se traduire par une masse scrotale, une épididymite, une orchite, une prostatite et rarement une atteinte de l'urètre et de la verge.

Chez la femme, l'atteinte des trompes dans leur partie distale est la plus fréquente, suivie par celle de l'endomètre et des ovaires, les localisations vulvaire et vaginale sont exceptionnelles.

5.2.2.6. Autres localisations de la tuberculose [15, 36]

❖ Tuberculose du tube digestif

La tuberculose intestinale, peut atteindre l'œsophage, l'estomac, le duodénum, et la région iléo-caecale. La tuberculose ano-rectale quant à elle, se manifeste par des fissures anales, des abcès ou des fistules anales.

❖ Tuberculose cutanée

La tuberculose cutanée est une forme clinique rare qui connaît une recrudescence avec l'infection à VIH/SIDA. Plusieurs aspects cliniques ont été décrits : les scrofulodermes (Ecrouelles), les gommes tuberculeuses, la tuberculose ulcéreuse orificielle, la miliaire cutanée, la tuberculose verruqueuse, le lupus tuberculeux (lupus vulgaire), les tuberculoïdes.

❖ Tuberculose de la sphère ORL

La tuberculose touche préférentiellement l'arbre respiratoire mais atteint rarement la sphère ORL. Le risque de survenue s'accroît en cas d'immunodépression surtout liée au VIH et en cas de conditions socioéconomiques défavorables, notamment en zone endémique. Elle se manifeste souvent sous forme de laryngite tuberculeuse ou d'otite moyenne tuberculeuse.

❖ Tuberculose surrénalienne

Elle s'exprime tardivement. La localisation surrénalienne accompagne fréquemment une tuberculose urogénitale. Le plus souvent les surrénales sont

augmentées de volume, siège de pseudotumeurs qui correspondent à des tuberculomes dans lesquels le BK reste quiescent.

❖ **Tuberculose hépatique, splénique et hématopoïétique**

La tuberculose hépatique, hépatosplénique ou hématopoïétique est rarement décrite. L'atteinte hépatique peut se manifester sous plusieurs formes ; l'hépatomégalie qui peut être globale dans la forme pseudo-tumorale ou intéresser un lobe dans la forme abcédée où la triade de Fontan est quasi-constante.

L'atteinte splénique est rarement isolée. Ceci du fait que le Bacille de Koch ne se localise jamais en premier lieu dans la rate ; il se manifeste par une splénomégalie discrète.

5.2.3. Les formes selon le terrain

5.2.3.1. La tuberculose chez le nourrisson et l'enfant [15]

Elle doit être évoquée devant tout contexte à risque comme une notion de contage tuberculeux, devant une malnutrition ou toute manifestation clinique notamment respiratoire qui ne cède pas malgré un traitement bien conduit visant les pathologies courantes. Le risque de passage de la tuberculose infection latente à la tuberculose maladie est d'autant plus important que l'enfant est plus jeune, et le développement d'une forme grave est plus fréquent, en particulier chez le nourrisson. Une détresse respiratoire, une fièvre, une hépatosplénomégalie et des infiltrats à la radiographie peuvent révéler la maladie les premiers mois. Devant la gravité des complications (miliaire, méningite...), il est primordial de traiter toute tuberculose, qu'elle soit latente ou active.

5.2.3.2. La tuberculose chez la personne immunodéprimée

L'organisme fait appel aux cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes, pour combattre l'infection tuberculeuse. Toutes les situations entraînant une déficience immunitaire (l'infection par le VIH, les chimiothérapies et autres traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie prolongée, la transplantation d'organe, les maladies malignes du sang ou des ganglions, l'insuffisance rénale chronique, le diabète, la malnutrition sévère, le vieillissement, le stress...) sont donc favorables au développement du BK dans l'organisme. Un taux de CD4 inférieur $200/\text{mm}^3$ augmente le risque de développer les formes extrapulmonaires de la maladie.

6. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DE LA TUBERCULOSE

6.1. Les techniques d'examen [40]

Afin de diagnostiquer une tuberculose il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est 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 au lavage broncho-alvéolaire. Pour la tuberculose extra-pulmonaire, il s'agira d'utiliser les liquides de ponction pleurale, péritonéale, lombaire (liquide céphalorachidien), péricardique, articulaire, ganglionnaire, les prélèvements de selles, d'urines, de pus... On pourra faire des cultures des tissus divers ou pratiquer des biopsies. Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du BK notamment sa multiplication qui est lente (division en 20h).

La mise en évidence du bacille de Koch requiert des moyens divers dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter grâce aux progrès technologiques. Le choix entre ces moyens dépend d'abord du site de la tuberculose, de la disponibilité des moyens et de l'apport de ces derniers au diagnostic positif formel.

6.2. La microscopie

L'examen microscopique reste une technique simple. Le microscope optique (MO) permet de mettre en évidence le BK après préparation spéciale des prélèvements ; deux types de colorations sont les plus utilisées :

- Celle dite de **Ziehl-Neelsen** qui consiste à recouvrir le frottis de fuchsine phéniquée, de le chauffer puis d'essayer de le décolorer par l'action des acides et de l'alcool comme dans la coloration de Gram. Les bacilles résistent à cette décoloration d'où leur appellation de BAAR et apparaissent au microscope comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, plus ou moins granuleux, regroupés par paires ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation (**Figure 13**).

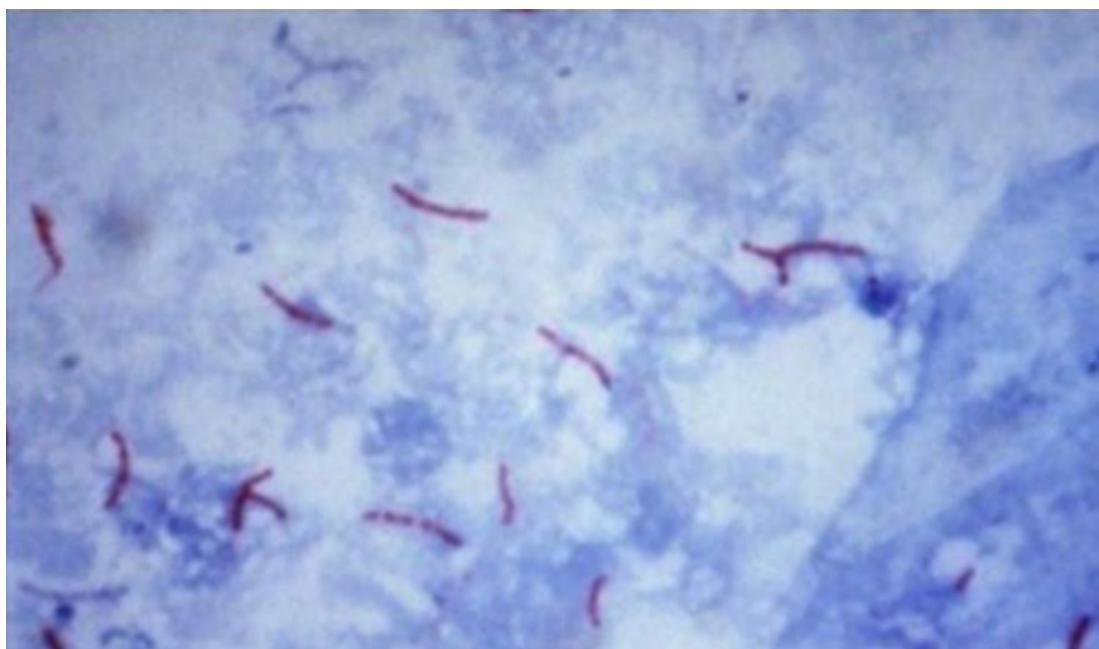


Figure 13 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges après coloration de Ziehl-Neelsen [40]

Pour les prélèvements, l'OMS recommandait en 2007 de recueillir deux prélèvements pendant 2 jours successifs au lieu de 3 et depuis 2009, il faut réaliser les deux prélèvements successifs le même jour. L'examen direct

consiste à lire la préparation à l'aide d'un microscope optique binoculaire disposant d'un objectif à immersion de grossissement 100 ; c'est la méthode conventionnelle qui permet un diagnostic rapide dans les deux heures. Il est peu coûteux et très sensible pour les formes bacillifères (TPM+).

La contagiosité de chaque patient est fonction du nombre de bacille présent dans les expectorations raison pour laquelle l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) a proposé un code de lecture qui permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire. Les BAAR se trouvant sur 100 champs (environ une longueur et une largeur de lame) seront comptés (Tableau II) [2].

Tableau II : Code de lecture pour le diagnostic de la tuberculose [2]

Nombre de bacilles	Résultat
Pas de BAAR pour 100 champs	-
1 à 9 BAAR pour 100 champs	Nombre de BAAR comptés
10 à 99 BAAR pour 100 champs	+
1 à 10 BAAR par champ	++
Plus de 10 BAAR par champ	+++

Cependant l'examen direct reste peu contributif dans les tuberculoses extrapulmonaires (TEP), chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients infectés par VIH. La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible.

- Celle à *l'auramine* ou de Dugomier, où la fuschine est remplacée par l'auramine, elle utilise *le microscope à fluorescence (MF)* et spécialement le microscope Light Emitting Diode (LED). Ce dernier est muni d'une lampe à ultraviolet qui permet de visualiser les bacilles fluorescents. C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est

meilleure (84%) avec une spécificité de 97 % [39]. Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents sur fond rouge pour les frottis colorés à l'auramine (Figure 14) [20, 39]. Elle permet une lecture plus rapide et une économie de temps non négligeable dans les laboratoires à grand débit. Le coût élevé des microscopes à fluorescence utilisant des lampes à vapeur de mercure a limité dans le passé la généralisation de cette technique et son utilisation dans les régions où la tuberculose est endémique [40, 41]. Aujourd’hui les microscopes LED sont très utilisés car moins couteux, ils utilisent moins d’énergie et il n’y a pas la nécessité d’une chambre obscure pour la lecture.

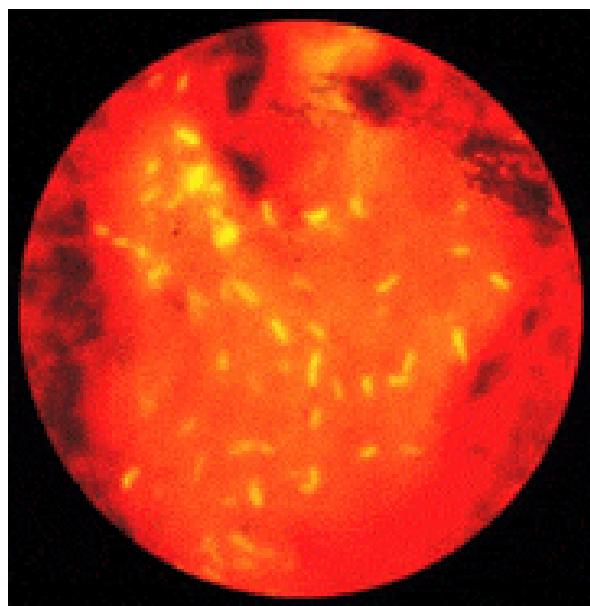


Figure 14 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope LED [25]

6.3. La culture

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité meilleure que celle de la microscopie et des méthodes moléculaires. Elle permet de confirmer les cas, d’effectuer le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Elle renseigne également sur la

viabilité du germe [40,41]. Elle consiste à ensemencer le produit pathologique suspect dans des milieux de culture spécifiques.

6.3.1. Les milieux solides

6.3.1.1. Lowenstein-Jensen

Il s'agit d'un milieu solide enrichi à l'œuf où les bacilles tuberculeux vont pousser à 37°C et vont donner en 2 à 12 semaines d'incubation selon que le produit pathologique soit très riche en bacille ou paucibacillaire [42] des colonies visibles à l'œil nu ayant un aspect de « choux fleur », arrondies, de couleur crème beige, à surface sèche et rugueuse, bien individualisées ou en nappe (Figure 15).

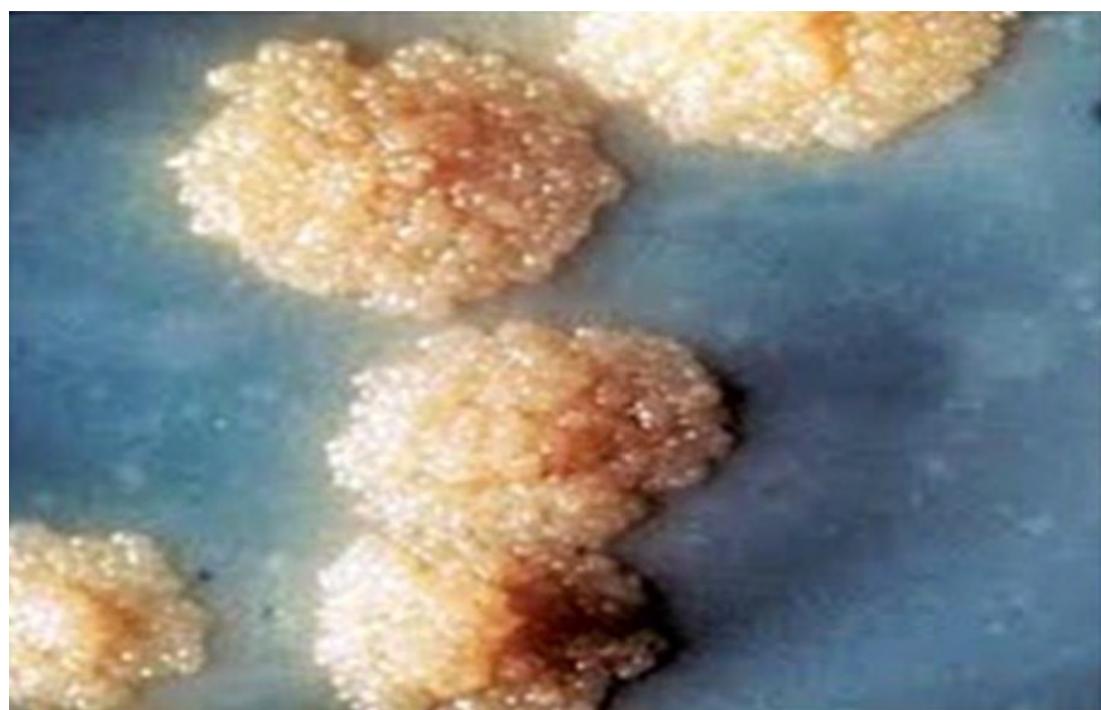


Figure 15 : Colonies jaunes rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide [40]

6.3.1.2. Coletsos

C'est un milieu qui favorise la culture de *M. bovis* et *M. africanum*

6.3.1.3. Middlebrook 7H10 et 7H11

Permet aux bacilles incubés dans une atmosphère contenant 10% de CO₂ de bien pousser.

6.3.2. Les milieux liquides

D'autres milieux de cultures où les BAAR poussent plus rapidement peuvent être utilisés [41,43]. Ils sont actuellement automatisés et ont considérablement réduit le délai de détection par rapport aux milieux solides ; le ramenant à environ 10 à 14 jours contre 3 à 4 semaines pour les échantillons microscopiquement positifs [44]. On en distingue différents systèmes qui pour la plupart sont non radioactifs de nos jours contrairement au BACTEC 460TB (respirométrie radiométrique ; Becton Dickinson, New Jersey, États-Unis), on distingue [46].

6.3.2.1. La méthode BACT/Alert3D [43,45]

Automatisé (Biomérieux, Craponne, France) basée sur le virage de la couleur de pastille au fond du tube en rapport avec l'acidification du milieu de culture, conséquence de la croissance des mycobactéries.

6.3.2.2. La méthode MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube)

C'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec960TB). Elle a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Elle est basée sur la présence dans le tube d'un sel de ruthénium qui émet une fluorescence visible en lumière violette et dont l'intensité croît lorsque la pression partielle en oxygène diminue dans le tube, signant ainsi la croissance des mycobactéries [47, 48].

6.3.2.3. La méthode Versa Trek [45]

Elle permet d'enregistrer les changements de pression au niveau de la partie supérieure d'un tube de même que les modifications dans la production ou la consommation de gaz liées à la croissance bactérienne. Ces systèmes en milieu liquide ont une sensibilité d'environ 10 % supérieure aux milieux solides [45]. Ils ont permis de réduire le délai diagnostique en moyenne à 10 - 14 jours et d'avoir rapidement un antibiogramme pour les antibacillaires de première ligne en 2 à 8 jours. Cependant ce type de culture expose à un risque élevé de contamination et le coût reste élevé. L'idéal serait de combiner les deux cultures sur milieux liquides et solides d'autant plus que, certaines souches de mycobactéries ne poussent qu'en milieux liquide et d'autres qu'en milieux solide [48].

6.3.3. Les autres techniques

D'autres techniques diagnostiques dérivant des milieux liquides ou solides peuvent être décrites.

6.3.3.1. La technique MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility)

Elle utilise un microscope inversé et permet de mettre en évidence une croissance des bacilles dans des plaques à puits sous formes de « cordes » et permet également de détecter une résistance aux antibiotiques en rajoutant au milieu liquide la rifampicine ou l'isoniazide [45].

6.3.3.2. Le Test à la nitrate-réductase (NRA)

Il est basé sur la propriété des mycobactéries à pouvoir réduire les nitrates en nitrite ; ce qui est mis à profit par une réaction colorimétrique qui permet de détecter rapidement la croissance bactérienne mais aussi de tester la sensibilité aux antituberculeux [50].

6.3.3.3. La méthode colorimétrique (Colorimetric Redox Indicateur [CRI])

Elles sont basées sur le virage d'un indicateur qui permet de mettre en évidence la croissance bactérienne. Plusieurs indicateurs peuvent être utilisés tels que le diméthylthiazol-diphényl-tétrazolium (MTT) ou la résazurine.

Une étude a comparé par des tests de sensibilité ces deux dernières méthodes (NRA et CRI) et a retrouvé une sensibilité de 98% et 97% pour la rifampicine et l'isoniazide et une spécificité de 99% et 98% [40].

6.4. Les techniques de biologie moléculaire [51]

Ils sont de plus en plus utilisés de nos jours et reposent essentiellement sur l'amplification génique qui consiste à détecter et à amplifier artificiellement une séquence d'acides nucléiques spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Ce sont des tests très sensibles en général, mais cette sensibilité peut être remise en cause par la présence et la perte d'acides nucléiques lors de l'extraction et de la préparation de l'échantillon. Leur spécificité est également très appréciable, pouvant être amélioré grâce à des techniques d'hybridation. Les tests les plus récents, en plus de la détection de *Mycobacterium tuberculosis*, arrivent à déterminer les résistances au antituberculeux notamment à la rifampicine et/ou à l'isoniazide.

6.4.1. Le test d'hybridation sur bandelettes ou line probe assay (LPA)

Ce sont des tests basés sur l'amplification de fractions de gènes codant pour la cible des antituberculeux ; il s'agit essentiellement de l'espace intergénique 16S-23S puis hybridation inverse avec sondes est faite. Ils peuvent être réalisés à partir d'échantillons dont l'examen direct ou la culture sont positifs et

permettent en quelques heures de détecter la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. Deux tests sont commercialisés Innolipa Mycobacteria* (*Innogenetics*) et génotype *Mycobacterium* CM/AS (*Hain Lifescience*). L'identification du complexe *tuberculosis* ainsi que de 15 à 16 mycobactéries non tuberculeuses est réalisée simultanément et en quelques heures. La différenciation des espèces au sein du complexe *tuberculosis* est réalisée à l'aide d'autres bandelettes génotype MTBC (*Hain Lifescience*). Quand elles sont réalisées à partir des cultures liquides ou solides, ces techniques d'hybridation présentent des sensibilités et des spécificités proches de 100 %. Leur application directe sur les produits pathologiques n'est pas adaptée, une primoculture est nécessaire [41].

6.4.2. Le test XpertMTB/RIF

C'est un test moléculaire unitaire qui permet la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Il permet également de déterminer leur éventuelle résistance à la rifampicine par la détection des mutations les plus fréquentes du gène *rpoB* en deux heures. Il est réalisé sur la plateforme GenXpert® (Cepheid). Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser, à la demande et dans une seule cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex (Figure 16). L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène *rpoB*, qui code la sous-unité de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine. Cinq sondes de type « balise moléculaire » couvrent l'ensemble de cette région et s'hybrident avec les séquences sauvages. Une étude réalisée sur des dilutions en série de suspensions bactériennes préparées à partir de souches de référence du complexe *tuberculosis* a démontré que la technique Xpert MTB/RIF fournissait une évaluation rapide et fiable de la charge bactérienne au-dessus d'un seuil de 100

bactéries par échantillon [52]. De ce fait, dans des cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, cette technique permet sur des prélèvements microscopiques négatifs d'optimiser un diagnostic rapide de tuberculose en moins de 2 heures [53]. Contrairement aux autres techniques de PCR, l'étape de lavage intégrée dans la cartouche du test permet de ne conserver que les organismes intacts sans toutefois faire la distinction entre organismes viables et non viables [54]. Les études récentes sur l'évaluation de la performance diagnostique de ce test ont montré que la sensibilité par rapport à la culture était de plus de 98 % pour les prélèvements à microscopie positive mais de 68 % pour les prélèvements à microscopie négative.

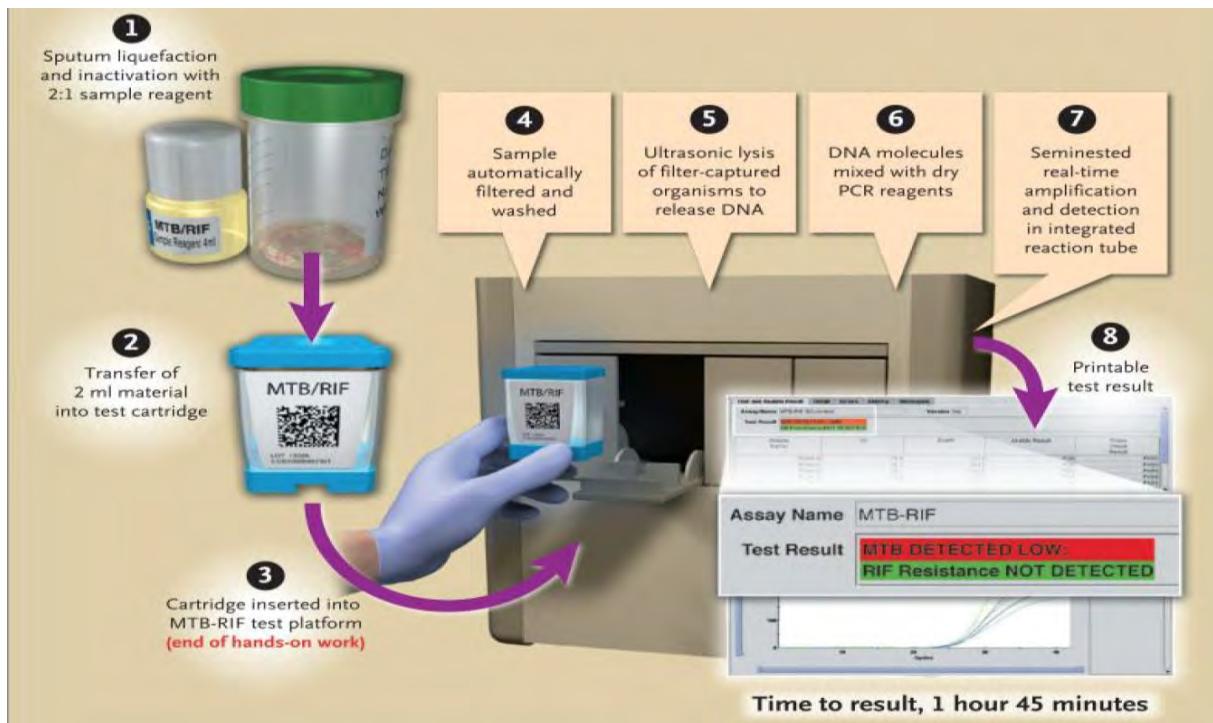


Figure 16 : Différentes étapes de réalisation du Gen-Xpert [49]

6.5. L'anatomie pathologie [20, 26, 55]

C'est un examen qui permet de mettre en évidence des lésions macroscopiques et microscopiques très contributives au diagnostic de la tuberculose.

❖ Macroscopie

- **La nécrose caséuse** : c'est la lésion la plus caractéristique et a un aspect blanc-grisâtre comparable à du fromage blanc d'où son nom. Elle peut se ramollir, se dessécher et se calcifier.
- **Le tubercule** : lésion nodulaire constituée de caséum et d'une coque plus ou moins épaisse.
- **La caverne** : fait suite à l'évacuation d'un tubercule dans un conduit naturel ; une bronche en général.
- D'autres types de lésions macroscopiques nodulaires, diffuses ou ulcérées peuvent être décrites.

❖ Microscopie

Elle décrit un granulome épithéloïde gigantocellulaire avec nécrose caséuse centrale faite d'une substance éosinophile, craquelée, granuleuse, ou homogène pouvant être complète ou incomplète avec persistance de quelques débris nucléaires. Cette nécrose caséuse centrale est entourée de macrophages à noyau ovalaire réniforme et à cytoplasme clair dénommés cellules épithéloïdes. Ces dernières peuvent fusionner pour donner des cellules multinucléées géantes appelées cellules de Langhans ; puis il se produit un agencement des noyaux en couronne à la périphérie du cytoplasme. Tout autour de ces amas macrophagiques il existe beaucoup de lymphocytes CD4+ et CD8+ et des fibroblastes qui forment une sorte de capsule.

6.6. Les nouveaux tests biologiques

6.6.1. Les tests interferon gamma release assays (IGRAs) [43, 56, 57, 58]

La réponse immunitaire à l'infection tuberculeuse est à médiation cellulaire et se traduit par la synthèse de cytokines de type T-helper (Th1) notamment l'Interféron-gamma (INF- γ) ; cette cytokine est bien connue comme étant une

molécule essentielle dans la lutte contre les infections à mycobactéries. Les tests IGRAs) sont des tests immunologiques basés sur l'identification in vitro d'une réponse immunitaire adaptative dirigée contre des antigènes spécifiques, synthétiques qui présentent de grandes homologies de structure avec les protéines de *Mycobacterium tuberculosis* : **ESAT-6** (early secreted antigenic target 6), **CFP-10** (culture filtrate protein 10) et **TB7.7**, permettant ainsi de les simuler.

Ces tests sanguins mesurent l'interféron- γ (IFN- γ) libéré par les lymphocytes antérieurement sensibilisés par le bacille de la tuberculose. Deux tests sont actuellement commercialisés : le QuantiFERON-TB Gold In-Tube® qui se fait par dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) dans le sang total héparinisé et le T-SPOT-TB (Oxford immunotec, UK) basé sur une technique d'ELISPOT, quantifiant le nombre de cellules mononucléées sanguines capables de produire de l'IFN- γ en réponse à un contact avec ces différents antigènes ; c'est le test le plus répandu et le plus performant . Ces tests ont l'avantage d'être au moins aussi sensibles que l'IDRT, d'être rapides et simples d'utilisation. Mais aussi, permettent de détecter une immunodépression et d'évaluer l'efficacité thérapeutique des personnes atteintes d'une tuberculose latente. Les antigènes peptidiques utilisés peuvent être présents chez *M. leprae*, mais ils sont absents des souches vaccinales du BCG et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, à l'exception de *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. flavescens*. Ces tests sanguins ne sont donc pas influencés par la vaccination préalable par le BCG (contrairement à l'IDR), ni par les mycobactéries environnementales les plus courantes, incluant les espèces du complexe *M. avium*. Cependant, elles ne peuvent pas distinguer une infection tuberculeuse latente d'une tuberculose active, ni d'exclure une tuberculose.

6.6.2. Le dosage de l'adénine désaminase (ADA)

C'est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes d'où une augmentation de sa concentration lorsque ces derniers sont activés. Elle est dosée dans les liquides des séreuses et est très contributive pour le diagnostic de tuberculose si son taux est supérieur à 70 U/l avec un rapport lymphocytes/neutrophiles > 0,75.

6.6.3. Les tests antigéniques [35]

6.6.3.1. La Détection de l'antigène MPT64 [43]

Ce test est basé sur un dosage immunochromatographique conçu pour la détection qualitative à partir d'un tube de culture MGIT positif. La protéine MPT-64 est sécrétée dans le milieu de culture et permet une confirmation de l'appartenance au complexe *Mycobacterium tuberculosis* à l'exception de certaines souches (*M. bovis*) avec une très bonne sensibilité et spécificité. Ce test est très abordable en matière de coût et peut se faire en 15 minutes.

6.6.3.2. La Détection de lipoarabinomannane [43, 59]

C'est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, présent dans la paroi cellulaire des mycobactéries. Cette molécule n'est pas spécifique pour le complexe MTB mais plusieurs groupes ont montré la présence de concentrations mesurables de lipoarabinomannane dans les expectorations ou dans les urines des patients atteint de tuberculose. Des données préliminaires positives ainsi que l'avantage d'utiliser un simple test urinaire pour détecter une tuberculose ont rapidement conduit au développement d'un test ELISA commercial (Clearview TB, Inverness Medical Innovations, Waltham, MA, États-Unis) ; c'est un test peu onéreux, rapide et facile à réaliser.

7. LE TRAITEMENT [3, 21, 22, 60, 61, 62]

7.1. Traitement curatif

7.1.1. But

- Traiter et guérir le malade ;
- Rompre la chaîne de transmission ;
- Eviter l'émergence de souches résistantes ;
- Eviter et traiter les complications.

7.1.2. Moyens

7.1.2.1. Les moyens hygiéno-diététiques

Ils englobent entre autre, une alimentation hypercaloriques riche et bien diversifiée, arrêt de toute intoxication alcoololo-tabagique et l'isolement du malade dans certaines conditions.

7.1.2.2. Les moyens étiologiques

❖ Les antibiotiques de première ligne

On distingue :

- les antituberculeux majeurs qui sont bactéricides avec quatre molécules : l'isoniazide et la streptomycine actifs sur bacilles extracellulaires, la pyrazinamide sur les bacilles intracellulaires et la rifampicine active sur toutes les populations de bacilles tuberculeux ;
- les antituberculeux mineurs qui sont bactériostatiques ; il s'agit de l'éthambutol (Tableau III).

Il existe des associations à dose fixe qui permettent de regrouper 2 à 4 molécules dans un seul médicament, ce qui facilite l'observance grâce à la réduction du nombre de médicament à prendre et limite par ailleurs les risques de résistance

et d'erreur de prescription ; cependant, l'ajustement des posologies est plus difficile et ces médicament sont plus onéreux (Tableau V).

Tableau III : Antituberculeux de première ligne

Molécules	Présentations	Dose/24H	Effets secondaires	Surveillance
		Voie		
Rifampicine (R)	Gél. 300mg	10 mg/kg/jr	Hépatite	
	Susp.10mg/6m g	sans dépasser 600 mg/jr	Choc Thrombopénie	Transaminases Hémogramme
	Amp. 600mg	PO ou IV	Anémie	
			hémolytique	
Isoniazide (H)	Cp 50 et100 mg, Ampoule 500mg	5 mg/Kg/jour	Cytolyse hépatique, Neuropathies, Troubles psychiques	Transaminases
Ethambutole (E)	Cp 250mg	25 mg/kg/jr	Névrite optique	Examen
	Cp 500mg	PO	(dose dépendante)	ophtalmologique
	Cp 1200mg			
	Cp 400mg			
Pyrazinamide (Z)	Cp 500mg	25 à 30 mg/kg/jr	Hépatite	Transaminases
			Goutte	Uricémie
Streptomycine (S)	Amp. 100mg	15 mg/kg/jr	Surdité bilatérale	Audiogramme
		sans dépasser 1g/jr	définitive non appareillable	Azotémie Crétatininémie
		IM		

Tableau IV : Association à dose fixe d'antituberculeux

MEDICAMENT	PRESENTATION	CONCENTRATION POUR UTILISATION QUOTIDIEN
RIFAMPICINE + ISONIAZIDE (RH)	Comprimés	150 mg + 74 mg
	Comprimés ou sachet	300 mg + 150 mg 60 mg + 30 mg
ETHAMBUTOL + ISONIAZIDE (EH)	Comprimés	400 mg + 150 mg
RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL + ISONIAZIDE + PYRAZINAMIDE (RHZE)	Comprimés	150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg
RIFAMPICINE + ETHAMBUTOL + PYRAZINAMIDE (RZE)	Comprimés	150 mg + 75 mg + 400 mg

❖ Les antibiotiques de deuxième ligne

Ils offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques surtout avec l'augmentation des résistances aux antituberculeux de première ligne (Tableau V).

Tableau V : Antituberculeux de deuxième ligne

Groupes	Molécules	Posologies	Effets indésirables
Aminoglycosides injectables	Streptomycine	15mg/kg/j	Ototoxicité, néphrotoxicité
	Kanamycine		Troubles de la crase réactions lipoïdes
	Capréomycine		Troubles métaboliques, Hépatotoxicité
	Amikacine		Ototoxicité, néphrotoxicité hématotoxicité
Fluoroquinolones	Gatifloxacine	400mg/j	anorexie, nausées, vomissements, troubles neurosensoriels
	Moxifloxacine	400mg /j	
	Levofloxacine	750-1000mg	
	Ofloxacine	600-800mg/j	
	Ciprofloxacine	500-750mg/j	
Antituberculeux bactériostatiques	Ethionamide	500-750mg/j	Troubles gastriques, psychoses, troubles endocriniens, impotence, céphalées
	Cyclosépine	15-20mg/kg/j	Troubles de l'élocution
	Acide para-aminosalicylique (PAS)	150mg/kg/j	Troubles gastro-intestinaux, cutanés, hépatiques et métaboliques
Antituberculeux	Linézolide	600mg/j	pancytopénie, NORB, troubles digestifs, polynévrite des MI
	Lampréne	100mg/j	coloration de la peau, photosensibilité, trouble digestifs
	Diarylquinoline	400mg/j pendant 15jours puis 200mg×3/ semaines pendant 22 semaines	Troubles du rythme cardiaque

7.1.2.3. Les moyens adjutants

Ils permettent d'améliorer l'état général des patients mais aussi la prévention de certaines complications liées au traitement ; il s'agit entre autres :

- De la prise quotidienne de pyridoxine permet de prévenir les neuropathies liées au traitement ;
- Du repos et d'une alimentation suffisante et équilibrée ;
- De la supplémentation en fer et des régulateurs du transit ;
- De la corticothérapie : à la dose de 0,5 à 1mg/Kg/j de prednisone ; elle est indiquée en cas les miliaire asphyxiante, de tuberculoses exsudatives, afin de diminuer rapidement les phénomènes inflammatoires qui sont à l'origine des séquelles fibreuses et des complications fonctionnelles parfois sévères (péricardite constrictive, cloisonnement méningé). La corticothérapie joue également un effet favorable sur les troubles de la conscience et les troubles neurologiques observés dans les tuberculoses cérébrales ou méningées ;
- De la kinésithérapie ;
- De la chirurgie qui peut contribuer au diagnostic à la phase initiale mais, associée au traitement elle peut aussi avoir un intérêt thérapeutique notamment en cas de persistance de certaines masses.

7.1.3. La conduite du traitement

7.1.3.1. Le bilan préthérapeutique

Il permet un bon suivi du traitement en recherchant des anomalies qui pourraient motiver une adaptation de celui-ci.

- Recherche des antécédents de traitement antituberculeux afin de préciser des situations d'échec ;
- Un dosage des transaminases ;
- Un dosage de l'urée sanguine et de la créatininémie ;

- Un dosage de l'uricémie ;
- Une campimétrie et un fond d'œil ;
- Une étude des visions de couleurs ;
- Un audiogramme.

7.1.3.2. Les principes du traitement

- Association de plusieurs antituberculeux afin de ne pas sélectionner des souches résistantes.
- Durée suffisamment prolongée pour obtenir une stérilisation complète des foyers infectieux et être actif sur toutes les populations de bacilles (y compris les bacilles quiescents et intracellulaires).
- Une prise quotidienne à jeun
- Expliquer au patient l'importance de l'observance thérapeutique. Ce qui a amené l'OMS à proposer la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) ou traitement de brève durée sous surveillance directe au moins pendant les premiers mois de traitement.

7.1.3.3. Les protocoles thérapeutiques

❖ Traitement standard

Les antituberculeux de première intention sont utilisés pour les nouveaux cas de TB et en cas de retraitement. Le traitement de seconde ligne est indiqué en cas de tuberculose multirésistante, définie comme une tuberculose liée à un bacille résistant au moins à la rifampicine et à l'isoniazide. Il peut s'agir d'une résistance primaire lorsque le malade n'a jamais été traité auparavant ou a été traité moins d'un (1) mois, ou d'une résistance secondaire si le malade a déjà été traité pendant au moins un (1) mois. Les antituberculeux s'administrent en deux (2) phases (intensive et de continuation) et les régimes de traitement diffèrent selon les pays, le profil de résistance, les coûts des soins. Au Sénégal, le PNT a

mis en place, depuis 2007, des associations de doses fixes de 4 médicaments (RHZE).

Il faut signaler qu'un nouveau guide pour le traitement de la tuberculose au Sénégal est en cours de validation. La posologie de la rifampicine, de l'isoniazide et de la pyrazinamide a été augmentée de 5 mg/kg/j pour les enfants. Et la durée du traitement pour la tuberculose ostéo- articulaire et la tuberculose neuroméningée est de 12 mois.

Aujourd'hui, les schémas thérapeutiques ont été révisés. La streptomycine a été retirée et le schéma est identique pour les nouveaux- cas et les cas de retraitement c'est à dire 2 mois de RHZE et 4 mois de RH. Toutefois, pour les cas de retraitement, il faudra s'assurer au préalable qu'il n'existe pas de résistance à la rifampicine en réalisant un Gen-xpert.

❖ Cas particuliers

- Chez *l'enfant* l'usage de la streptomycine est contre indiqué à cause de sa toxicité pour la huitième paire crânienne (nerf cochléovestibulaire) ; pouvant être à l'origine d'une surdité.
- Chez l'enfant de moins de cinq ans, l'éthambutol est contre-indiquée car pouvant entraîner une névrite optique.
- Chez le *sujet vivant avec le VIH*, on tiendra compte des interactions médicamenteuses entre les antituberculeux et les antirétroviraux. Ainsi, l'association antiprotéases et rifampicine nécessite une réadaptation posologique avec une augmentation de la dose de ritonavir. L'idéal étant de remplacer la rifampicine par la rifabutine. Pour les patients naïfs, le traitement antirétroviral sera instauré 15 jours après le début des antituberculeux.
- En cas *d'insuffisance rénale*, les posologies de la pyrazinamide devront être réadaptées à la clairance de la créatinine. Il est nécessaire aussi de diminuer les doses de streptomycine ou d'arrêter ce médicament.

- En cas de *grossesse* associée à une tuberculose active, l’abstention thérapeutique est sans doute plus nocive pour l’embryon ou le fœtus, qu’un traitement par association standard RHEZ. Toutefois la streptomycine est contre indiquée. En cas de tuberculose active chez une femme allaitante, un traitement antituberculeux bien conduit est primordial afin d’éviter toute transmission de bacilles au nouveau-né. En effet, tous les antituberculeux sont compatibles avec un allaitement normal. Toutefois, le taux de médicaments dans le lait maternel est insuffisant pour traiter une éventuelle infection de l’enfant. L’enfant né d’une mère tuberculeuse active, devait recevoir une chimioprophylaxie à l’isoniazide.
- En cas d’*insuffisance hépatique*, le pyrazinamide est contre-indiqué.
- En cas de tuberculose multirésistante il faut passer à autre régime de traitement.

Tableau VI : Régime TB-MR Sénégal

Période	Phase intensive	Phase de continuation
Protocole 24 mois	6 mois	18 mois
	Aminoside (Am)	Pyrazinamide (Z)
	Levofloxacine (Lfx)	Levofloxacine (Lfx)
	Etionamide (Eto)	Etionamide (Eto)
	Cyclosépine (Cs)	Acide Para Amino
	Acide Para Amino	Salicylique (PAS)
	Salicylique (PAS)	
	Pyrazinamide (Z)	
Protocole 9 mois (étude pitole)	4 mois	5 mois
	Kanamicine (Km)	Moxifloxacine (Mfx)
	Moxifloxacine (Mfx)	Clofazimine (Cfz)
	Prothionamine (Pto)	Etambutol (E)
	Isoniazide (H)	Pyrazinamide (Z)
	Clofazimine (Cfz)	
	Etambutol (E)	
	Pyrazinamide (Z)	

7.1.3.4. La surveillance du traitement

Elle est clinique et paraclinique et permet d'apprécier :

- *l'observance thérapeutique* (rechercher une coloration orangée des sécrétions liée à la rifampicine, une élévation de l'urée liée à la pyrazinamide).
- *la tolérance thérapeutique* (interrogatoire du patient à la recherche d'effets indésirables, bilan hépatique régulier à la phase de début pour guetter une éventuelle cytolysé hépatique en rapport avec les trois

antituberculeux majeurs, faire un examen ophtalmologique à la recherche de complications liées à l'éthambutol, examen neurologique à la recherche de neuropathies).

- *l'efficacité du traitement* (rechercher une régression des signes généraux notamment une apyrexie stable et un gain pondéral mais aussi des signes fonctionnels. Faire des contrôles bactériologiques à 2 mois avant de passer à la deuxième phase mais aussi au 5^e mois. Un antibiogramme sera effectué en cas de suspicion de résistance. Une radiographie du thorax de contrôle se justifie au 2^e mois pour s'assurer de la bonne évolution puis à 6 mois de traitement. Cette dernière servira de référence en cas de récidive éventuelle.

La stratégie DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) est une stratégie globale du programme « Stop TB ». Elle consiste en une administration des antituberculeux sous surveillance directe du personnel soignant garantissant ainsi une bonne observance thérapeutique.

7.2. Le traitement préventif

7.2.1. La prévention primaire

- *La sensibilisation et l'information* : La tuberculose étant une maladie qui sévit essentiellement dans les pays pauvres, sa prévention passe une bonne information des populations les plus touchées, qui une fois éduquées aux stratégies de lutte, pourront changer de comportements pour faire face à ce fléau mondial.
- *Le dépistage et la prise en charge des cas* : Ils demeurent essentiels dans la prévention de la maladie. Ainsi, les sujets contacts qui sont dans l'entourage d'une personne atteinte de TB, les personnes ayant une baisse de l'immunité telle que les PV-VIH, les personnes atteintes d'un cancer,

celles qui sont sous traitement immunosupresseur ou encore celles qui vivent dans la promiscuité, doivent être dépistées en cas de suspicion.

- La *vaccination* : Le vaccin BCG est une souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*, élaboré depuis 1927 par Albert Calmette et Camille Guérin. Sa protection contre l'infection tuberculeuse est limitée, néanmoins, il permet d'éviter les formes graves de tuberculoses (méningite et miliaire tuberculeuse). Au Sénégal, il est inclus dans le programme élargi de vaccination. La recherche se poursuit pour développer des vaccins plus efficaces pour accroître la prévention.

7.2.2. La prévention secondaire

- *La chimioprophylaxie à l'isoniazide* : Elle est destinée à prévenir l'apparition de la tuberculose maladie. Elle est justifiée en cas d'exposition tuberculeuse ou de primo-infection latente. Notamment, en priorité, aux sujets-contacts de moins de 5 ans vivant sous le même toit qu'un tuberculeux pulmonaire nouvellement identifié et chez les sujets infectés par le VIH ayant une IDRT positive et qui n'ont pas une tuberculose évolutive. Elle consiste le plus souvent en l'administration d'isoniazide à la dose de 5 mg/kg sans dépasser 300mg/j pendant 6 à 9 mois. L'administration de la chimioprophylaxie chez les sujets infectés par le VIH a été adoptée au Sénégal depuis 2014. Après avoir éliminé une tuberculose active, l'INH est administrée à la dose de 10 mg/kg (sans dépasser 300 mg) par jour pendant 6 mois.
- L'isolement des sujets bacillifères : La prévention passe également par l'isolement des patients contagieux. Le port de masques de type FFP2 doit être de rigueur pour les personnes à leur contact.

8. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL : RECOMMANDATIONS ET DIRECTIVES [63, 64]

8.1. Historique/Organisation

La lutte contre la tuberculose est une des priorités du Ministère de la Santé et son érection en programme national, depuis 1985, vise une gestion optimale afin de contribuer plus efficacement à la réduction de la charge de morbidité et de mortalité liée à cette affection.

La structuration du programme s'établit comme suit :

- Le Bureau formation et recherche ;
- Le Bureau prise en charge ;
- Le Bureau suivi-évaluation et planification ;
- Le Bureau partenariat et communication ;
- Le Bureau approvisionnement et gestion ;
- Le Laboratoire National de Référence ;
- Le Bureau administratif et financier ;
- L'Unité mobile de Radiographie numérique.

Les réunions de coordination sont tenues toutes les semaines avec les chefs de bureau et les points focaux pour partager les activités réalisées et planifier les prochaines étapes. Elles constituent aussi des lieux de réflexion sur les politiques et stratégies mises en œuvre.

Le PNT a mis en place des cadres de coordination qui sont des instances de conseil et d'harmonisation des interventions :

- le comité technique national de pilotage de la lutte contre la Tuberculose qui est fonctionnel avec des commissions et termes de référence précis ;
- le comité de pilotage TB-MR dont les rencontres sont mensuelles ;
- le comité de pilotage des interventions communautaires, dénommé TB Team communautaire avec des rencontres trimestrielles.

En outre, le PNT participe au comité national de suivi TB/VIH.

8.2. Missions

Le PNT a pour mission :

- d'adapter les directives internationales relatives à la lutte contre la tuberculose ;
- de concevoir et de mettre en œuvre des stratégies aptes à renforcer la lutte antituberculeuse ;
- de planifier, de coordonner et de gérer les activités de lutte contre la tuberculose ;
- de mobiliser les ressources humaines, techniques et financières nécessaires à cette lutte ;
- de promouvoir l'information, la sensibilisation et la communication en matière de lutte contre la tuberculose ;
- d'assurer la qualité du réseau de microscopie et de surveiller la résistance primaire des médicaments ;
- de faire le suivi et l'évaluation de la politique nationale de lutte contre cette maladie aux niveaux intermédiaires et périphériques.

Les activités de la lutte contre la tuberculose sont intégrées aux paquets par niveau du système de santé à travers les régions médicales et les districts sanitaires. Par ailleurs, le PNT apporte une assistance technique et financière aux structures sanitaires et communautaires dans leurs tâches de diagnostic, de traitement, de formation, de planification, de suivi et d'évaluation des activités de lutte contre la tuberculose.

8.3. Objectifs

❖ Objectif général

Réduire la morbidité, la mortalité et la transmission de la tuberculose en accord avec les OMD et les cibles du partenariat STOP TB.

❖ Objectifs spécifiques

- Chaque année dépister au moins 70% des cas de tuberculose à microscopie positive et guérir 85% d'entre eux
- Actuellement, réduire la prévalence et la mortalité de la tuberculose de 50% par rapport au niveau de 1990
- Eliminer la tuberculose d'ici 2050 (< 1 cas/ 1 million).

8.4. Directives de dépistage de la tuberculose

8.4.1. Cas suspect de tuberculose

Il s'agit de tout patient avec une symptomatologie respiratoire (toux trainante), de plus de deux semaines.

8.4.2. Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de la TB pulmonaire repose sur la bacilloscopie (crachats BAAR, Gen-xpert sur des crachats). Toutefois une microscopie négative n'exclue pas le diagnostic de TB (figure 17).

Le bilan d'extension est nécessaire devant toutes les formes de TB car le BK peut atteindre tous les organes du corps humain. La fréquence de l'association TB-VIH montre l'importance du bilan du terrain (immunodépression) chez tous les sujets infectés, dans le but d'une bonne prise en charge.

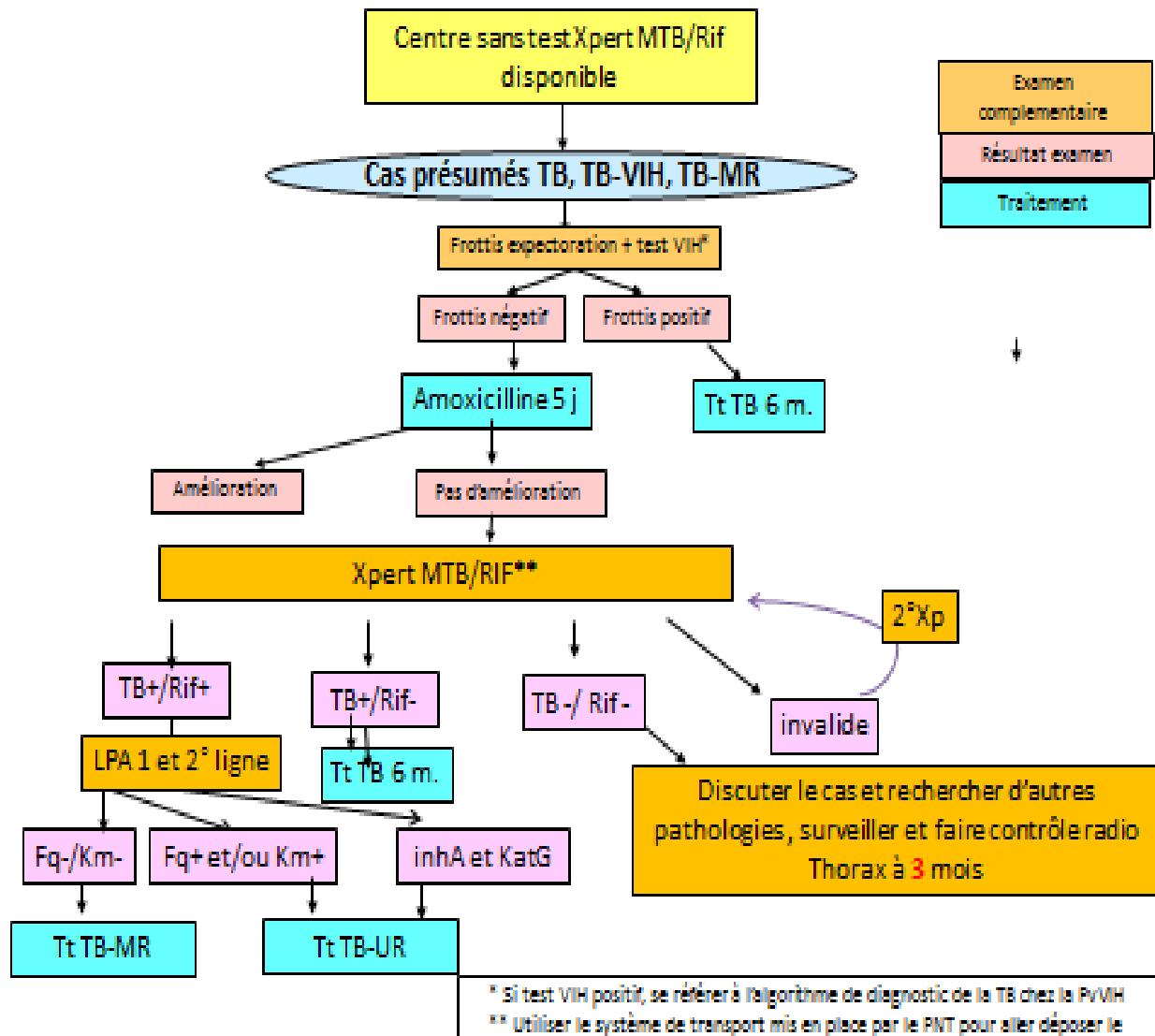


Figure 17 : Nouvel algorithme du diagnostic des cas présumés de tuberculose aux services de soins [11]

Rif : Rifampicine ; **Xp :** Xpert MTB/Rif ; **TB MR:** Tuberculose multirésistante

TB UR: Tuberculose ultrarésistante ; **LPA :** Low prob assay : test moléculaire de sensibilité du BK aux antituberculeux (de première ligne : LPA 1 ou de deuxième ligne, LPA 2)

8.4.3. Définition des cas de tuberculose

- ❖ **TPM (+)** : tuberculose pulmonaire à frottis positif

L'examen microscopique montre la présence de BAAR à 2 reprises ou la présence de BAAR avec lésions radiologiques évocatrices.

- ❖ **TPM (-)** : tuberculose pulmonaire à frottis négatif

Deux séries de frottis négatifs à 2 semaines d'intervalle ; symptomatologie clinique et lésions radiologiques évocatrices ; absence d'amélioration sous traitement non spécifique (éviter les fluoroquinolones et les macrolides de dernière génération).

- ❖ **TEP** : tuberculose extrapulmonaire.

C'est toute forme de tuberculose à localisation extra-pulmonaire.

8.5. Concepts de prise en charge de la tuberculose

- ❖ **Nouveau cas (N)**

Ce sont des malades qui n'ont jamais été traités pour une tuberculose ou qui ont reçu moins d'un mois de traitement antituberculeux.

- ❖ **Echec (E)**

Il s'agit des patients qui présentent un examen des crachats positif à la fin du 5ième mois de traitement ou à n'importe quel moment entre le 5ième mois et la fin du traitement.

- ❖ **Reprise de Traitement (REP)**

Ce sont des malades perdus de vue pendant 2 mois et plus et qui reviennent avec une expectoration positive à l'examen des crachats sur 2 échantillons.

❖ **Rechute (R)**

Il s'agit de malades traités antérieurement pour une tuberculose active, déclarés guéris en fin de traitement, et chez lesquels on trouve deux (2) bacilloscopies positives à une nouvelle consultation.

❖ **Transfert (T)**

Tout patient enregistré dans le registre de la tuberculose dans un centre et envoyé dans celui-ci pour y poursuivre son traitement. (Le résultat de ce patient devrait être communiqué au centre où le patient a été initialement enregistré afin d'y être correctement classé dans les statistiques des résultats de traitements).

❖ **Autres** : il s'agit de tous les retraitements à frottis négatif.

Pour les nouveau- cas, le traitement est de 6 mois avec 2 mois de RHZE et 4 mois de RH. Le retraitement concerne les patients en échec, en reprise ou en rechute. Dans ce cas, le traitement est de 8 mois avec 2 mois de RHZES et 6 mois RHZE.

8.6. Issues de traitement des cas de tuberculose

❖ **Guéri (R)**

Il s'agit de patient chez qui les contrôles du 5^{ième} mois et de la fin du 6ième mois sont négatifs.

❖ **Terminé (T)**

Il s'agit d'un malade qui arrive à la fin de son traitement sans avoir fait le contrôle bacilloscopique des crachats au 6ième mois.

❖ **Echec (E)**

C'est un patient tuberculeux qui présente une bacilloscopie positive au 5ième mois ou à n'importe quel moment entre le 5ième mois et la fin du traitement.

❖ **Perdu de vue (PWD) :**

Tout malade qui a interrompu son traitement pendant 2 mois consécutifs ou plus.

❖ **Décédé (D)**

Tout patient qui décède en cours de traitement, quel que soit la cause.

❖ **Transféré (T)**

Tout malade qui a été transféré dans un autre centre.

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAIL PERSONNEL

1. METHODOLOGIE

1.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est faite au service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann de Dakar. C'est une structure de référence nationale pour la prise en charge des pathologies infectieuses et tropicales qui existe depuis 1960. Elle a une quadruple vocation :

- la prise en charge des pathologies infectieuses ;
- l'enseignement et la formation des médecins et du personnel paramédical ;
- la recherche clinique sur les maladies infectieuses en collaboration avec le Centre Régional de Recherche et de Formation et le Centre de traitement ambulatoire (CTA) ;
- l'expertise dans le domaine des grandes endémies avec un appui fourni au Ministère chargé de la santé et de l'action sociale et aux programmes nationaux de lutte contre les maladies infectieuses (tuberculose, VIH, paludisme, hépatites).

En collaboration avec le PNT, le SMIT dispose d'un Centre de Dépistage et de Traitement (CDT) de la TB. Il est situé au rez-de-chaussée du bâtiment central. La dispensation des antituberculeux est assurée par un infirmier diplômé d'Etat sous la supervision d'un médecin responsable. Ils sont chargés :

- du suivi des patients durant toute la période du traitement ;
- du remplissage des outils de suivi des patients notamment les fiches de traitement et le registre de traitement antituberculeux (annexe 1) ;
- de l'élaboration des rapports trimestriels de notification des cas au PNT et de l'analyse de la cohorte (annexe 2) ;
- de l'évaluation et du renouvellement trimestriel du stock des médicaments et consommables (annexe 3) ;
- de la formation du personnel paramédical et médical sur les directives du PNT.



Figure 18 : Centre de traitement de tuberculose du service des maladies infectieuses du CHNU de Fann à Dakar, au Sénégal.

1.2. Malades et méthode

1.2.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, portant sur l'ensemble des cas de tuberculose confirmée, suivis au CDT du SMIT, du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2015.

1.2.2. Population d'étude

1.2.2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients présentant une tuberculose confirmée bactériologiquement, suivis dans le CDT du SMIT, ont été inclus dans notre étude.

Le diagnostic de la TB a été confirmé par l'identification de bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR) dans les frottis après coloration de Ziehl-Nielsen ou par la présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans les produits pathologiques par la technique Gen-Xpert.

Les cas de tuberculose sont répartis en TPI, TEPI et TM :

- Tuberculose pulmonaire isolée (TPI) : atteinte isolée du champ pulmonaire ; Il faut noter que l'atteinte pleurale est considérée comme une localisation extra-pulmonaire ;
- Tuberculose extra-pulmonaire isolée (TEPI) : atteinte isolée d'un seul site extra-pulmonaire ;
- Tuberculose multifocale (TM) : atteinte de plusieurs organes avec ou sans localisation pulmonaire.

Le traitement antituberculeux est administré selon les directives du programme national de lutte contre la tuberculose du Sénégal.

1.2.2.2. Critères de non inclusion

Les patients présentant une tuberculose dont le diagnostic se basait sur un ensemble d'arguments épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques n'ont pas étaient inclus de même que ceux dont le diagnostic a été fait au SMIT mais qui ont été suivis dans un autre centre.

1.2.3. Définitions opérationnelles

1.2.3.1. Déclaration des cas de tuberculose [63, 64]

- *Nouveau cas* (N) : malades qui n'ont jamais été traités pour une tuberculose ou qui ont reçu moins d'un mois de traitement antituberculeux ;
- *Echec* (E) : malades présentant un examen des crachats positif à la fin du 5^{ième} mois de traitement ou à n'importe quel moment entre le 5^{ième} mois et la fin du traitement ;
- *Reprise de Traitement* (REP) : Ce sont des malades perdus de vue pendant 2 mois et plus et qui reviennent avec une expectoration positive à l'examen des crachats sur 2 échantillons ;

- *Rechute* (R) : Malades traités antérieurement pour une tuberculose active, déclarés guéris en fin de traitement, et chez lesquels on trouve deux (2) baciloscopies positives à une nouvelle consultation.
- *Transfert* (T) : Tout patient enregistré dans le registre de la tuberculose dans un autre centre et envoyé dans celui-ci pour y poursuivre son traitement. Le résultat de ce patient devrait être communiqué au centre où le patient a été initialement enregistré afin d'y être correctement classé dans les statistiques des résultats de traitements ;
- *Autres* : il s'agit de tous les retraitements à frottis négatif.
- *Retraitemen*t : il correspond aux malades classés en Echec, Reprise de traitement, Rechutes et Autres.

1.2.3.2. Analyse de l'issue des cas [63, 64]

- *Guéri* (R): c'est lorsque les contrôles du 5^{ème} mois et de la fin du 6^{ème} mois sont négatifs.
- *Terminé* (T): c'est un malade qui arrive en fin de traitement sans avoir fait le contrôle bacilloscopique des crachats au 6^{ème} mois.
- *Echec* (E): c'est un malade qui a une bacilloscopie positive au 5^{ème} mois ou à n'importe quel moment entre le 5^{ème} mois et la fin du traitement.
- *Perdu de vue* (PWD): il s'agit d'un malade qui a interrompu son traitement pendant 2 mois consécutifs ou plus.
- *Décédé* (D): c'est lorsqu'un malade décède en cours de traitement, quel que soit la cause.
- *Transféré* (T): il s'agit d'un malade qui a été transféré dans un autre centre.

1.2.4. Recueil des données

1.2.4.1. Sources de recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des registres de traitement antituberculeux, des fiches de traitement du PNT et des bons de dispensation du SMIT. Ce dernier a été élaboré depuis 2011 afin de faciliter le remplissage des outils de gestion de la tuberculose. Une fiche de recueil des données standardisée a été élaborée et utilisée (annexe 4). Il comporte les aspects sociodémographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

1.2.4.2. Variables de l'étude

Les informations suivantes ont été recueillies :

❖ Caractéristiques sociodémographiques

L'âge (années) : la variable âge a été recueillie et analysée sous forme quantitative. Elle a également été divisée en 3 classes : 15 – 40 ans, 40 – 60 ans et ≥ 60 ans.

Le **sex** est codé sous forme de variable catégorielle.

L'**adresse** du patient est aussi une variable catégorielle

Le **district de provenance** : ce classement patient a été fait conformément au découpage sanitaire du Ministère de la santé du Sénégal (annexe 5). Il a été catégorisé en trois classes :

- Urbain : les districts Centre, Sud, Ouest et Nord de Dakar
- Sub-urbain : les districts de Mbao, Pikine, Guédiawaye et Rufisque
- Hors de Dakar : Les patients provenant des autres régions ou pays

❖ Caractéristiques cliniques

- L'**hospitalisation** au moment du diagnostic de la TB ou non ;
- Le **poids** est une variable qui a été analysée sous forme quantitative. Il a été recueilli à J0 et à M2. Le poids à J0 a été subdivisé en 4 classes : 25 – 39 kg, 40 – 54 kg, 55- 70 kg et \geq 71 kg ;
- La **forme de TB** est une variable qualitative nominale avec 3 catégories : la TB pulmonaire, la forme extra-pulmonaire et la forme multifocale.
- La **localisation de la TB** est une variable qualitative nominale avec plusieurs sièges possibles : pulmonaire, pleurale, ganglionnaire, ostéo-articulaire, neurologique, péritonéale, vertébrale, urogénitale.
- Le **type de TB** comprend 5 catégories : Nouveaux cas, Rechute, Reprise, Echec et autres.
- Le **statut VIH** était classé en positif, négatif ou non précisé.

❖ Caractéristiques bactériologiques

La **confirmation de la TB** par la détection de BAAR dans les produits pathologiques ou au Gen-xpert. Le type de confirmation de la TB était défini en 3 catégories : BAAR (+), Gen-xpert (+), BAAR (+) /Gen-xpert (+)

❖ Caractéristiques thérapeutiques

La **durée du traitement antituberculeux** correspondait à la différence entre la date de fin du suivi et le début du traitement antituberculeux. C'est une variable quantitative.

Le **régime de traitement antituberculeux** est fonction du type de TB : régime nouveau cas : RHZE/RH, régime retraitement : RHZES/RHZE.

Les **traitements ARV et au cotrimoxazole**, instaurés ou non.

❖ Caractéristiques évolutives

L'**issue de traitement** pouvant être classée en guéri, terminé, échec, décédé, perdu de vu ou transféré.

❖ Saisie et exploitation des données

Dans la partie descriptive, les variables catégorielles ont été décrites par l'effectif et la fréquence dans chaque classe. Concernant, les variables quantitatives nous avons précisé la moyenne et l'écart-type (ET) après vérification de la normalité (évaluation graphique de la distribution). Quant aux variables pour lesquelles la distribution ne suivait pas une loi normale, elles sont décrites par la médiane et l'intervalle interquartile.

Dans la partie analytique, le test de chi2 de tendance a été effectué pour évaluer l'évolution du pourcentage des issues de traitement au cours de la période d'étude (2011 à 2015). Pour l'identification des facteurs associés à l'issu thérapeutique, nous avons défini la variable d'intérêt « **succès thérapeutique** » et les patients ont été divisés en deux groupes :

- Groupe « présence de succès thérapeutique » : comprend les patients «guéris » et ceux « ayant terminé leur traitement » ; il représentait le groupe contrôle.
- Groupe « absence de succès thérapeutique » : inclus les malades transférés, perdus de vue et décédés.

Pour rechercher les facteurs explicatifs (âge, sexe, district, hospitalisation au moment du diagnostic, poids initial, forme de TB, type de TB, statut VIH, le type de confirmation de la TB) associés à « l'absence de succès thérapeutique », nous avons utilisé un test du chi2 pour les variables catégorielles et un test de Student ou un test de Mann-Whitney (selon la distribution de la variable) pour les variables quantitatives.

La méthode de régression logistique a été utilisée en analyse multivariée pour l'estimation des odds ratio (OR) avec les intervalles de confiance (IC) à 95%. Toutes les variables explicatives associées à « l'absence de succès thérapeutique » en analyse univariée avec p value $< 0,20$ ont été retenues. L'analyse a été faite sur les données disponibles. Un risque d'erreur α fixé à 5% a été pris en compte pour la signification statistique. Les logiciels Epi Info version 7 et SAS (version 9.3, Cary, NC, USA) ont été utilisés pour l'analyse.

2. LES RESULTATS

2.1. Etude descriptive

2.1.1. Données sociodémographiques

2.1.1.1. Répartition des patients selon l'année d'inclusion

Tableau VII : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon l'année d'inclusion, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Année	Effectif	Pourcentage (%)
2011	76	18,4
2012	70	17,0
2013	79	19,1
2014	93	22,5
2015	95	23,0
Total	413	100

De 2011 à 2015, 413 cas de tuberculose confirmée ont été répertoriés au service des maladies infectieuses et tropicales du CHNU de Fann à Dakar soit une moyenne annuelle de 82,6 patients.

2.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

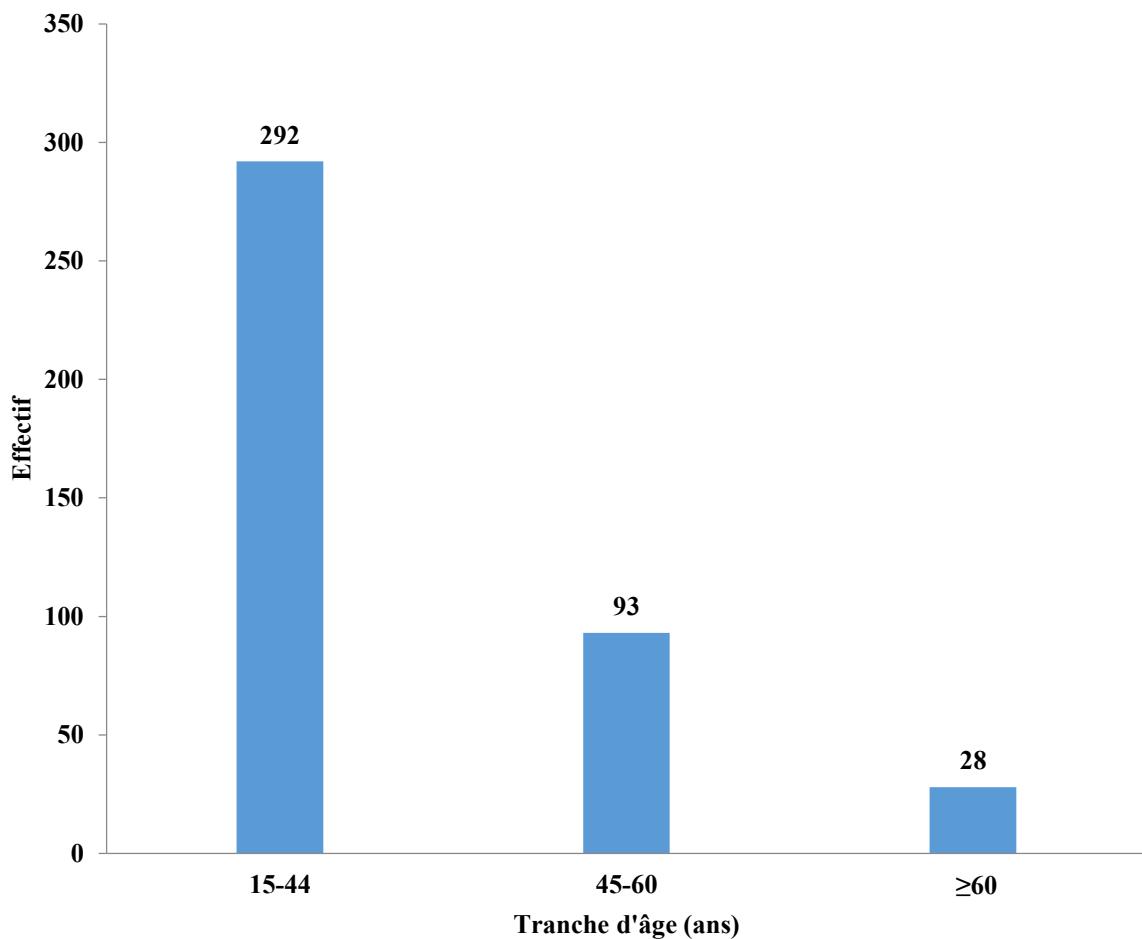


Figure 19 : Répartition des patients selon la tranche d'âge, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

L'âge moyen des patients était de $37,9 \text{ ans} \pm 12,96 \text{ ans}$, la médiane de 37 ans [15 ans - 80 ans]. Plus de deux – tiers des patients avaient un âge compris entre 15 et 44 ans (70,7%).

2.1.1.3. Répartition des patients selon le sexe

Sur l'ensemble des patients inclus, on notait une prédominance du sexe masculin (54%), soit un sexe ratio de 1,2.

2.1.1.4. Répartition des cas selon le district sanitaire d'origine ou la région de provenance

Tableau VIII : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le district ou la région de provenance, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Régions	Effectif	Pourcentage (%)
Dakar	397	96,1
District Centre	87	21,0
District Nord	87	21,0
Pikine	65	15,7
District Sud	52	12,5
District Ouest	42	10,1
Mbao	29	7,0
Guédiawaye	22	5,3
Rufisque	13	3,1
Thiès	5	1,2
Diourbel	2	0,4
Kaolack	1	0,2
Ourossogui	1	0,2
Fatick	1	0,2
Kolda	1	0,2
Fouta	1	0,2
Louga	1	0,2
Sous-région	1	0,2
Non précisé	2	0,4
Total	413	100

La majorité des cas de tuberculose confirmée soit 96,1% des cas répertoriés au service des maladies infectieuses de 2011 à 2015 provenaient de la région de Dakar.

2.1.2. Données cliniques

2.1.2.1. Répartition des patients selon l'hospitalisation

Sur les 412 patients dont le diagnostic de tuberculose a été confirmé, les 191 étaient hospitalisés au service des maladies infectieuses et tropicales soit environ 46,4 % des cas.

2.1.2.2. Répartition des cas selon le poids initial

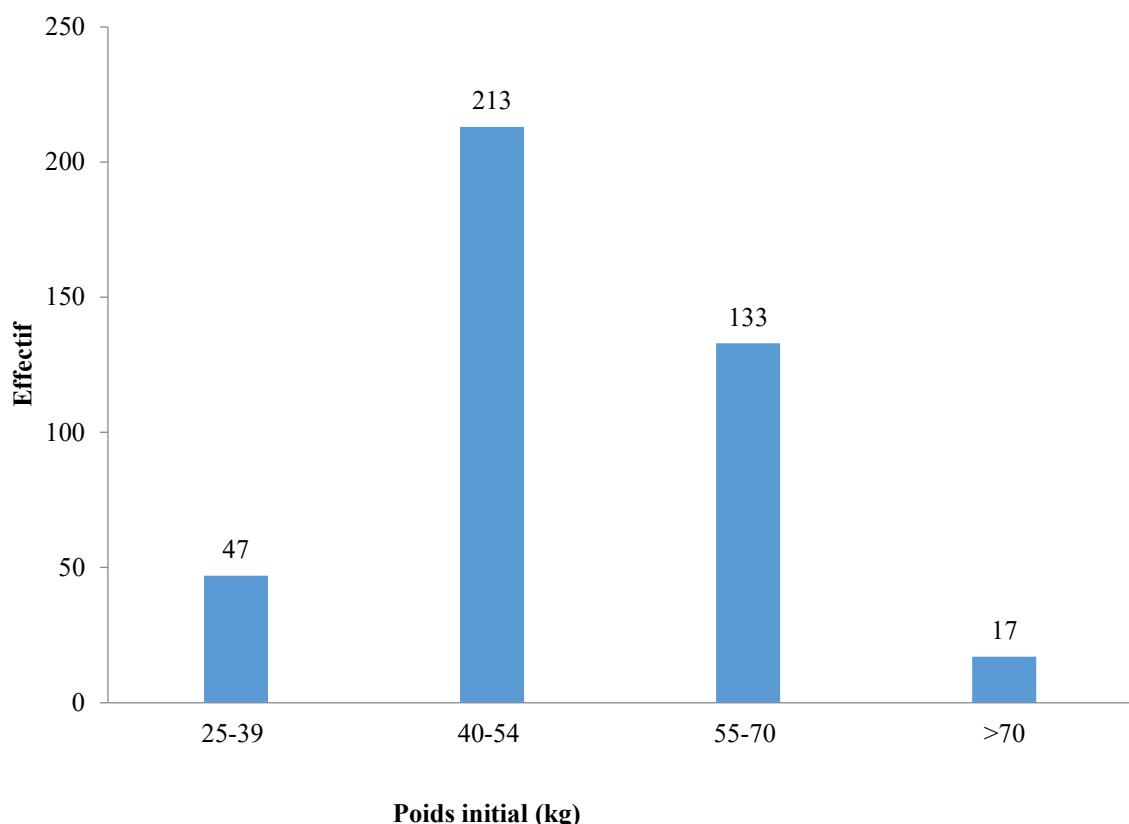


Figure 20 : Répartition des 410 cas de tuberculose confirmée par catégorie de poids à l'initiation du traitement antituberculeux, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Le poids moyen à l'initiation du traitement antituberculeux était de 51 kg \pm 10,8kg et la médiane de 50 kg avec des extrêmes de 25 kg et 100kg. Plus de la moitié des patients avait un poids compris entre 40 et 54 kg (52% des cas).

2.1.2.3. Répartition des cas selon l'évolution du poids à la phase intensive

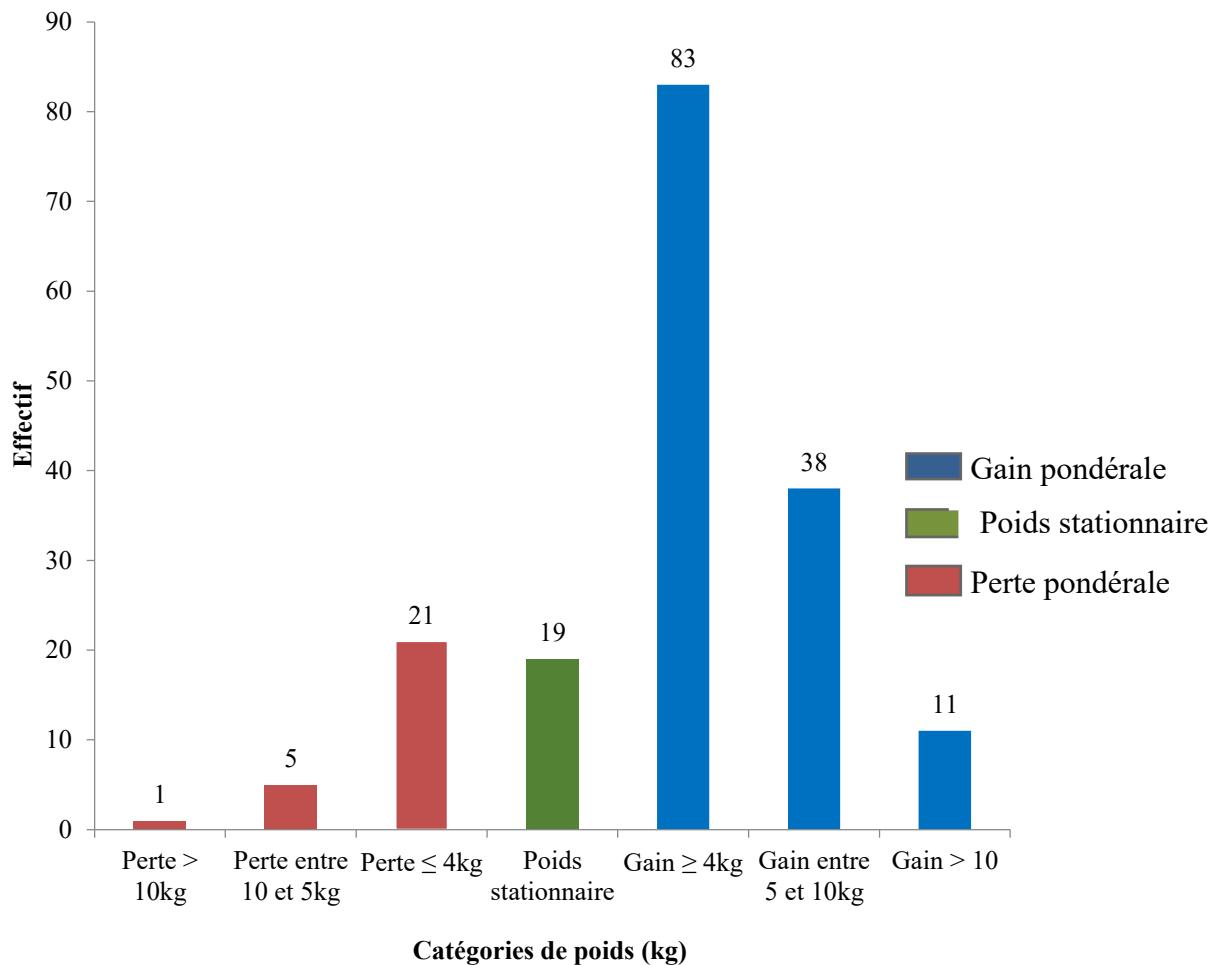


Figure 21 : Répartition des 178 cas de tuberculose confirmée selon l'évolution du poids après deux mois de traitement antituberculeux, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Les données de la variable poids au deuxième mois de traitement antituberculeux n'étaient disponibles que pour 178 patients (43% des cas). Une augmentation du poids a été notée chez 132 patients soit 74,1% des cas. Le gain pondéral moyen était de $2,6 \text{ kg} \pm 4 \text{ kg}$ et la médiane de 2 kg [12kg -16 kg]. Dans près de la moitié des cas, les patients avaient gagné entre 1 et 4 kg. Par ailleurs, le poids était stationnaire dans 10% des cas. Une perte pondérale a été notée chez 27 patients soit 15% des cas.

2.1.2.4. Répartition des cas selon la forme de la tuberculose

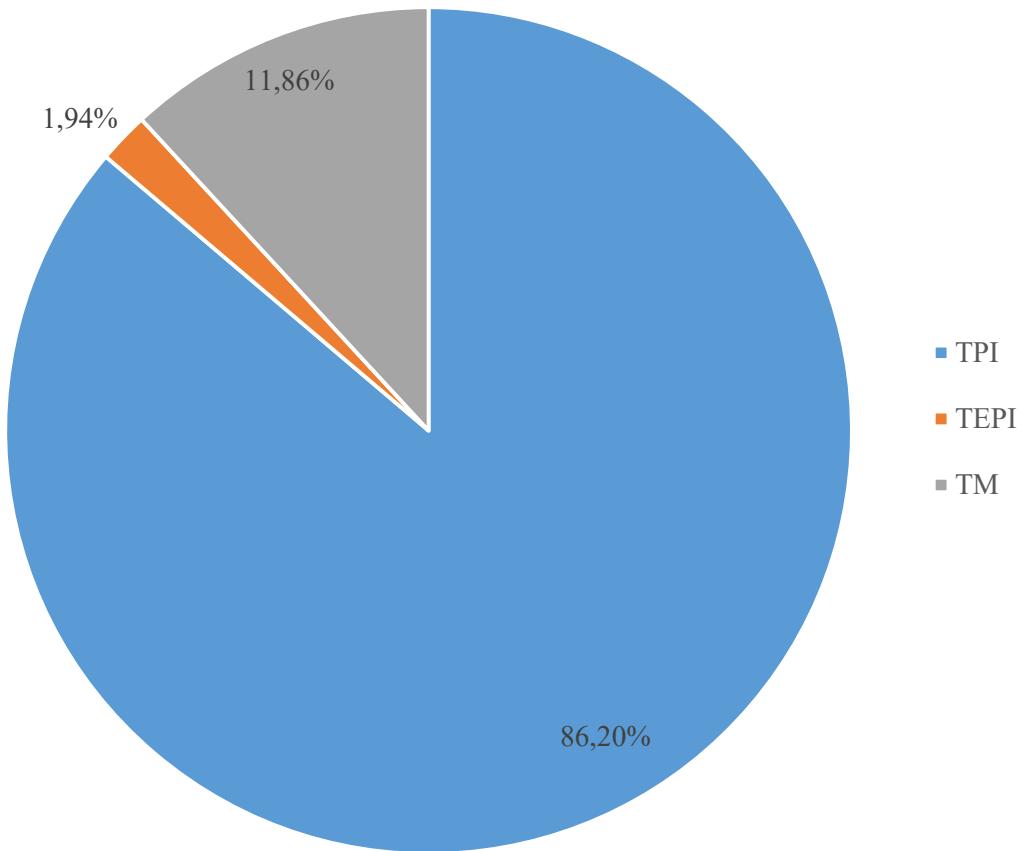


Figure 22 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon la forme de la tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

La forme pulmonaire isolée de la tuberculose était de loin la présentation clinique la plus fréquente (86,2%), suivie de la tuberculose multifocale (11,8%) et la forme extra-pulmonaire isolée ne représentait que 1,9% des cas.

2.1.2.5. Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose

Tableau IX : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon la localisation de la tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Localisation	Effectif	Pourcentage (%)
Pulmonaire	404	99,2
Ganglionnaire	24	7,4
Neuroméningée	16	5,0
Pleurale	11	2,6
Péritonéale	7	2,2
Vertébrale	3	0,9
Ostéo-articulaire	2	0,6
Uro-génitale	2	0,6

Dans notre étude la localisation pulmonaire de la tuberculose a été retrouvée dans environ 99,2% des cas inclus, suivie des localisations ganglionnaires (7,4%) et neuroméningée (5%).

2.1.2.6. Répartition des cas selon le type de tuberculose

Tableau X : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le type de tuberculose, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Type	Effectif	Pourcentage (%)
Nouveaux cas	379	91,8
Rechute	22	5,3
Reprise	9	2,2
Échec	1	0,2
Autres	2	0,5
Total	413	100

Les nouveaux cas de tuberculose représentaient 91,8% des cas. Les patients en retraitement (reprise, rechute, échec et autres) étaient au nombre de 34 soient 8,2% des cas inclus.

2.1.3. Données biologiques

2.1.3.1. Répartition des cas selon le mode confirmation

Tableau XI : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le mode de confirmation, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Type de confirmation	Effectif	Pourcentage (%)
BAAR (+) Gen-Xpert (-)	310	75,1
Gen-Xpert (+) BAAR (-)	100	24,2
BAAR (+) Gen-Xpert (+)	3	0,7

Sur les 413 cas de tuberculose, 310 cas ont été confirmés par la recherche de BAAR (75,1%), 100 cas par le Gen-Xpert et chez 3 patients, la recherche de BAAR le Gen-Xpert étaient revenus positifs.

2.1.3.2. Répartition des cas selon le mode de confirmation et par année

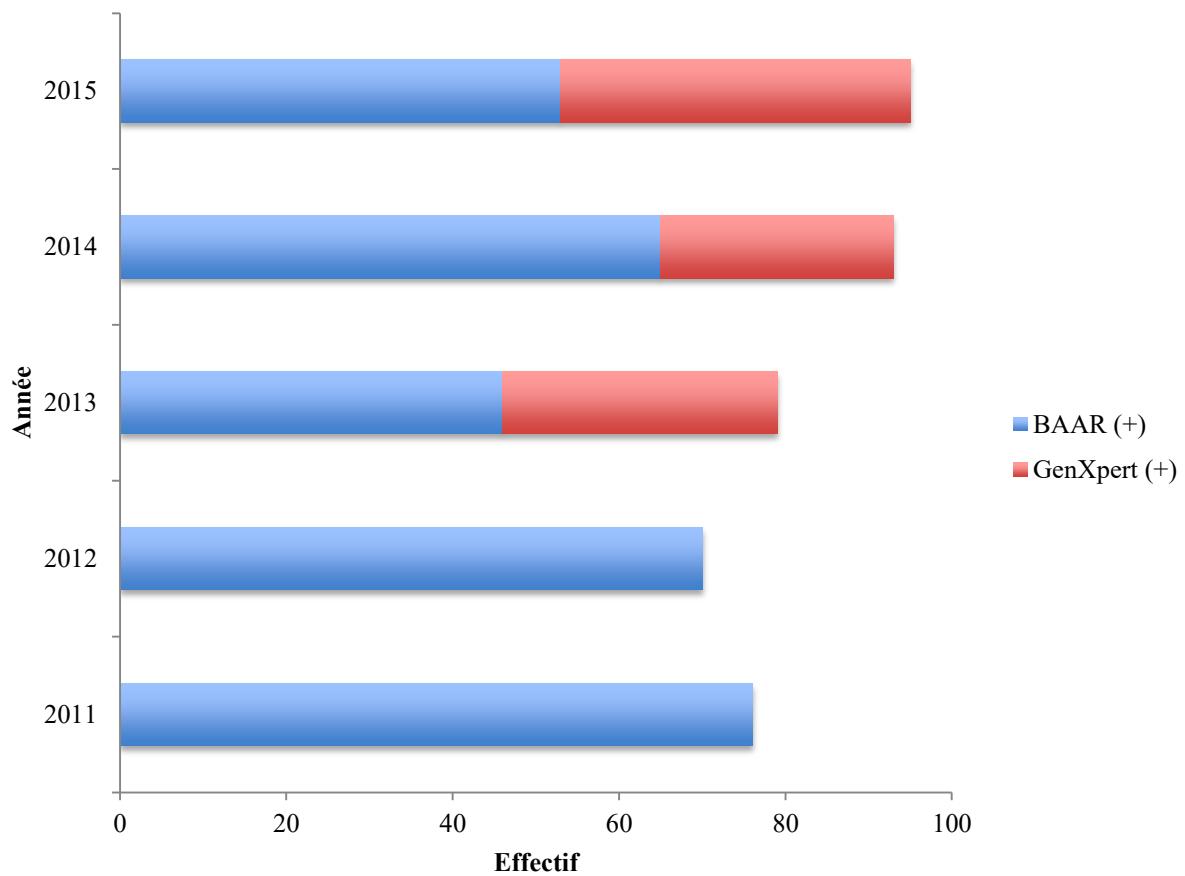


Figure 23 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon le mode de confirmation et par année, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

De 2013 à 2015, plus d'un tiers des cas (38,6%) ont été confirmés grâce à la réalisation du Gen-Xpert.

2.1.3.3. Répartition des cas selon la confirmation par Gen-Xpert

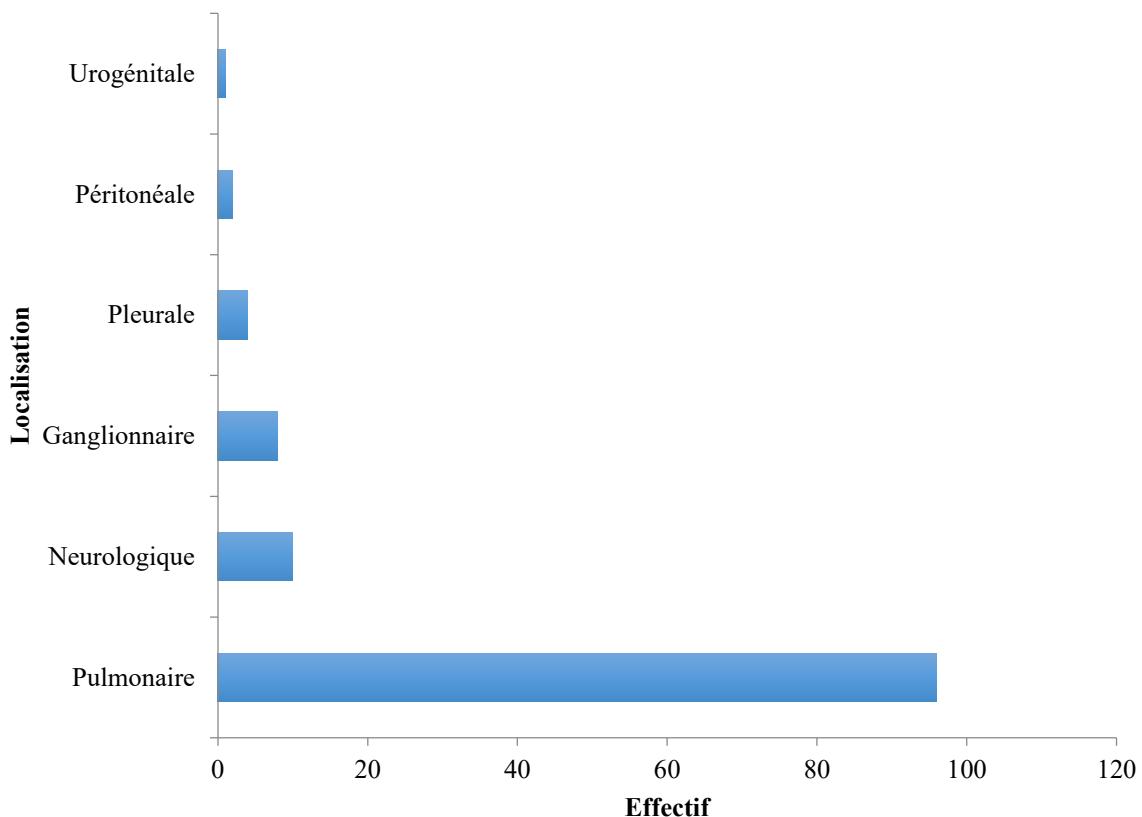


Figure 24 : Répartition des cas de tuberculose confirmée par le Gen-Xpert en fonction de la localisation, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Le Gen-Xpert était positif dans plusieurs types de produits pathologiques dominés par les prélèvements pulmonaires (93,2%) et le liquide céphalorachidien (9,7%).

2.1.3.4. Répartition des patients selon le statut VIH

Sur les 413 cas de tuberculose confirmée, 328 patients ont été testés pour l'infection à VIH (79,4%) et 199 patients ont eu une sérologie rétrovirale positive, soit une séroprévalence de 60,7%

2.1.4. Données thérapeutiques

2.1.4.1. Répartition des patients co-infectés TB/VIH selon la prescription du cotrimoxazole

Tableau XII : Répartition des 199 cas de co-infection TB/VIH selon la prescription du cotrimoxazole, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Traitements	Effectif	Pourcentage (%)
Cotrimoxazole		
Oui	177	88,9
Non	22	11,1
Total	199	100

Le taux de prescription du cotrimoxazole pour la prévention de certaines infections opportunistes était de 88,9% chez les patients co-infectés TB/VIH.

2.1.4.2. Répartition des patients co-infectés TB/VIH selon la prescription du traitement antirétroviral

Tableau XIII : Répartition des 199 cas de co-infection TB/VIH selon la prescription du traitement ARV, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Traitements	Effectif	Pourcentage (%)
Antirétroviral		
Oui	61	30,7
Non	138	69,3
Total	199	100

Près d'un tiers des patients étaient sous traitement antirétroviral (30,7%).

2.1.4.3. Répartition des cas selon le régime de traitement antituberculeux

La majorité des patients sous traitement antituberculeux étaient sous protocole RHZE/RH soit environ 92,5%. Le reste des patients était sous un régime RHZES/RHZE.

2.1.5. Données évolutives

2.1.5.1. Répartition des patients selon l'issu du traitement toutes formes confondues

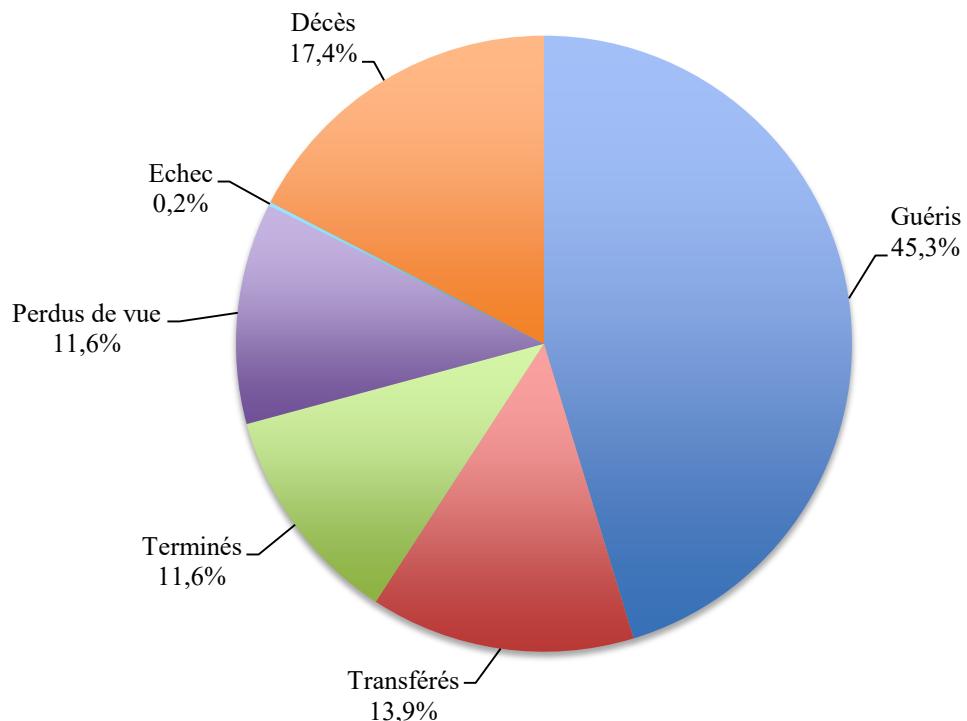


Figure 25 : Répartition des 413 cas de tuberculose confirmée selon l'issue du traitement, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Sur les 413 cas de tuberculose confirmée traités au service des maladies infectieuses, 235 patients étaient en succès thérapeutique (guéri/terminé) (56,9%). La létalité était de 17,4% et 11,6% des cas ont été perdus de vue avant la fin de leur traitement

2.2. Etude analytique

2.2.1. Evolution des issues de traitement en fonction des années

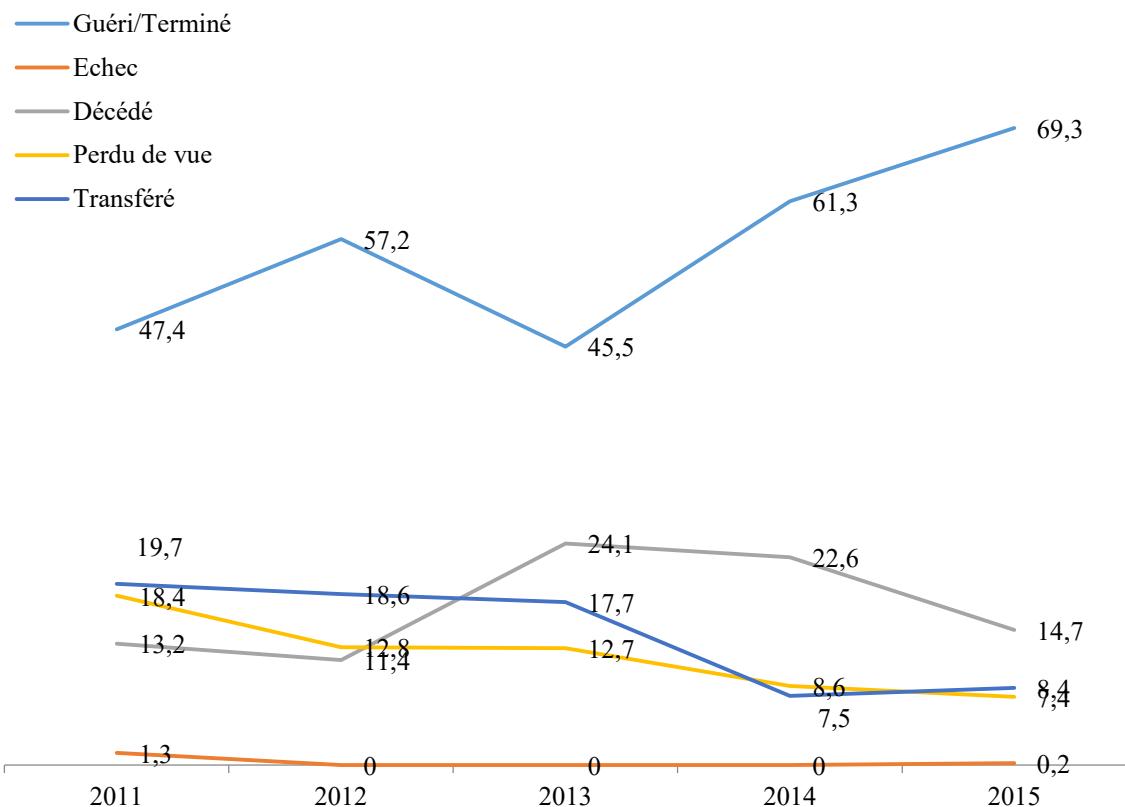


Figure 26 : Evolution des issues de traitement des 413 cas suivis pour tuberculose confirmée, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

De 2011 à 2015, on note globalement une augmentation du pourcentage de patients ayant une évolution favorable (guéri/terminé). Il est passé de 47,4% à 69,3% ($p=0,006$). De plus, le taux de patients perdus de vue a diminué progressivement au cours des 4 dernières années de 18,4% à 7,4% soit une baisse de 61% ($p=0,04$). Par contre, la létalité a évolué de 13,2% à 24,1% puis elle a baissé en 2015 à 14,7% ($p=0,33$).

Le pourcentage de patients transférés dans d'autres structures a baissé de 19,7% à 8,4% ($p=0,002$).

2.2.2. Analyse univariée : Facteurs associés à l'issue de traitement

2.2.2.1. Association entre l'année d'inclusion et le succès thérapeutique

Tableau XIV : Répartition des 413 cas selon l'année d'inclusion et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU de Fann de 2011-2015

Année	Succès thérapeutique				p-value
	Oui n= 235	%	Non n= 178	%	
2011	36	47,4	40	52,6	
2012	40	57,2	30	42,8	0,007
2013	36	45,6	43	54,4	
2014	57	61,3	36	38,7	
2015	66	69,5	29	30,5	

Il y avait lien entre l'issue de traitement et l'année de mise sous traitement antituberculeux. On note une augmentation du pourcentage de patients en succès thérapeutique au cours des années ($p=0,007$).

2.2.2.2. Association entre le sexe et le succès thérapeutique

Tableau XV : Répartition des 413 cas selon le sexe et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Sexe	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 235	%	n= 178	%		
Masculin	120	53,8	103	46,2		
Féminin	115	60,5	75	39,5	0,16	

L'absence de succès thérapeutique était plus fréquemment rencontré chez les hommes (46,2% vs 39,5%), mais la différence observée n'était pas statistiquement significative (p=0,16).

2.2.2.3. Comparaison de la moyenne d'âge selon le succès thérapeutique

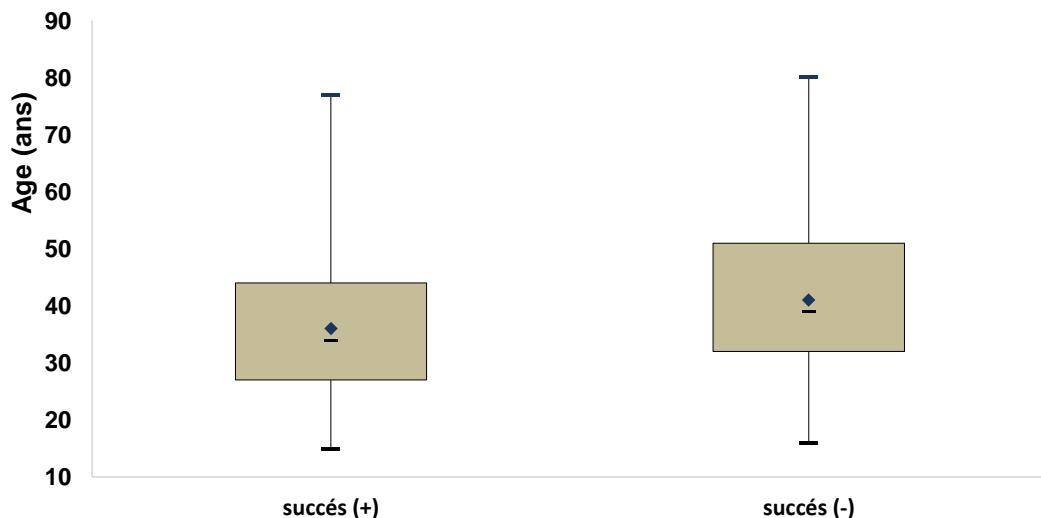


Figure 27 : Comparaison de la moyenne d'âge des 413 cas de tuberculose confirmée selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Les patients n'ayant pas de succès thérapeutique était significativement plus âgés que ceux en succès thérapeutique (41 ± 12 ans vs 36 ± 13 ans, $p < 0,01$).

2.2.2.4. Association entre la tranche d'âge et le succès thérapeutique

Tableau XVI : Répartition des 413 cas selon la tranche d'âge et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Tranche d'âge (ans)	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 235	%	n= 178	%		
15 – 39	177	60,6	115	39,4	0,04	
40 – 60	43	46,3	50	53,7		
> 60	15	53,5	13	46,5		

Le pourcentage de patients en succès thérapeutique était significativement plus élevé dans la tranche d'âge 15- 39 ans (60,6%) comparés à ceux âgés entre 40 - 60 ans (46,2%) et les plus de 60 ans (53,5%) (p =0,04).

2.2.2.5. Association entre le district de provenance et le succès thérapeutique

Tableau XVII : Répartition des 411 cas selon le district de provenance et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Districts	Succès thérapeutique				p-value
	Oui n= 235	%	Non n= 177	%	
Urbain	171	63,6	98	36,4	
Sub-Urbain	61	46,6	70	53,4	< 0,01
Hors Dakar	2	18,2	9	81,8	

L'absence de succès thérapeutique était plus élevée chez les patients résidents hors de Dakar (81,8%) et ceux provenant des districts « sub-urbain » (53,4%) par rapport aux malades dépendants des « districts urbain » (36,4%) et cette différence était statistiquement significative ($p < 0,01$).

2.2.2.6. Comparaison entre l'hospitalisation au moment du diagnostic et le succès thérapeutique

Tableau XVIII : Répartition des 412 cas selon l'hospitalisation au moment du diagnostic et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Hospitalisation	Succès thérapeutique				P-value	
	Oui		Non			
	n=234	%	n=178	%		
Non	174	78,7	47	21,3		
Oui	60	31,4	131	68,6	<10 ⁻⁶	

Le pourcentage de patients en absence de succès thérapeutique était trois fois plus élevé chez les patients hospitalisés par rapport à ceux qui étaient suivis en ambulatoire au moment du diagnostic de la tuberculose (68,5% versus 21,2% p<10⁻⁶).

2.2.2.7. Comparaison du poids initial selon le succès thérapeutique

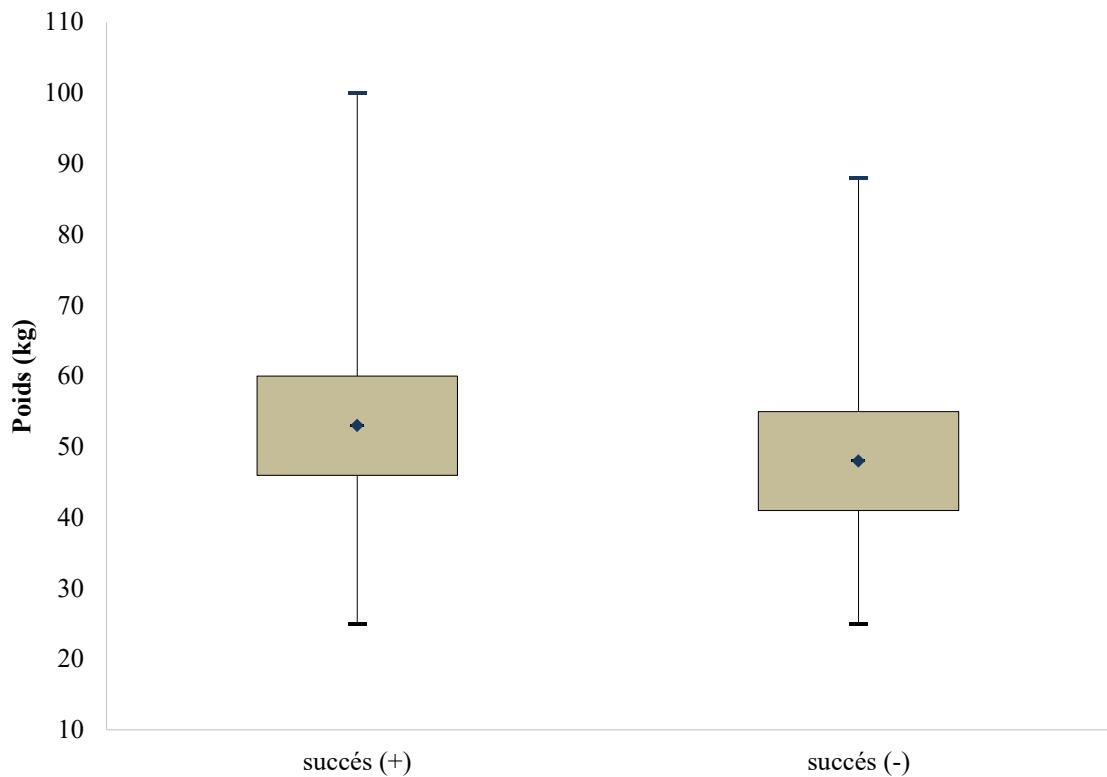


Figure 28 : Comparaison du poids moyen à l'initiation du traitement antituberculeux des 410 cas selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Le poids moyen initial des patients en succès de traitement était significativement plus élevé que celui des patients en échec de traitement ($53,2 \pm 10,6$ kg versus $48,1 \pm 10,3$ kg ; $p < 10^{-6}$).

2.2.2.8. Association entre la catégorie de poids et le succès thérapeutique

Tableau XIX : Répartition des 410 cas selon la catégorie de poids et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Catégorie de poids (kg)	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 234	%	n= 176	%		
25 – 39	19	40,4	28	59,6		
40 – 54	110	51,6	103	48,4	0,0004	
55 – 70	92	69,2	41	30,8		
> 71	13	76,5	4	23,5		

L’absence de succès thérapeutique était nettement plus élevé chez les patients ayant un faible poids compris entre 25 et 39 kg (p=0,0004)

2.2.2.9. Comparaison de la forme de tuberculose selon le succès thérapeutique

Tableau XX : Répartition de la forme de tuberculose des 413 cas selon le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Forme de Tuberculose	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 235	%	n= 178	%		
Pulmonaire	212	59,5	144	40,4		
Extra-pulmonaire	4	50,0	4	50,0	0,02	
Multifocale	19	38,8	30	61,2		

Il y avait une association statistiquement significative entre la forme et le succès thérapeutique. En effet, l’absence de succès thérapeutique (p=0,02) était la plus représentée dans la forme multifocale de la tuberculose.

2.2.2.10. Association entre le statut VIH et le succès thérapeutique

Tableau XXI : Répartition des 413 cas selon le statut VIH et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015

Statut VIH	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 235	%	n= 178	%		
Positif	95	47,7	104	52,3		
Négatif	89	68,9	40	31,1	0,0006	
Inconnu	51	60,0	34	40,0		

Le pourcentage de patients en absence de succès thérapeutique était plus important chez ceux infectés par le VIH par rapport aux séronégatifs, cette différence était statistiquement significative (52,26% versus 31,01%; p=0,0006).

2.2.2.11. Association entre le régime de traitement et le succès thérapeutique

Tableau XXII : Répartition des 413 des cas selon le régime de traitement et le succès thérapeutique, SMIT du CHNU Fann de 2011-2015.

Régime	Succès thérapeutique				p-value	
	Oui		Non			
	n= 235	%	n=178	%		
RHZE/RH	224	58,6	158	41,3		
SRHZE/RHZE	11	35,4	20	64,5	0,01	

L'absence de succès thérapeutique était significativement plus observée chez les sujets en retraitement de tuberculose par rapport aux nouveaux cas (64,5 % versus 41,3 %, p=0,01).

2.2.2.12. Facteurs associés au succès thérapeutique

Tableau XXIII : Facteurs associés à l'absence de succès thérapeutique en analyse multivariée. Etude sur l'issue de traitement des cas de tuberculose confirmée au service des maladies infectieuses de Dakar, 2011- 2015 (n=413)

Variables	Effectif	Événements* (n, %)	AOR (IC95%)**	p-value
Année				
2011	76	40 (52,6)	1	0,001
2012	70	30 (42,8)	0,73 (0,31 - 1,61)	
2013	79	43 (54,4)	0,74 (0,33 - 1,64)	
2014	93	36 (38,7)	0,38 (0,17 - 0,83)	
2015	95	29 (30,5)	0,21 (0,09 - 0,49)	
Sexe				
Masculin	223	103 (46,1)	1	0,29
Féminin	190	75 (39,4)	0,77 (0,47 - 1,26)	
Tranche d'âge (ans)				
15 - 39	292	115 (39,4)	1	0,43
40 - 60	93	50 (53,8)	1,39 (0,78 - 2,51)	
> 60	28	13 (46,4)	1,50 (0,57 - 3,94)	
District				
Urbain/Dakar	269	98 (36,4)	1	0,23
Sub-urbain/Dakar	131	70 (53,4)	1,42 (0,83 - 2,43)	
Hors Dakar	11	9 (81,8)	3,02(0,51 - 17,65)	
Hospitalisation au moment diagnostic de la TB				
Non	221	47 (21,2)	1	<0,001
Oui	191	131 (68,5)	7,15(4,23 - 12,10)	
Tranche de poids (kg)				
25- 39	47	28 (59,57)	1	0,05
40 - 54	213	103 (48,36)	0,52 (0,23 - 1,13)	
55- 70	133	41 (30,83)	0,33 (0,14 - 0,77)	
> 71	17	4(23,53)	0,26 (0,06 - 1,17)	
Forme de tuberculose				
Pulmonaire isolée	356	144 (40,45)	1	
Extra-pulmonaire isolée	8	4 (50)	1,98(0,37 - 10,48)	0,65
Multifocale	49	30 (61,22)	0,86 (0,41 - 1,80)	
Statut VIH				
Négatif	199	104(52,2)	1	0,04
Positif	129	40(31,0)	2,07(1,17 - 3,71)	
Inconnu	85	34(40,0)	1,35 (0,66 - 2,78)	
Régime de traitement				
RHZE/RH	382	158 (41,3)	1	0,41
SRHZE/RHZE	31	20(64,5)	1,47(0,58 - 3,74)	

*Absence de succès thérapeutique, IC95% : Intervalle de confiance à 95%,

**AOR : Adjusted Odds ratio

En analyse multivariée, l'absence de succès thérapeutique était plus importante en 2011 en comparaison aux années 2014 (AOR=0,38 ; IC95% : 0,17 - 0,83) et 2015 (AOR=0,21 ; IC95%: 0,09 - 0,49). Elle était également plus élevée chez les patients hospitalisés au moment du diagnostic de la tuberculose (AOR=7,15 ; IC95% : 4,23 - 12,10), chez ceux qui avaient un poids entre 25 – 39 Kg à l'initiation du traitement par rapport aux malades avec un poids compris entre 55 – 70 kg (AOR=0,33 ; IC95% : 0,14 - 0,77). Il existait un lien entre le statut VIH et l'absence de succès thérapeutique. En effet, elle était plus importante chez les patients infectés par le VIH par rapport aux séronégatifs (AOR=2,07 ; IC95% : 1,17 - 3,71).

3. DISCUSSION

Notre étude qui a exploité les données du Centre de Traitement de la tuberculose (CDT) du service des maladies infectieuses et tropicales de Fann (SMIT) est rétrospective, descriptive et analytique. Elle a intéressé tous les cas de tuberculose confirmée sur une période de cinq ans (du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2015) et avait comme objectifs d'évaluer l'issue des patients mis sous traitement antituberculeux et d'identifier les facteurs associés au succès thérapeutique. Nous avons retrouvé une moyenne annuelle de 83 patients présentant une tuberculose confirmée suivis au SMIT durant notre période d'étude.

❖ Aspects sociodémographiques

Dans notre étude, les patients étaient majoritairement des adultes jeunes. L'âge moyen était de $37,9 \text{ ans} \pm 12,9 \text{ ans}$ et la médiane de 37 ans avec des extrêmes de 15 et 80 ans. SENGHOR CS a retrouvé un âge moyen de 37 ans avec une médiane de 36 ans chez les 630 cas de tuberculose colligés entre 1998 et 2002 dans le même service [65]. Ces données étaient comparables à celles rapportées par SCHREIBER S et PICON PD qui retrouvent respectivement une moyenne d'âge de $38 \text{ ans} \pm 12,1 \text{ ans}$ [66] et $36,2 \text{ ans} \pm 10,2 \text{ ans}$ [67] dans des études menées en Afrique du Sud et au Brésil. La tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans représentait 70,7% des patients ; ceci est en adéquation avec les données de l'OMS pour le Sénégal qui indiquent que la tuberculose affecte significativement les tranches d'âge jeune de la population (15-44 ans) avec près de 80% des cas notifiés chez les moins de 45 ans [1]. Beaucoup d'autres études en Afrique ont observé les mêmes résultats et prouvent ainsi que la tuberculose touche essentiellement les jeunes adultes qui par ailleurs constituent la couche active de la population. La tuberculose représente donc un frein au développement économique.

Dans notre étude, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,2. Dans la quasi-totalité des études cette prédominance masculine est beaucoup plus nette [6, 68, 69]. Le rapport 2013 du PNT au Sénégal avait rapporté un sex-ratio 2,4 pour les cas de TPM (+) [64]. Les hommes exercent souvent des travaux pénibles dans des conditions sociales difficiles et sont les plus exposés au tabagisme ; ceci représente autant de facteurs pouvant expliquer la plus grande vulnérabilité des hommes face à la tuberculose.

Concernant le district de résidence des patients, 96,1% provenaient de la région de Dakar, essentiellement des zones urbaines et suburbaines qui correspondent selon le découpage sanitaire du Sénégal aux districts sanitaires centre, nord, de Pikine, sud, ouest, de Mbao, de Guédiawaye et de Rufisque. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces zones soient densément peuplées. Dans la capitale dakaroise la densité de la population est de 5404 habitants au km² [70] et il existe une disparité avec des zones où les populations vivent dans des conditions socio-économiques souvent défavorables marquées par la promiscuité et la précarité ; qui sont des facteurs favorisants la tuberculose.

❖ Aspects cliniques

Près de la moitié des patients (46,4%) inclus étaient hospitalisés au moment du diagnostic de la tuberculose. Ce résultat s'explique par le fait que les patients suivis au SMIT sont le plus souvent référés en milieu hospitalier pour des tableaux cliniques atypiques ou bien ils consultent après un long parcours thérapeutique sans amélioration. Ils sont donc reçus pour des tableaux cliniques sévères qui nécessitent au début de la prise en charge une hospitalisation. Concernant, l'administration des antituberculeux la prise du poids est essentielle pour définir le nombre de comprimés nécessaire et il fait partie des éléments de surveillance. Le poids moyen à l'initiation du traitement antituberculeux était de 51 ± 10,8 kg. La variation pondérale à la fin de la phase intensive était

disponible chez 178 patients (43%) et une augmentation du poids était notée chez 74,1% des cas. Le gain pondéral moyen était de $2,6 \text{ kg} \pm 4 \text{ kg}$. Il est secondaire à la reprise de l'appétit et représente un indicateur d'une évolution favorable sous traitement antituberculeux.

Les poumons restent la première localisation de la tuberculose et sa confirmation est plus aisée dans les crachats par rapport aux autres produits pathologiques. Etant donné que notre étude s'est intéressée uniquement aux cas de tuberculose confirmée cela explique en partie le fait que la forme pulmonaire isolée soit la plus importante avec 86,2%, suivie de la tuberculose multifocale (11,8 %). Dans une étude réalisée chez les étudiants à l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar, les résultats étaient superposables à ceux obtenus dans notre série [71]. En France, VALIN N et CHOUSAID C retrouvaient une prévalence de la forme pulmonaire isolée de 72% [72]. Les localisations extra-pulmonaires les plus fréquentes dans notre série étaient ganglionnaire et neuroméningée ; ceci est en adéquation avec la plupart des études qui retrouvent la tuberculose ganglionnaire au premier rang des localisations extra-pulmonaires [36,73].

Sur les 413 cas de TB confirmés, les 379 (91,8%) étaient des nouveaux cas, les 34 (8,2%) étaient des cas de retraitement. Les rechutes prédominaient avec 5,3% suivis des cas de reprises après abandon 2,2%. Le PNT avait retrouvé en 2012 et en 2013 des taux presque identiques de 7% [63,64]. ATTINSOUNON CA au Sénégal [74] a observé un taux de retraitement similaire de 8%. Dans une étude au Madagascar, TIARAY M [75] rapportait une prévalence de 6,67% des cas notifiés. Par contre, en Afrique du Sud, MIDDELKOOP K a rapporté une proportion de retraitement beaucoup plus élevée de 28% [76]. Les deux principales causes du retraitement étant l'abandon du traitement et l'échec. Plusieurs raisons ont été évoquées parmi lesquelles nous pouvons citer [74] : l'aggravation de la maladie, la durée du traitement, la distance et le recours à la médecine traditionnelle.

❖ Aspects bactériologiques

La bacilloscopie à la recherche de BAAR demeure l'examen de première intention pour le diagnostic de la tuberculose. Elle était positive dans 72,6% des cas inclus dans notre série. Toutefois, il est important de signaler l'apport du Gen-Xpert qui a permis de confirmer la tuberculose chez 103 patients (24,9%). Globalement, nous avons remarqué qu'à partir de 2013, plus d'un tiers des cas a été diagnostiqué grâce à la réalisation du Gen-Xpert avec un taux de positivité plus important pour l'année 2015 (44,2%). Le Gen-Xpert est une technique de biologie moléculaire dont l'utilisation a été approuvée par l'OMS depuis Décembre 2010. Il a comme avantage la détection de *Mycobacterium tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine [43-77]. Toutefois sa sensibilité varie en fonction du type de produits pathologiques. Dans notre étude, il était principalement positif dans les prélèvements pulmonaires (93,2%). Ces résultats concordent avec les données de la littérature. Une méta-analyse publiée par STEINGART KR a retrouvé une sensibilité (Se) de 89% [85% - 92%] et une spécificité de 99% [95% - 99%] du Gen-Xpert pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire avec une différence en fonction des résultats de la microscopie (Se : 89% [85% - 92%] Microscopie (+) et Se : 67% [60% - 74%] Microscopie (-)) [78]. Concernant les localisations extrapulmonaires, dans notre étude le Gen-Xpert était positif dans le LCR (9,7%), les prélèvements ganglionnaire (7,7%), pleural (3,8%), péritonéal (1,9%) et uro-génital (0,9%). La revue de la littérature effectuée par DENKINGER CM [79] a observé que la sensibilité était plus élevée pour les prélèvements ganglionnaires (83,1% [71,4-90,7%]) et le LCR 80,5% [59,0-92,2%]) par rapport au liquide pleural (46,4% [26,3-67,8%]) en comparaison à la culture. Malgré ses limites pour certaines localisations extrapulmonaires, le Gen-Xpert occupe aujourd'hui une place importante dans le diagnostic de la tuberculose. Le Sénégal dispose de 8 appareils dont 3 dans la région de Dakar et les 5 autres au niveau décentralisé.

Les directives nationales ont été révisées et il a été introduit dans les algorithmes de dépistage de la TB. Il est préconisé en première intention chez les sujets infectés par le VIH, en cas de suspicion de rechute, de récidive ou d'échec.

❖ Co-infection TB/VIH

L'infection à VIH est l'un des principaux facteurs expliquant la recrudescence de la tuberculose. C'est pourquoi, elle doit être recherchée systématiquement chez tout patient présentant une tuberculose et vice-versa. Dans notre série, le taux de dépistage était de 79,4% et la séroprévalence du VIH était de 60,7%. Des résultats similaires ont été rapportés par FORTES -DEGUENONVO L (70,5%) [95] dans le même service. Toutefois, ces données sont largement au-dessus de la moyenne nationale qui était inférieure à 10% entre 2008 et 2011[64]. Cet écart important par rapport à nos résultats s'explique par le fait qu'il existe un biais de sélection au SMIT qui est une structure spécialisée où sont référés en priorité des patients immunodéprimés.

En cas de co-infection TB/VIH, l'administration de la chimioprophylaxie au cotrimoxazole est systématique. Sa prescription était de 88,9% des cas dans notre population d'étude. Au niveau national, le pourcentage de patients co-infectés TB/VIH sous cotrimoxazole a augmenté de 71% à 94% entre 2008 et 2013 [80, 81]. En plus de la prévention de l'apparition des infections opportunistes, la restauration immunitaire par l'instauration du traitement ARV est également recommandée en cas de co-infection TB/VIH. Elle doit être démarrée 2 semaines après le début du traitement antituberculeux et ceci quel que soit le taux de lymphocytes T CD4+. Dans notre étude, seuls 30,7% des patients étaient sous ARV. Ce taux est probablement sous-estimé car certaines patients ont été mis sous ARV mais l'information n'a pas été notifiée au CDT du SMIT. Le décès des patients durant les premières semaines et la gestion d'autres infections opportunistes sont autant de facteurs qui peuvent expliquer nos

résultats puisqu’au niveau national, cet indicateur a doublé entre 2008 à 2013, il est passé de 34% à 70% [80, 81].

❖ Issue de traitement

Dans les directives de prise en charge de la TB, l’analyse de la cohorte à la fin du traitement antituberculeux est systématique. Cela est essentiel surtout lorsqu’il s’agit d’une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive car ces patients contagieux sont responsables de la dissémination de la maladie. Le PNT s’est fixé comme objectifs de dépister au moins 70% des cas de tuberculose à microscopie positive et de guérir 85% d’entre eux. Globalement dans notre série, le taux de succès thérapeutique était de 56,9% dont 45,3% de patients guéris. Même si, nous avons noté une augmentation significative du pourcentage de patients en succès thérapeutique de 47,4% à 69,3% entre 2011 et 2015, ce taux reste faible. En effet, il est largement au-dessous de la moyenne nationale qui était de 85% en 2012 [64]. Nos résultats pourraient s’expliquer par la prévalence élevée de l’infection à VIH dans notre cohorte. Nous avons observé un taux élevé de patients perdus de vue (11,6%). Des données comparables ont été rapportées en Afrique du Sud par PEPPER DJ (11%) [82] et au Maroc par HASSANI L (10,3%) [83]. Par contre, dans l’étude de DIALLO S au Mali, le taux de perdus de vue était de 17,38% [84]. Des travaux scientifiques se sont intéressés aux raisons d’arrêt du suivi médical. L’enquête réalisée au SMIT à Dakar auprès de 75 tuberculeux perdus de vue a révélé que l’aggravation de la maladie, la distance, le problème financier, et le recours à la médecine traditionnelle étaient les principales causes d’interruption thérapeutique. Grâce à la mise en place d’un dispositif de relance des patients par le CDT du SMIT, le pourcentage de perdus de vue a progressivement diminué au cours de ces 5 dernières années. Il est passé de 18,4% à 7,4% soit une baisse de 61% ($p=0,04$). Toutefois les efforts doivent être maintenus car l’interruption du traitement antituberculeux est l’une des principales raisons de l’émergence de la tuberculose multirésistante. Concernant la létalité, elle était élevée de 17,4%.

Celle-ci a peu évolué durant notre période d'étude puisque la variation observée était non significative ($p=0,33$). Le pourcentage élevé de décès s'explique par le fait que la plupart de nos patients (60,7%) étaient co-infectés par le VIH et arrivaient souvent dans un tableau d'altération sévère de l'état général. En effet, il a été démontré la surmortalité des patients co-infectés par VIH par rapport aux malades séronégatifs mono-infectés par la tuberculose [89].

❖ Facteurs associés au succès thérapeutique

En analyse multivariée, l'absence de succès thérapeutique était plus importante en 2011 en comparaison aux années 2014 (AOR=0,38 ; IC95% : 0,17 - 0,83) et 2015 (AOR=0,21 ; IC95%: 0,09 - 0,49). Ceci est comparable aux résultats de TALAY F [85] qui avait noté une augmentation du succès thérapeutique de 73,8 % entre 1999 et 2002 à 83,6 % entre 2002 -2004. Dans une étude menée en Afrique du Sud la même tendance était retrouvée avec une baisse de 1,7% des échecs thérapeutiques entre 2003 et 2012 [86]. Ceci témoigne d'un effort consenti durant ces dernières années avec l'utilisation de la DOTS. En effet, cette stratégie de la DOTS vise à renforcer l'observance du traitement antituberculeux et appliquée efficacement elle permet de prévenir l'apparition de nouveaux cas polychimiorésistants. Par ailleurs, dans notre contexte les appels téléphoniques initiés au sein de notre cohorte ont amélioré l'adhérence au traitement antituberculeux.

Conformément à la plupart des études, l'absence de succès thérapeutique était plus fréquemment rencontrée chez les hommes dans notre étude (46,1% vs 39,4% ; $p=0,16$) sans lien significatif. Nos résultats sont superposables à ceux de PELZER K qui avait signalé cette même tendance [87]. Par ailleurs d'autres auteurs avaient souligné une corrélation entre le succès thérapeutique et le genre [80, 82]. Dans notre contexte, les femmes ont beaucoup plus accès aux services de soins. Toutefois, des études ont montré que les nombreuses occupations des femmes pouvaient avoir un impact négatif sur l'observance au traitement [90].

Même si, l'absence de succès thérapeutique semble moins élevée chez les patients âgés de plus 40 ans, la différence observée en analyse multivariée était non significative ($p=0,43$). Ces données sont comparables à celle de TALAY F [85] qui avait enregistré un faible succès thérapeutique chez les patients âgés de plus de 46 ans. En revanche, KIGOZI G en Afrique du sud avait relevé un faible taux d'échec chez les sujets âgés ($p<0,001$) [86].

Nous avons retrouvé une association positive entre l'absence de succès thérapeutique et le faible poids à l'initiation du traitement antituberculeux ($AOR=0,33$; $IC95\% : 0,14 - 0,77$). De même, LACKEY B [88] avait noté que le taux de succès thérapeutique était plus fréquent chez les patients ayant un indice de masse corporel $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ($OR 2,08$; $IC95\% : 1,21-3,56$).

Concernant le lien entre le statut VIH et le succès thérapeutique, la plupart des études s'accordent sur l'impact négatif du VIH sur le succès thérapeutique chez les patients tuberculeux [91, 85, 93]. Dans notre série, nous avons remarqué que l'absence de succès thérapeutique étaient deux fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH par rapport aux séronégatifs ($AOR=2,07$; $IC95\% : 1,17 - 3,71$). Ces résultats sont similaires à ceux de AMANTE TD en Ethiopie ($OR=2,5$; $IC95\% : 1,34 - 5,7$) [90] et de kigozi en Afrique du Sud (7% versus 5,7%, $p<0,001$) [86]. La prise concomitante des ARV et des antituberculeux peut être un facteur de non observance. Selon une étude en Thaïlande les patients co-infectés TB/VIH avec des niveaux élevés de stigmatisation ont plus tendance à avoir une absence de succès thérapeutique [91]. En analyse multivariée, nous n'avons pas retrouvé d'association entre le succès thérapeutique et le régime de traitement. En revanche, des auteurs ont rapporté que les sujets en retraitement étaient plus à risque d'échec de traitement [69, 87, 92, 94], cela pourrait être lié à l'émergence de souches résistante au traitement.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au cours de ces dernières années des avancées significatives ont été notées dans la lutte contre la tuberculose. Toutefois, cette affection demeure un problème de santé publique. En 2015, l'OMS faisait état de 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose recensés essentiellement en Asie du Sud-est et en Afrique. Le nombre de patients co-infectés TB/VIH était de 1,2 million et 480 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante. Près d'1,8 million de décès ont été notifiés, faisant ainsi de la tuberculose la 5^{ème} cause de décès dans le monde par maladie contagieuse.

Au Sénégal, l'incidence de la tuberculose est estimée par l'OMS à 139 cas pour 100 000 habitants. Sur les 13 647 cas détectés dans la population générale en 2015, 9114 (67%) présentaient une tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Le diagnostic de ces formes contagieuses s'est amélioré au cours de ces dernières années grâce à la mise en place du Gen-Xpert/MTB. Cela est d'autant plus important qu'elles soient responsables de la dissémination de la maladie. Lorsque le diagnostic est posé, le suivi de ces patients sous traitement antituberculeux reste un élan important de cette prise en charge pour minimiser les risques d'abandon de traitement et éviter la résistance. Au niveau opérationnel, le dépistage des cas est assuré par les centres de traitement tuberculose (CDT). Le service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du CHNU de FANN est une structure de référence dans la prise en charge des pathologies infectieuses et il dispose d'un CDT qui assure le suivi des patients.

C'est dans ce contexte que cette étude de cohorte rétrospective, descriptive et analytique allant du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2015 a été menée au SMIT du CHNU de FANN avec comme objectifs :

- de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de tuberculose confirmée ;

- d'analyser les issues de traitement selon les recommandations du PNT et d'évaluer l'évolution de ces issues ;
- de déterminer les facteurs associés au succès thérapeutique de ces cas de tuberculose confirmée.

L'exploitation des données fournies par le CDT du SMIT d'une part et de certains dossiers médicaux de patients hospitalisés d'autre part nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

❖ **Sur le plan sociodémographique**

Durant notre période d'étude de 5 ans nous avons colligé 413 cas de tuberculose confirmée toutes formes confondues soit une moyenne annuelle de 82 patients.

La moyenne d'âge de nos patients était de $37,9 \text{ ans} \pm 12,96 \text{ ans}$, avec des extrêmes de 15 ans et 80 ans. La tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans était la plus représentative (70,7%). Il y avait une légère prédominance masculine (54%) avec un sex-ratio de 1,2.

La quasi-totalité des patients (96,1% des cas), provenait des zones urbaines et suburbaines de la région de Dakar. Les districts sanitaires les plus représentés dans notre cohorte étaient le district Centre, le district Nord, le district de Pikine et le district Sud.

❖ **Sur le plan clinique**

Sur les 413 cas inclus, 191 (46,4%) étaient hospitalisés au SMIT au moment du diagnostic de la tuberculose. Le poids moyen à l'initiation du traitement antituberculeux était de $51 \text{ kg} \pm 10,8 \text{ kg}$ et 52% des patients avaient un poids compris entre 40 et 54 kg.

La tuberculose pulmonaire isolée était la forme la plus fréquente (86,2%), suivie de la tuberculose multifocale (11,8%). Les localisations ganglionnaires (7,4%) et neuroméningées (5%) étaient les formes extrapulmonaires prédominantes.

❖ Sur le plan biologique

La tuberculose a été confirmée grâce la mise en évidence de BAAR chez 310 patients mais aussi par la positivité du test Gen-Xpert chez 100 patients. Ces deux examens étaient positifs simultanément dans 3 cas. Le Gen-Xpert était positif dans plusieurs types de produits pathologiques dominés par les prélèvements pulmonaires (93,2%) et le liquide céphalo-rachidien (9,7%).

La sérologie rétroviroire a été réalisée chez 328 patients (79,4%) et la séroprévalence VIH était de 60,7%.

❖ Sur le plan thérapeutique

La quasi-totalité des patients (91,8%) étaient des nouveaux cas de tuberculose (RHZE/RH) et 8,2% des patients étaient en retraitement (RHZES/RHZE). Le taux de prescription du cotrimoxazole chez les patients co-infectés TB/VIH était de 88,9%. Près d'un tiers des patients co-infectés TB /VIH était sous traitement antirétroviral (30,7%).

❖ Sur le plan évolutif

Dans notre cohorte, 235 patients étaient en succès thérapeutique (guéri/terminé) (56,9%). La létalité était de 17,4% et 11,6% des cas ont été perdus de vue avant la fin de leur traitement. De 2011 à 2015, on note globalement une augmentation du pourcentage de patients ayant une évolution favorable (guéri/terminé). Il est passé de 47,4% à 69,3% ($p=0,006$). De plus, le taux de patients perdus de vue a diminué progressivement au cours des 4 dernières années de 18,4% à 7,4% soit une baisse de 61% ($p=0,04$). Par contre, la létalité a évolué de 13,2% à 24,1% puis elle a baissé en 2015 à 14,7% ($p=0,33$).

❖ Facteurs associés au succès thérapeutique

En analyse multivariée, l'absence de succès thérapeutique était plus importante en 2011, chez les patients hospitalisés (AOR=7,15 ; IC95% : 4,23 - 12,10), chez ceux qui avaient un poids entre 25-39 Kg à l'initiation du traitement (AOR=0,33 ; IC95% : 0,14 - 0,77) et en cas d'infection par le VIH (AOR=2,07 ; IC95% : 1,17 - 3,71). Par contre, il n'y avait pas d'association entre le succès thérapeutique et le sexe, l'âge, le district de provenance, la forme de la tuberculose et le régime de traitement.

Au vu de ces conclusions, nous formulons les recommandations suivantes afin d'améliorer le suivi des patients tuberculeux :

➤ Au Programme national de lutte contre la tuberculose :

- Renforcer la communication sur la tuberculose afin que les populations soient mieux sensibilisées ; ce qui faciliterait le dépistage précoce des cas suspects et leur prise en charge adéquate,
- Consolider les acquis dans le domaine diagnostic et poursuivre la recherche pour à terme, trouver des tests permettant de diagnostiquer au point de soins la tuberculose ;
- renforcer les mesures conjointes prises face à la double épidémie de tuberculose et de VIH/sida en intégrant mieux les services de soins primaires en vue d'améliorer l'accès aux soins ;
- renforcer les mécanismes de surveillance et de lutte contre la tuberculose ;
- Doter les différentes structures de prise en charge de la tuberculose de ressources suffisantes afin d'améliorer le suivi des patients et réduire le taux de perdu de vue ;
- Rendre plus accessible les moyens de diagnostic rapide de la tuberculose auprès des différentes structures de prise en charge ;
- Mettre en œuvre les stratégies mondiales élaborées pour la prévention de la tuberculose ;

- Accroître la recherche en vue de mettre au point un vaccin efficace pour la prévention de la tuberculose chez l'adulte

➤ **Au Service de maladies infectieuses du CHNU de FANN :**

- Améliorer la complétude des données de suivi des patients en renseignant toutes les informations cliniques et paracliniques sur la tuberculose ;
- Promouvoir le dépistage systématique de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux et débuter le traitement ARV en cas de co-infection par le VIH ;
- Réaliser systématiquement la culture et l'antibiogramme pour détecter les cas de résistance chez les patients en retraitement ;
- Prendre en charge correctement les cas de tuberculose multirésistante et ultrarésistante ;
- Etablir un traitement préventif par l'isoniazide (TPI) pour les personnes vivant avec le VIH et ne présentant pas de tuberculose évolutive ;
- Augmenter le pourcentage de patients transférés conformément aux recommandations du PNT afin de réduire le taux de perdus de vue.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. World Health Organization.** Global tuberculosis report 2016.
- 2. World Health Organization.** Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF Diagnostic Test, World Health Organization, 2011. Disponible sur WHO/HTM/TB/2011.2.
- 3. Ait Khaled N, Enarson D.** Tuberculose : Manuel pour les étudiants. OMS–Union Internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. WHO/CDC/TB/1999; 192.
- 4. Adjei AA, Adiku TK, Ayeh-Kumi PF, Hesse IF.** Prevalence of human immunodeficiency virus infection among tuberculosis suspect patients in Accra, Ghana. West Afr J Med 2006; 25:38-41
- 5. Dagnra AY, Adjoh K, Heunda ST, et al.** Prevalence de la co-infection VIH-tuberculose et impact de l'infection VIH sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire au Togo. Bull Soc Pathol Exot 2011;104(5):342–6.
- 6. Okanurak K, kitayaporn D, Akarasewi P.** Facteurs contributifs des succès du traitement chez les patients tuberculeux : étude prospective de cohorte à Bangkok. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(10): 1160 - 65.
- 7. Huchon G.** Tuberculose : science en marche. Editions Estem AUPEL UREF. 1992.
- 8. Ait-Khaled N, Enarson D, Billo N, et al.** Epidémiologie de la tuberculose et de résistance aux antituberculeux. Rev Mal Resp, 1997 ; 14 : 5518
- 9. Charles H, Christel J, Fadiler D.** Histoire de la tuberculose. Ann. Med. Int., 2002 ; 153 (2) : 97-106.
- 10. Fond des affections respiratoires.** Histoire de la tuberculose, Bruxelles, 2009. disponible sur : <http://www.fares.be/content/view/88/238>. Consulté le 28 janvier 2017.
- 11. Programme national sur la lutte contre la tuberculose au Sénégal.**
Rapport 2016 sur la tuberculose
- 12. Situation de la tuberculose au Sénégal** [/oms
https://who.int/tb/publication/global_report/fr/

Consulté le 10 mars 2017

- 13. Brown Medical School Providence, RI 02912. Etats-Unis.**
- 14. ZELLWEGER J.P.** Pathogenesis and transmission of tuberculosis. Eur Resp Mon. 1997; 4(2): 1-13.
- 15. Billi C, Perrone C.** Aspects clinique et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC-Maladies Infectieuses 2004 ; 1 : 81-98
- 16. Daffé M, Draper P.** The envelope layer of mycobacteria with reference to the pathogenicis Micro Phys 1998; 39: 131-203.
- 17. UMVF.** Université médicale virtuelle francophone. WHO/CDS/TB/99.272
- 18. Ramakrishnan L. : *Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis.***
Nat Rev Immunol. 2012 ; 12(5):352-66
- 19. Gentillini M.** Tuberculose. Méd. Trop. Paris. Ed Flammarion, 1993 :309-323.
- 20. Bouchentouf R.** Les actualités sur la tuberculose. J Fran Viet Pneu 2012 ; 03 (08) : 6-11.
- 21. Fares** Diagnostic et traitement de la tuberculose-Manuel pratique. JP Van Vooren – FARES asbl. Bruxelles. 2010.
- 22. Huchon G.** Tuberculose : infection et maladie. EMC-Pneumologie 2012(4):1-22.
- 23. Boutouille D.** La Tuberculose. « UE 6 », Nantes, 2015.
- 24. Ngama CK, muteya MM, lukusha Y, et al.** Profil épidémiologique et clinique de la tuberculose dans la zone de santé de Lubumbashi (RD Congo). Pan Afr Med J. 2014;17:70 doi:10.11604.
- 25. Francophone Institute for Tropical Medicine.** Tuberculose diagnostic clinique et traitement [consulté le 05/12/2016] URL:
http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/TuberculoseDiagnostic_et_traitement-2.pdf
- 26. Sefiani S, Regragui A, Zouaidai F ,et al**, Place de l'anatomie pathologique dans le diagnostic de la tuberculose. Med. Maghreb, 2001-; 87 : 29-32.

- 27. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C , Scott G , Solomon T , Innes J**
infection society guidelines for the diagnosis and treatment of Tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59 (3): 167- 187.
- 28. Cissoko Y, Diallo DA, Baby M et al.** Place de la ponction à l'aiguille fine du ganglion lymphatique dans le diagnostic d'adénopathies mycobactériennes au Mali. *Méd mal infect.* 2002;32:519- 524.
- 29. Salmeron S.** Miliaire tuberculeuse. Medline edition. *Pneumologie*.Paris : Edition ESTEM.2002 :57-70
- 30. Fillion A, Koutlidis B, Froissart A, Fantin B.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose urogénitale. *Rev Med Interne* 2014 ; 35 : 808- 814
- 31. Pneumologie.** Miliaire Tuberculeuse et Tuberculose Extra-Pulmonaire, Smart fiches Médecine, 2014.
- 32. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al.** Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(7):415–430.
- 33. Daniel TM.** Tuberculose péritonéale. *Précis de médecine interne* Harrisson. Paris, Flammarion 1995 : 2208.
- 34. C. marrakchi et al.** Diagnostic de la tuberculose périphérique en Tunisie : *Med et Mal Inf* 40(2010) 119-122
- 35. Ka D, Diop Nyafouna SA, Ndour CT et al.** Tuberculose multifocale : aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs selon le statut serologique VIH à la Clinique des Maladies Infectieuses du CHNU Fann. *rev cames santé* 2016 ; 4(1) :72-77
- 36. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP.** La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Resp* 2012 ; 29 :566-578
- 37. Wibaux Cécile et al.** Evolution de la prise en charge de la tuberculose au sein d'un service d'un service de rhumatologie de 1966 à 2010. *Rev Rhumatisme* 80(2013)286-289

- 38. B. Hammani et al.** Apport de l'IRM dans le diagnostic de la tuberculose neuroméningée Med Mal inf 34(2004) s130-s169
- 39. World Health Organization.** Fluorescent light emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. In: WHO policy statement. WHO/HTM/TB/2011. 8. Geneva, Switzer-land: WHO; 2010.
- 40. Jabri H, Lakhdar N, Khattabi W, Afif H.** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Rev Pneumol Clin (2016), .doi.org/10.1016/j. pneumo. 2016.06.003
- 41. Slim-Saidi L, Mehiri Zeghal E ,Ghariani A ,Tritar F.** Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. Rev Pneumol Clin 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.02.002>
- 42. C. Truffot-Pernota, N. Veziris.** Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives.
- 43. Ninet B, et al.** Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 823- 833
- 44. Drobniowski FA, Caws M, Gibson A, et al.** Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. Lancet Infect Dis 2003; 3:141- 147.
- 45. Gravet A, Souillard N, Habermacher F, et al.** Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. Pathol Biol 2011; 59:32-8.
- 46. Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C.** Current perspectives on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex: the automated non-radiometric systems. J Clin Microbiol 2006; 44:20-8.
- 47. Bergmann JS, Fish G, Woods GL.** Evaluation of the BBL MGIT (Mycobacterial growth indicator tube) AST SIRE system for antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to 4 primary antituberculous drugs. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:82-6.
- 48. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, et al.** Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. J Clin Microbiol 2004; 42:2321-5.

- 49. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010 Sep 9;363(11):1005-15.
- 50. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, PortalesF, Palomino JC.** Comparative evaluation of nitrate reduction assay, the MTT test and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Myco-bacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:500-5.
- 51. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet P.** Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *La Revue de médecine interne* 2014 ; 35 : 794 - 800
- 52. Van Zyl-Smit RN, Binder A, Meldau R, et al.** Comparison of quantitative techniques including Xpert MTB/RIF to evaluate mycobacterial burden. *PloS One* 2011; 6:e28815.
- 53. Theron G, Peter J, Meldau R, et al.** Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using Broncho alveolar lavage fluid. *Thorax* 2013.
- 54. Helb D, Jones M, Story E, et al.** Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010;48:229 - 37.
- 55. Bonnaud F, Zigani A.** Tuberculose. *Revue du praticien* 2002,52
- 56. Conseil supérieur d'hygiène** diagnostique de l'infection tuberculeuse latente par les tests de détection de l'interféron gamma ; juin 2011
- 57. Notice Quantiféron TB Gold (QFT) ELISA** 07/2013
- 58. Hervé C, Bergot E ,Veziris N , Blanc FX .** La tuberculose en 2015 : du diagnostic à la détection des formes résistantes. *Rev Mal Resp* 2015 ; 32 :784- 790

- 59. Boehme C, Molokova E, Minja F, et al.** Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tropical medicine and hygiene 2005;99(12):893-900
- 60. Phanouvong S, Vrakking H, Blanc L, et al.** Guide opérationnel destiné aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, « Introduction et utilisation des ADF de médicaments antituberculeux ». OMS, Genève, 2005.
- 61. OMS.** Le traitement de la tuberculose : Principes à l'intention des programmes nationaux.1997.
- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63785/1/WHO_TB_97.220_fre.pdfc
consulté le 03 avril 2017
- 62. Grosser J.** Surveillance de la tuberculose et de la sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* en France. Rev Mal Resp, 1979; 24: s24-26.
- 63. Programme national de lutte contre la tuberculose.** Rapport annuel 2012. Sénégal: ministère de la santé et de l'action sociale/direction générale de la santé direction de la lutte contre la maladie, 2012.
- 64. Programme national de lutte contre la tuberculose.** Rapport annuel de 2013. Sénégal: ministère de la santé et de l'action sociale/direction générale de la santé direction de la lutte contre la maladie, 2013.
- 65. Senghor CS,** Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et pronostiques de la tuberculose maladie. Thèse Mèd. Dakar. 2003, n°15.
- 66. Schreiber S, Herrera AF, Wilson D, et al.** Tuberculosis retreatment category predicts resistance in hospitalized retreatment patients in a high HIV prevalence area. Int J Tuberc Lung Dis, 2009; 13(10): 1274-80.

- 67. Picon PD, RizzonCFC, Bassanessi SL, et al.** Retreatment tuberculosis in the city of Porto Alegre, Brazil: Outcomes. *J Bras Pneumol*, 2011 ; 37(4) : 504-511.
- 68. Rakotoso JL, Rajoarifetra J, Raherimandimby H, et al.** Issues du traitement de la tuberculose dans le service de Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Fianarantsoa. *La Revue Médicale de Madagascar*. 2013;3(1):230- 34.
- 69. Gninafon M, Tawo I, kassa F, et al.** Résultats du retraitement de la tuberculose en conditions de routine à Cotonou, Bénin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10): 1242- 47.
- 70. Agence national de la statistique et de la démographe.** Recensement de la population et de l'habitat au sénégal
www.ANSD.sn/resssource/rapportdéfinitif RGPHAE 2013. Pdf
consulté le 10 mai 2017
- 71. N.O. Toure et al.** La tuberculose chez les étudiants de Dakar : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. 18e Congrès de pneumologie de langue française Marseille, 31 janvier au 2 février 2014.
- 72. Valin N, Chouâid C** La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Rev Mal Resp* (2012) 29, 267-276
- 73. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al.** Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(7):415–430.
- 74. Attinsounon CA, Fortes-Déguénonvo L, Diop SA et al** Devenir des patients perdus de vue sous traitement antituberculeux à Dakar (Sénégal). *Rev Pneumol Trop* 2014; 21: 30-35

- 75. TIARAY M.** Les cas de retraitement de la tuberculose observés à l'unité de pneumologie au CHU Mahajanga, Madagascar : 2008-2011 Rev Med Madag. 2015 ; 5(2) :566-570
- 76. Middelkoop K, Bekkerl G, Shashkina E , Kreiswirth B, and Wood R.** Retreatment T in a South African Community : The Role of Re-Infection, HIV and Antiretroviral Treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(11):15106.
- 77. World Health Organization.** Global tuberculosis report 2014. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809>. Consulté en mars 2015.
- 78. STEINGART KR, SOHN H, SCHILLER I, ET al.** Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD009593.
- 79. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR .** Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2014;44(2):435-46
- 80. Ministère de la santé et de l'action sociale.** Programme National de lutte contre la tuberculose. Plan stratégique national de lutte contre la tuberculose au Sénégal, période 2013-2017. [Consulté le 05/12/2014 . URL : <http://www.sante.gouv.sn/images/stories/pdf/pstrapnt.pdf>
- 81. Ministère de la santé et de l'action sociale.** Division de lutte contre le SIDA et les IST. Rapport annuel 2013. [Consulté le 12/12/2014]. URL :http://www.divisionsida-ist.sn/RAPPORT_ANNUEL_DLSI_2013.pdf

- 82. Pepper DJ, Marais S, Bhajee F, et al.** Assessment at antiretroviral clinics during TB treatment reduces loss to follow-up among HIV-infected patients. PLoS ONE 2012; 7(6): e37634.
- 83. Hassani L.** Les facteurs impliqués dans l'abandon du traitement antibacillaire chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Cas des préfectures Ain Chock – Hay Hassani – Nouaceur. Région du Grand Casablanca. Mém , INAS, Maroc, Juillet 2010 ; 86p.
- 84. Diallo S, Dao S, Dembélé JP, et al.** Aspects épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004. Mali médical 2008 ; 23 (2) :25 – 29.
- 85. Fahrettin T., Senol K. et Sedat A.** Factors Associated with Treatment Success for Tuberculosis : a Single Center's Experience in TurkeyJpn. J. Infect. Dis 2008 ; 61 : 25-30
- 86. Kigozi G,Heunis C, Chikobvu P,Botha S, Van Rensburg D.** Factors influencing treatment default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa International J Infect Dis 2017 ;54 : 95–102
- 87. Peltzer K, Louw J S.** Prevalence and factors associated with tuberculosis treatment outcome among hazardous or harmful alcohol users in public primary health care in South Africa. *African Health Sciences* 2014;14(1):157-166
- 88. Lackey B, Seas C, Van der Stuyft P, Otero L** Patient Characteristics Associated with Tuberculosis Treatment Default: A Cohort Study in High-Incidence Area of Lima, Peru. PLoS ONE 10(6):e0128541. doi:10.1371/journal.pone.0128541

89. Essomba EN, Adiogo D, Koum DC, Amang B, Lehman LG, Coppieters

Y. Facteurs associés à la non observance thérapeutique des sujets adultes infectés par le VIH sous antirétroviraux dans un hôpital de référence à Douala. *Pan Afr Med J.* 2015;20:412.

90. Amante TA, TD Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcome (failure, default and death) in public health institutions, Eastern Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2015; 20:247 doi:10.11604/pamj.2015.20.247.3345

91. Straetemans M, Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach al, Sismanidis C, Van der werf MJ. Assessing tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.*2011;6(6):e20755.

92. Akilimali PZ, Tshilumbu JMK, Mavila AK, Kaba DK Issue thérapeutique des patients tuberculeux suivis dans les centres de santé de diagnostic et de traitement de la Ville de Matadi, dans le contexte du VIH Ann. Afr. Med., 2011 ; 5(1)

93. Kipp AM, Pungrassami P, Stewart PW, Chongsuvivatwong V, Strauss RP, Van Rie A. Study of tuberculosis and AIDS stigma as barriers to tuberculosis treatment adherence using validated stigma scales. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1540–5.

94. E.J. Rakotonirina et al. Facteurs d'échec au traitement antituberculeux à Antananarivo : étude cas-témoins. *La Revue Médicale de Madagascar* 2011;1(3):52-57

95. Diop SA, Fortes-Deguenonvo L, Manga NM et al. Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs des patients en retraitement de tuberculose *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie.* 2014;tome3:9–13.

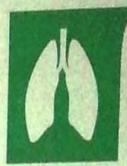
ANNEXES



Ministère de la Santé et de l'Action Sociale

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

DIRECTION DE LA LUTTE CONTRE LA MALADIE



PNT

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

2016

**REGISTRE DE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE**

CENTRE DE SANTÉ DE : CHNU | FANN | SMIT

Tableau 8 : Analyse de cohorte : Résultats du traitement antituberculeux des patients enregistrés durant le TRIM de l'année _____

Type de cas	Nombre total de patients enregistrés au cours du trimestre*	Résultat des traitements					Nombre total de résultats évalués : (somme des colonnes 1 à 6) **
		Guérison (1)	Traitemen terminé (2)	Décès (3)	Echec thérapeutiue (4)	Interruption de traitement (5)	
Nouveaux cas à frottis positif							
Rechute	1						
Echec		1					
Reprise							
Tous les autres cas (frottis négatif, frottis non fait, extra pulmonaire et autres cas précédemment traités 3)							
Enfant de 0 à 14 ans							
TB/MR							
TB/ VIH							
TB/ DIABETE							

* Sources Rapport trimestriel sur l'enregistrement des cas de tuberculose pour le trimestre concerné de l'année précédente.

** Expliquer les différences de données obtenues entre le total de cas analysés et la déclaration

Date et Signature du responsable de structure

Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNT)

Formulaire de commande trimestrielle de médicaments et produits de laboratoire

Région de :

Hôpital/Service :

Trimestre :

Médicaments et produits	2 (ERHZ) / 4(RH)		2 (RHZ)/4(RH)		2S(RHZE) / 6(RHZE)		6 (H)		Besoins courants (E) =A+B+C+D	Quantité en stock (G)	Total Commande =E+F-G	Quantités livrées	
	Cas	Fact.	Total(A)	Cas	Fact.	Total(B)	Cas	Fact.	Total(D)				
S 1g										60			
Eau dist. 5ml										60			
Seringues (RHZE)										60			
150/75/400/275	210	0											
(RH) 150/75	420	0											
(RHZ) 60/30/150													
(RH) 60/30													
Z 400													
H 100													
E 400													
EH 400/150													
R 150													
Lames													
Crachoirs													
Huile à immersion													
Lens tissue													
Papier filtre													
Anse platine													
Boîte à lames													
Ampoules													
microscope													

Visa Région Médicale

Le Réceptionnaire

reçu, certifié conforme

Visa Pharmacien Chef PRA

Date :

Date :

15

Date d'enregistrement -|_|/|_|/|_|/|_|/|_|/|_|

Année d'inclusion :.....

Numéro CDT :.....

2. Etat Civil

- **Sexe** : 1-Féminin 2-Masculin

- **Age (ans)** :

- **Adresse**

3. Clinique

- **Hospitalisation** 1-Oui 2-Non si oui N° dossier

.....

- **Poids(J0)** **Poids (M2)** **Poids (M6 ou M8)**.....

- **Date début du traitement** : |_|/|_|/|_|/|_|/|_|/|_|

- **Régime de traitement TB** : 1-RHZE/RH 2-RHZES/RHZE 3-autre à préciser -

- **Forme de la tuberculose** :

1-Pulmonaire 2-Extra-pulmonaire 3-Pulmonaire + extra-pulmonaire 4-Non précisée

- **Localisation de la tuberculose** :

1-Pulmonaire	2-Pleurale	3-Ganglionnaire	4-Ostéo-articulaire	5-Méningée
6-Encéphalique	7-Péritonéale	8-Vertébrale	9-Uro-génitale	10-Hépatique
11-Splénique				
12-Autres Localisations				

- **Type de tuberculose:** 1-Nouveau cas 2-Rechute 3-reprise 4-échec 5-Transfert 6-Autres

4. Bactériologie

- **Type de confirmation:**

1-BAAR	2-Gen-expert	3-Culture	4-Histologie	5-Non précisé
--------	--------------	-----------	--------------	---------------

5. Co-infection TB/VIH

- **Statut VIH :** 1-positif 2-Négatif 3-non précisé
- **Cotrimoxazole :** 1-Oui 2-Non
- **Traitements ARV :** 1-Oui 2-Non

6. Issue de traitement :

Date de fin de suivi : |_ _||_ _| / |_ _||_ _| / |_ _||_ _||_ _|

1-Guéri	2-Terminé	3-Echec	4-Décédé	5-Perdu de Vue	6-Transféré
---------	-----------	---------	----------	----------------	-------------

République du Sénégal
Un Peuple - Un But - Une Foi
Ministère de la Santé

13 JUIL. 04 — 005796 /MS/DS

Dakar, le _____

Analyse : Arrêté fixant le ressort territorial et l'organisation des districts sanitaires

Le Ministre de la santé,

Vu la Constitution, en ses articles 43 et 76 ;

Vu la loi n° 72-02 du 1^{er} février 1972 relative à l'organisation territoriale, modifiée par la loi n° 76-61 du 26 juin 1976, la loi n° 84-22 du 24 mars 1984, la loi n° 96-01 du 22 mars 1996 et la loi n° 2002-02 du 15 février 2002 ;

Vu le décret n° 2002-166 du 21 février 2002 fixant le ressort territorial et le chef-lieu des régions et des départements ;

Vu le décret n° 2002-1173 du 23 décembre 2002 instituant un secrétaire général dans certains Ministères ;

Vu le décret n° 2003-466 du 24 juin 2003 portant organisation du Ministère de la Santé, de l'Hygiène et de la Prévention ;

Vu le décret n° 2004-561 du 21 avril 2004 portant nomination du Premier Ministre ;

Vu le décret n° 2004-562 du 22 avril 2004 portant nomination des Ministres ;

Vu le décret n° 2004-564 du 26 avril 2004 portant répartition des services de l'État et du contrôle des établissements publics, des sociétés nationales et des sociétés à participation publique entre la Présidence de la République, la Primature et les Ministères, modifié ;

Vu le décret n° 2004-583 du 30 avril 2004 relatif aux attributions du Ministre de la Santé ;

Vu l'arrêté n° 9128 du 20 novembre 2001 relatif à la carte sanitaire ;

Vu la circulaire n° 1753 du 15 mars 1991 fixant le découpage du territoire national en districts sanitaires ;

Arrête :

Article premier. — Le territoire national est découpé en districts sanitaires. Le district sanitaire comprend un centre de santé de référence appelé "hôpital de district", des postes de santé et d'autres types de structures sanitaires situés dans le ressort territorial des villes, communes et communautés rurales qui lui sont rattachées.

Le tableau ci-dessous définit l'organisation des districts sanitaires :

Région de Dakar

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Ville	Commune d'Arrondissement	Communauté Rurale
Dakar	Dakar	Dakar Nord	Nabil Choucair	Dakar	Patte d'Oie Cambérène Grand Yoff Parcelles Assainies	
		Dakar Sud	Institut d'Hygiène Sociale (I.H.S.)	Dakar	Plateau Médina Fass/Col/G.Tapée	
		Dakar Centre	Gaspard Camara	Dakar	Gorée Liberté Biscuterie HLM Derklé Castors Hann Belair	
		Dakar Ouest	Philippe Senghor	Dakar	Fann-Point-E-Amitié Yoff Ngor Ouakam	
		Guédiawaye	Roi Baudouin	Guédiawaye	Mermoz Sacré-Cœur Sam Notaire Diarème Limamoulaye Wakhinane Nimzat Médina Gounass	
Pikine	Pikine	Dominique	Pikine		Golf Sud Dalifort Pikine Ouest Pikine Nord Pikine Est Pikine Guinaw Rail Jida Thiaroye Gare Yeumbeul Sud Yeumbeul Nord Malika	

	Mbao	Mbao	Pikine	Mbao	
				Thiaroye	
				Diack Sao	
				Sicap Mbao	
				Keur Massar	
Rufisque	Rufisque	Rufisque	Rufisque	Rufisque Ouest	Sangalgam
				Rufisque Nord	Yène
			Communes	Rufisque Est	
				Diamniadio	
				Sébikhotane	
				Bargny	

Région de Diourbel

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Diourbel	Diourbel	Diourbel	Diourbel	Diourbel	Dankh Sène Gade Escale Keur Ngalgou Ndindy Taïba Moutoupha Ndoulo Ngohé Patar Tocky-Gare Touré Mbondé
	Bambey	Bambey	Bambey	Bambey	Baba Garage Dinguiraye Keur Samba Kane Gawane Lambaye Ngogom Réfane Dangalma Ndondol Ngoye Thiakhar
	Mbacké	Mbacké	Mbacké	Mbacké	Darou Salam Type Dendey Gouyegui Kael Madina Ndiumane Taïba Thiékène Touba Mboul Taïf Sadio Touba Mosquée Ngabou Dalla Missirah Nghoye Touba Fall
		Touba	Touba		

Région de Fatick

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Fatick	Fatick	Fatick	Fatick	Fatick	Diakhao Diaoulé Mbellacadio Ndiob Ngayokhème Niakhar Patar Diarrère Diouroup Tattaguine
		Dioffior	Dioffior	Dioffior	Djilasse Fimela Loul-Sessène Palmarin
	Foundiougne	Foundiougne	Foundiougne	Foundiougne Passy	Ndiossong Djilor Dionewar

	Sokone	Sokone	Sokone	Bassoul Djirnda Keur Saloum Diané Keur Samba Guèye Nioro Allassane Tall Toubacouta
Gossas	Gossas	Gossas	Gossas	Colobane Mbar Oourour Ndiéné Lagane Ouadiour Patar Lia Gagnick Ndiago Mbadakhouné Ngathie Naoudé
	Guinguinéo	Guinguinéo	Guinguinéo	

Région de Kaolack

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Kaolack	Kaolack	Kaolack	Kasnack	Kaolack Gandiaye Kahone Ndoffane	Keur Maka Latmingué Tiaré Keur Socé Ndiabat Ndiédieng Dia Ndiébel Thiomby Koumbal Sibassor
	Nioro du Rip	Nioro du Rip	Nioro du Rip	Nioro du Rip	Kaymor Médina Sabakh Ngayène Gainte Kaye Paoskoto Prokhane Taïba Niassène Keur Maba Diack Keur Madiabel Ndramé Escale Wack Ngouna
	Kaffrine	Kaffrine	Kaffrine	Kaffrine	Birkilane Mabo Mboss Ndiognick Boulel Darou Minam 2 Dianké Souf Gniby Kahi Malem Hodar Ndium Gaint Kathiotte Diokoul Mboulbouk Médinatoul Salam Nganda
		Koungueul	Koungueul	Koungueul	Saly Escale Lour Escale Maka Yop Gaint-Pathé Ribot-Escale Ida Mouride

Région de Kolda

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Kolda	Kolda	Kolda	Kolda	Kolda	Bagadadij Coumbacara Dabo Mampatim

					Salikégné Dioulacolon Médina Elhadji Saré Bidji Tankanto Escale Fafacoura Médina Yoro Foulah Ndorna Pata Sansamba Sakar Bambaly Diréjji Diendé Diaroumé Benet Bidjini Bounkiling Diana Malary Djibabouya Ndiamacouta Bona Djibanan Samine Escale Diattacounda Karantaba Kalibantang Niagha Simbandi Brassou Tanaff Bonconto Linkéring Médina Gounass Sinthiang Koundara Kandia Kounkané Némataba Saré Coly Salé Ouassadou Paroumba
Sédhiou	Sédhiou	Sédhiou	Marsasoum Sédhiou	Goudomp	Goudomp
Vélingara	Vélingara	Vélingara	Vélingara	Vélingara	Vélingara

Région de Louga

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Louga	Louga	Louga	Louga	Louga	Nguer Malal Keur Momar Sarr Gande Syer Coki Ndiagne Pété Warack Thiamène Cayor Niomré Nguidila Mbédiène Kelle Guèye Léona Sakal Ngueune Sarr Gassane Barkédji Thiargny Thiel Dodji Labgar Ouarkhokh Boulal Déali Sagatta Djoloff Thiamène Djolof Kamb Mbeuleukhé Mboul Tessékéré Forage
Linguère	Linguère	Linguère	Linguère	Linguère	
	Dahra	Dahra	Dahra	Dahra	

Kébémer	Kébémer	Kébémer	Kébémer	Ndande Kab Gaye Diokoul Bandègne Thieppe Sagatta Thiolom Loro Kanène Guéoul Ngourane Darou-Mousty Darou Maramane Ndoyenne Touba Mérina Sam-Yabal Mbadiane
	Darou-Mousty	Darou-Mousty		

Région de Matam

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Matam	Matam	Matam	Matam	Matam Ourossogui Thilogne	Bokidiawé Nabbadji Civol Ogo Agnam Civol Dabia Oréfondé Sinthiou Bamambé Wourou Sidy Aouré Orkadière Bokoladji Vélingara Lougré Thioly Oudalaye
	Kanel	Kanel	Kanel	Kanel Semmé Waoundé	
	Ranérou	Ranérou	Ranérou	Ranérou	

Région de Saint-Louis

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Saint-Louis	Saint-Louis	Saint-Louis	Saint-Louis	Saint-Louis	Gandon Mpal Rao Gaé Mbane
	Dagana	Dagana	Dagana	Dagana	Ronkh Ross Béthio Fanaye
		Richard-Toll	Richard-Toll	Richard-Toll	Ndiayène Pendao Galoya Toucouleur Pété Dodel Gamadji Sarré Guédé Village Aéré Lao
	Podor	Podor	Podor	Golléré Ndioum Podor	Madina Ndiathbé Mboumba

Région de Tambacounda

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Tambacounda	Tambacounda	Tambacounda	Tambacounda	Tambacounda	Dialacoto Missirah Nétéboulou Koussanar Sinthiou Malème
		Koupentoum	Koupentoum	Koupentoum	Koupentoum Bamba Thialène Kouthiaba Wolof

Kédougou	Kédougou	Kédougou	Kédougou	Malème Niani Kahène Makacoulibantang Ndoga Boubacar Dimboli Fongolembi Médina Baffé Sakatali Salémata Bandafassi Khossanto Missirah Sirimana Saraya Tomboronkoto
Bakel	Bakel	Bakel	Bakel Diawara	Ballou Moudéry Gabou Goudiry Dougue Kothiary Koulor Bani Israél Sinthuiou-Fissa Bélé Sadatou Gathiary Médina Foulbé
	Goudiry	Goudiry		
	Kidira	Kidira		

Région de Thiès

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Thiès	Thiès	Thiès	Thiès	Thiès Pout Kayar	Diender Guédj Fandène Keur Moussa Notto Tassette Ngoundiane Thiénaba Ndiayène-Sirakh Touba-Toul
		Khombole	Khombole	Khombole	Chérif Lo Mont Rolland Notto Gouye Diam Pire Goureye Méouane Taïba Ndiaye Mbayène Niakhène Ngandiouf Thilmakha Koul Médina Dakhar Pékesse
Tivaouane	Tivaouane	Tivaouane	Tivaouane	Tivaouane Mboro	Sindia Malicounda Nguéniane Diass Sandiara Ndiaganiao Fissel Séssène
		Méckhé	Méckhé	Méckhé	
Mbour	Mbour	Mbour	Mbour	Mbour	
	Joal Fadiouth Popenguine Thiadiaye	Joal Fadiouth Popenguine Thiadiaye	Joal Fadiouth Popenguine Thiadiaye	Joal Fadiouth Popenguine Thiadiaye	

Région de Ziguinchor

Région	Département	District sanitaire	Hôpital de District (centre de Santé de référence)	Commune	Communauté Rurale
Ziguinchor	Ziguinchor	Ziguinchor	Ziguinchor	Ziguinchor	Niaguis Adéane Boutoupa Camaraouna Niassia Enampor

Oussouye	Oussouye	Oussouye	Oussouye	Oukout Mlomp Santhiaba Manjacque Diembérинг Sindian Suelle Djibidione Oulampane Ouonck Coubalang Niamone Tenghory Diouloulou Djinaky Kafountine Thionck-Essyl
Bignona	Bignona	Bignona	Bignona	Mangangoulack Balingore Diégoune Kartiack Mlomp

Art. 2. — Les normes d'implantation des postes de santé et des centres de santé sont ainsi établies :

- Un (1) poste de santé pour une population compris entre 5 000 et 10 000 habitants ;
- Un (1) centre de santé pour une population comprise entre 100 000 et 150 000 habitants ;

Dans les zones de faible densité ou fortement enclavées, il peut être ouvert un poste de santé pour une population inférieure à 5 000 habitants et un centre de santé pour une population inférieure à 100 000 habitants. Une liste nominative des structures sanitaires du district, précisant la localisation par collectivité locale, sera publiée à la fin de chaque année sous la forme de circulaire ministérielle.

Art. 3. — Le centre de santé de référence dénommé hôpital de district dispose de capacité d'hospitalisation en médecine, chirurgie et gynéco-obstétrique et assure les disciplines de soins suivantes :

- Médecine générale ;
- Chirurgie générale ;
- Gynécologie-Obstétrique ;
- Chirurgie et Radiologie dentaire ;
- Urgences médicales et chirurgicales.

Le Poste de Santé est composé d'un dispensaire et d'une maternité.

Art. 4. — Sont abrogées, toutes les dispositions contraires au présent arrêté.

Art. 5. — Le Directeur de la Santé est chargé de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au *Journal officiel*.

Le Ministre de la Santé,
Docteur Aminata Diallo

Ampliations :

- SG/PR
- SGG/PM
- MS/SG
- MS/CAB
- MS/DS
- MEF
- JORS
- CHRONO
- B.O.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu 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 ! »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et *Permis d'imprimer*

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de
Dakar

Et par délégation

Le doyen

FACTEURS ASSOCIES AU SUCCES THERAPEUTIQUE DES CAS DE TUBERCULOSE CONFIRMÉE
AU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHNU DE FANN :
à propos de 413 cas

RÉSUMÉ

Objectifs

Notre étude avait comme objectif de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de tuberculose confirmée ; d'analyser les issues de traitement selon les recommandations du PNT et enfin de déterminer les facteurs associés au succès thérapeutique.

La méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, descriptive et analytique. Elle a intéressé tous les cas de tuberculose confirmée par la bactériologie et/ou par le test Xpert-MTB/Rif et qui ont été inclus au CDT du SMIT du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2015. Les logiciels Epi Info version 7 et SAS (version 9.3, Cary, NC, USA) ont été utilisés pour la saisie et l'analyse des données.

Les résultats

Nous avons colligés 413 cas de tuberculose confirmée toutes formes confondues durant la période d'étude, soit une moyenne annuelle de 82,6 patients. L'âge moyen des patients était de $37,9 \text{ ans} \pm 12,96 \text{ ans}$, avec des extrêmes de 15 ans et 80 ans. Le sexe masculin était prédominant (54%) avec un sex-ratio de 1,2. La quasi-totalité de nos patients provenaient des zones urbaines et suburbaines de la région de Dakar (96,1%). Dans 46,4% des cas, les patients étaient hospitalisés.

Sur le plan clinique le poids moyen à J0 était de $51 \text{ kg} \pm 10,8 \text{ kg}$ et 52% des patients avaient un poids compris entre 40 et 54 kg. La forme pulmonaire isolée représentait 86,2%, suivie de la forme multifocale 11,8 % et de la forme extrapulmonaire. Les patients en retraitement étaient de 8,2%.

La séroprévalence du VIH était de 60,67%. 88,9% des PVVIH étaient sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole et 30,7% sous traitement ARV.

L'absence de succès thérapeutique était liée à l'hospitalisation (AOR=7,15 ; IC95% : 4,23 - 12,10), au faible poids à l'initiation du traitement (AOR=0,33 ; IC95% : 0,14 - 0,77), à la co-infection avec le VIH (AOR=2,07 ; IC95% : 1,17 - 3,71).

Conclusion

La tuberculose est un problème majeur de santé publique. Il est donc plus que nécessaire de renforcer les moyens de prévention de la population. Ainsi, le dépistage sera précoce et une prise en charge adéquate.

Mots-clés : Tuberculose, Confirmé, succès thérapeutique, issue thérapeutique