

REBUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

SERVICE DE PNEUMOPHTYSIOLOGIE
CHU-TLEMCEN

THEME :

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE



Encadré par : Pr BENMANSOUR
chef service de PPHT

Présenté par :

➤ **LAMRI Yahia salaheddine**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013/2014

Remerciements

Ce travail du mémoire a été effectué au sein du service de pneumologie CHU de Tlemcen , en collaboration avec le médecin chef du service Pr BENMANSOUR .

Tout d'abord je tiens particulièrement à remercier le Pr BENMANSOUR., chef de service de pneumologie CHU Tlemcen, de m'avoir accueilli et de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ces travaux du mémoire au sein du service. Puis les assistants et les médecins résidents du service ainsi tous le personnel paramédical ;

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et à remercier solennellement Dr BOUKRAA.M pour toutes les discussions qu'on a pu avoir et pour leur disponibilité et sa patience durant la réalisation de ce travail ; sans oublier les nombreuses heures passées sur ce manuscrit.

Je souhaite également remercier mes collègues les médecins interne Dr LAHRECHE .djahida CHATER asma ; BALABID zakaria pour tout les bon moments qu'on a partagé ensemble dans ce service durant le trimestre de formation ; je souhaite à vous mes amis un chemin pleine de réussite et de continuité .

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
ADP : adénosine diphosphate
AMP : adénosine monophosphate
CCM : chromatographie sur couche mince
CMI : concentration minimale inhibitrice
DO : densité optique
E : *Escherichia*
EMB : éthambutol
IC : ionisation chimique
INH : isoniazide
M. : *Mycobacterium*
MDR : multi-drug resistances
OMS : organisation mondiale de la santé
PG : peptidoglycane
PIT : primo infection tuberculeuse
PZA : pyrazinamide
RIF : rifampicine
RMN : résonance magnétique nucléaire
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SM : streptomycine
T.A. : température ambiante
TB : tuberculose
T_f : température de fusion
UV : ultraviolet
VIH : virus d'immunodéficience humaine
XDR : ultra-drug resistances

Sommaire

Introduction générale	05
I. La tuberculose	09
1. Description et épidémiologie.....	10
2. Evolution de l'incidence.....	11
3. Le BCG.....	16
II. Mycobacterium tuberculosis	18
1. Caractéristiques générales.....	19
2. Les mycobactéries : à l'origine de la tuberculose.....	19
3. L'enveloppe mycobactérienne.....	20
3.1. Composition biochimique.....	22
4. Traitement et principaux agents antituberculeux.....	22
4.1. Antituberculeux et cibles biologiques.....	23
4.1.1. Les antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne.....	25
4.1.1.1. L'isoniazide (INH).....	26
4.1.1.2. L'éthionamide (ETH).....	26
4.1.1.3. L'éthambutol (EMB).....	26
4.1.1.4. La D-cyclosérine.....	27
4.1.2. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique mycobactérienne.....	27
4.1.2.1. La rifampicine (RIF).....	27
4.1.2.2. La streptomycine (SM).....	28
4.1.2.3. La kanamycine, l'amikacine, la capréomycine.....	31
4.1.3. Antituberculeux sans cibles définies.....	32
4.1.3.1. Le pyrazinamide.....	34
4.1.3.2. L'acide p-aminosalicylique (PAS).....	38
4.2. Antituberculeux en phases d'essais cliniques.....	40
4.2.1. Les fluoroquinolones : La gatifloxacine (GAT) et la moxifloxacine.....	
(MXF).....	42
4.2.2. Les oxazolidinones : Le linézolide.....	44
4.2.3. Les nouvelles rifamycines : la rifapentine (RFP).....	45
5. Résistance et multi résistance.....	45

6. Quelques dérivés anti myco-bactériens récemment décrits dans la littérature.....	45
III. Diagnostique et clinique	46
1. Formes cliniques de la tuberculose.....	47
2. Diagnostic de la tuberculose.....	47
3. Résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux.....	48
4. Modalité de traitement de la tuberculose.....	49
5. Enjeux de Santé publique.....	50
IV. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	51
1 INTRODUCTION.....	51
2 Source des données.....	51
3 SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE.....	51
3.1 Répartition selon les régions de la wilaya de Tlemcen.....	51
3.2 Répartition mensuelle.....	52
3.3 Répartition par sexe.....	52
3.4 Répartition par groupes d'âge	53
V. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.....	53
1 - Répartition par région de la wilaya.....	54
2 - Répartition mensuelle	54
3 - Répartition selon les groupes d'âge.....	54
4 - Répartition selon le sexe	55
5- Qualité de diagnostic des cas de Tuberculose pulmonaire.....	55
6 - Répartition des cas selon la bactériologie	56
7 - Classification des cas de tuberculose pulmonaire	56
LA TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE	57
Répartition des cas de Tuberculose Extra Pulmonaire.....	57

VI. CONCLUSION GENERALE	58
ANNEXE	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	60
RESUME.....	61

Introduction générale

Introduction générale

La tuberculose (TB) humaine est une des maladies les plus anciennes de l'humanité. Des traces de cette maladie ont été retrouvées sur des gisements osseux humains datant de la préhistoire et sur les momies égyptiennes, témoignant des ravages qu'elle causait déjà entre 5000 et 3000 ans avant J-C. 1 Peste blanche, phtisie, scrofule, écrouelles, consommation, milliaire, mal de Pott, autant de noms, resurgissant épisodiquement au cours de l'histoire.

C'est en 1868 que le chercheur français Jean Antoine Villemin démontra la nature contagieuse de la tuberculose en infectant des lapins à partir des crachats de patients tuberculeux. A la fin du 18ème et au début du 19ème siècle, l'épidémie atteint son apogée en Europe et en Amérique du Nord, où la surpopulation urbaine et la dégradation des conditions d'hygiène, favorisent la contagion et donc la propagation de la maladie. A cette époque, la cure « hygiéno-diététique » et le repos dans des sanatoriums, dont le premier fut ouvert en 1854 en Allemagne,² était la seule chance de guérison pour les tuberculeux.^{3, 4} Avec la mise en place de moyens préventifs comme le vaccin BCG (1921), et la découverte de nombreux antibiotiques efficaces (1944-1965), l'éradication de la tuberculose était envisageable pour la fin du 20ème siècle. Malheureusement, force est de constater que cette maladie demeure toujours d'actualité, avec près de 9,2 millions de personnes touchées à travers le monde en 2006 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Face à cette recrudescence annoncée, l'OMS décrète la tuberculose priorité de santé publique à l'échelle mondiale. Les statistiques et les estimations sont alarmantes : un tiers de la population mondiale est infectée, une personne est infectée toutes les secondes, une personne meurt toutes les 15 secondes.⁵ En se projetant sur une décennie 30 millions de personnes risquent d'en mourir.

Par conséquent, face à un tel problème de santé internationale, lié principalement à l'apparition de souches résistantes ou multi-résistantes aux antibiotiques et à une co-infection entre le VIH et le bacille tuberculeux particulièrement mortelle, il est indispensable de trouver de nouveaux moyens préventifs et thérapeutiques afin de lutter contre cette maladie. C'est dans ce contexte que s'inscrivent de nombreuses études dont les thématiques reposent notamment sur le ciblage de la paroi cellulaire des mycobactéries à l'origine de cette maladie, et plus singulièrement des constituants indispensables à leur survie.

Dans ce manuscrit, nous détaillerons dans un premier temps, quelques généralités concernant la tuberculose, l'agent étiologique responsable de cette pathologie, sa structure mycobactérienne, et celle de la paroi, responsable de la résistance des mycobactéries aux agressions chimiques.

I. La tuberculose

I. La tuberculose

Malgré l'existence d'un vaccin et d'antibiotiques, la tuberculose reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale par rapport aux autres maladies infectieuses telles que le paludisme ou toutes les autres maladies tropicales confondues. En effet, l'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée, soit près de deux milliards de personnes, la plupart vivant dans les pays en voie de développement. Le seul moyen de révention de lutte contre cette maladie reste le BCG.

Malgré l'existence de traitements antibiotiques contre cette maladie, on assiste à une recrudescence des cas de tuberculose depuis une quinzaine d'années. Face à cette situation, l'OMS a décrété la tuberculose comme priorité de santé publique à l'échelle mondiale. La résurgence de la tuberculose est étroitement liée à l'émergence de souches multirésistantes (MDR-TB) et ultrarésistantes (XDR-TB) aux antibiotiques. En outre, le nouvel élan pris ces dernières années par cette maladie pourrait s'expliquer par le mouvement des personnes, par l'appauvrissement de certaines populations, par l'expansion du VIH et par un suivi non rigoureux du traitement.

1. Description et épidémiologie

Peu de temps après la mise en évidence du caractère infectieux et contagieux de la tuberculose par J. A. Villemin, R. Koch identifia le bacille responsable de la maladie (1882) : *M. tuberculosis*. Les travaux initiaux de A. Calmette et C. Guérin (1908) aboutirent en 1921 à la mise au point du vaccin BCG, seul vaccin utilisé à nos jours.

L'immunisation massive par le BCG à partir de 1921, l'établissement d'une politique de santé publique visant à améliorer les soins apportés aux malades, l'amélioration des conditions de vie et la découverte d'antibiotiques antimycobactériens spécifiques après la seconde guerre mondiale, ont permis de croire, avec une régression de 5 à 6% par an dans les pays industrialisés, à l'éradication de la tuberculose avant la fin du 20^{ème} siècle.

Ainsi en 1944, S. Waksman découvrit le premier antibiotique actif contre la tuberculose : la streptomycine. Durant les 20 années suivantes (1944-1965) de nombreux antituberculeux virent le jour. Cinq de ces antibiotiques, l'isoniazide, l'éthambutol, la rifampicine, le pyrazinamide, et la streptomycine sont dits majeurs ou de première ligne.

Dans les pays en voie de développement, où les conditions socio-économiques se sont dégradées régulièrement, le taux de régression annuel de la maladie reste inférieur à 1%. A ce jour, malgré l'existence d'un vaccin (le BCG) et d'une polychimiothérapie efficace mise en place dès les années 70, la tuberculose reste la première cause de mortalité due à un agent infectieux unique.

2. Evolution de l'incidence

A la fin des années 1970,⁶ avec la mise en place d'un traitement basé sur une polychimiothérapie obligatoire d'une durée de six mois, l'éradication était envisagée pour les années 2005-2010 dans les pays développés.⁷ Cependant, la tuberculose est aujourd'hui en recrudescence.⁸ En effet, ces dix dernières années, le nombre de tuberculeux dans le monde a augmenté de 20% et l'OMS estime que le nombre de morts imputé à la tuberculose va croître pour atteindre 5 millions en 2050.⁹ En 2008 (Tableau 1),⁷ l'incidence estimative de la tuberculose par habitant était stable

ou en diminution dans les six régions de l'OMS. Cependant le lent déclin des taux est compensé par la croissance démographique. Par conséquent le nombre de nouveaux cas survenant chaque année continue d'augmenter au niveau mondial dans les régions OMS de l'Afrique, de la Méditerranée orientale et l'Asie du Sud-Est. Toutefois, le nombre de cas notifiés par la région africaine augmente plus lentement chaque année, probablement parce que l'épidémie de VIH dans les pays africains ralentit elle aussi. En Europe orientale (principalement les pays d'Ex-Union soviétique), l'incidence par habitant a augmenté au cours des années 90 pour atteindre un pic aux alentours de 2001 et diminue depuis.

Région OMS	Incidence : Toutes formes		Prévalence		Décès par tuberculose	
	nombre (milliers)(% du total mondial)	pour 100 000 habitants	nombre (milliers)	pour 100 000 habitants	nombre (milliers)	pour 100 000 habitants
Afrique	2 828 (30)	351	3 809	473	385	
Amériques	282 (3)	31	221	24	29	03
Asie du Sud-Est	3213 (34)	183	3 805	216	477	27
Europe	425 (5)	48	322	36	55	06
Méditerranée orientale	675 (7)	115	929	159	115	20
Pacifique occidental	1 946 (21)	109	2007	112	261	15
Ensemble du monde	9 369 (100)	139	11 093	164	1 322	20

Incidence : nouveaux cas survenant pendant une période déterminée ; prévalence : nombre de cas existant dans la population à un moment déterminé.

Tableau 1 : Estimations de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité (2008).

En 2006,⁷ l'incidence de la tuberculose dans le monde est estimée à 9,2 millions de cas, dont 4,1 millions à frottis positifs (44 %) et 0,7 million de cas correspondant à des patients séropositifs pour le VIH (8 %). La prévalence est évaluée à 14,4 millions de cas en 2006 (plus importante qu'en 2004 en raison de la croissance démographique), avec une mortalité de 1,7 millions d'individus dont 0,2 million de séropositifs pour le VIH.

A titre d'exemple, le taux d'incidence¹⁰ de la tuberculose en 2005 est représenté sur la figure 1.

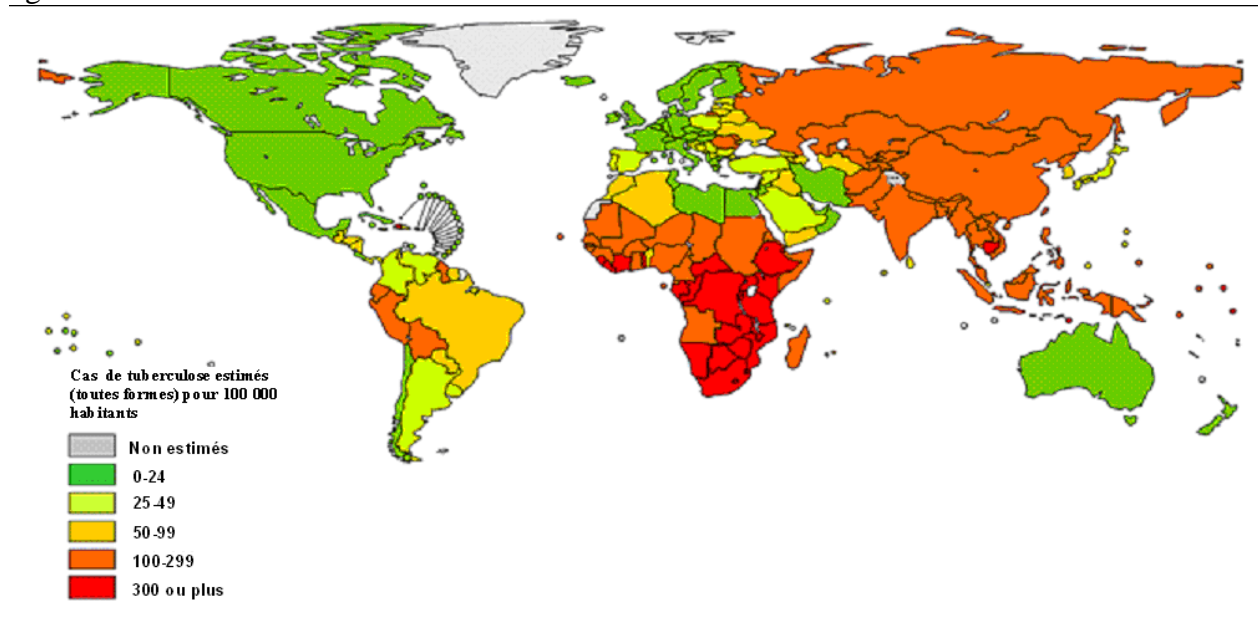


Figure 1 : Taux d'incidence de tuberculose estimés. OMS, 2005

Le traitement et l'éradication de la tuberculose deviennent donc une priorité de santé publique mondiale. La situation est d'autant plus alarmante que le nombre de cas de résistance aux antituberculeux de première ligne était de 500 000 en 2006, répartis dans 22 pays dont l'Inde, la Chine, la Russie, les pays de l'ancienne Union Soviétique et l'Afrique du Sud. Divers facteurs⁶ permettent de comprendre le nouvel élan pris ces dernières années par l'épidémie :

Les changements démographiques

Les régions du globe les plus touchées sont également celles où la population croît le plus rapidement. Ces changements démographiques compteront pour 75% dans l'augmentation du nombre de cas dans la décennie à venir.

L'expansion de l'épidémie du SIDA

Le VIH et la tuberculose, qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière. Le VIH affaiblit le système immunitaire. Une personne positive pour le VIH qui est aussi infectée par le bacille a beaucoup plus de risques de contracter la tuberculose qu'une personne infectée par le bacille et qui est négative pour le VIH.

La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les VIH-positifs. Cette co-infection est responsable de 13% environ des décès dans le monde. En Afrique, le VIH est le principal facteur de la hausse de l'incidence de la tuberculose observée ces dix dernières années. Le VIH favorise donc une évolution rapide de l'infection primaire de la tuberculose vers une maladie active, et constitue le plus important facteur de risque connu pour ce qui est de réactiver une infection tuberculeuse latente vers une maladie active. La tuberculose est un facteur létal majeur chez les personnes vivant avec le VIH. Un tiers des personnes infectées par le VIH développera la tuberculose.

L'appauvrissement de certaines populations

L'association entre pauvreté et tuberculose est bien établie. La plus grande majorité des personnes souffrant de tuberculose disposent des services médicaux les plus pauvres. Il en résulte un mauvais suivi des traitements par les malades, donc des risques de rechute et d'émergence de bacilles résistants. Même dans les pays industrialisés, les taux les plus élevés de malades se retrouvent dans les couches les plus pauvres de la population.

Les mouvements de population

Dans les pays développés où l'incidence de la tuberculose est faible, l'immigration est l'un des facteurs qui contribue le plus à l'augmentation du nombre de cas. Ceci est dû à l'importance du flux migratoire des personnes atteintes par la tuberculose et originaires des pays fortement touchés.

La résistance multi-drogues

L'une des causes majeures de cette nouvelle avancée de l'épidémie de tuberculose est l'émergence de souches multi résistantes de *M. tuberculosis* (MDR-TB). L'incidence mondiale des MDR-TB était de 1,1% des cas de tuberculose en 1998 et a considérablement augmenté en particulier dans les pays de l'ex-URSS (Estonie 14,1% de nouveaux cas).

L'acquisition d'une souche résistante peut s'effectuer de deux manières :

- Multi résistance primaire : à la suite d'une infection par un bacille de Koch d'emblée multi résistant chez un patient n'ayant jamais reçu d'antibiotique auparavant.
- Multi résistance acquise ou secondaire : lorsqu'un traitement inadéquat ou mal pris, entraîne chez un patient initialement infecté par une souche sensible, une sélection de mutants résistants.

Le traitement antibiotique étant particulièrement long et contraignant, la multi résistance secondaire résulte souvent d'un traitement suivi de façon irrégulière ou partielle, les malades omettant de prendre régulièrement tous leurs médicaments jusqu'à la fin de la période prescrite. C'est dans ce contexte que l'OMS a développé de nouvelles stratégies de programmes nationaux et internationaux de recherche visant à améliorer les outils pour combattre avec plus d'efficacité la recrudescence de cette épidémie mondiale.

Le programme DOTS (Directly Observed Therapy Strategy) mis en place par l'OMS depuis 1995 a fourni des lignes directrices afin de lutter contre la tuberculose. Cette stratégie repose sur des points essentiels parmi lesquels :

- la détection rapide des cas de tuberculose reposant sur le renforcement des équipements (radiographie) dans les laboratoires et sur un personnel formé,
- un traitement standardisé sous surveillance directe (aider les patients à prendre leurs médicaments régulièrement et à achever leur traitement) et l'amélioration de l'accès au traitement dans les populations les plus pauvres et les plus vulnérables,
- un système d'approvisionnement en médicament efficace et régulier,
- un système d'analyse de l'efficacité de ce programme.

Le programme DOTS a récemment été étendu.¹¹ Il s'inscrit dans une stratégie globale appelée « Halte à la tuberculose » qui prend en compte de nouveaux objectifs :

- la lutte contre la co-infection VIH/*M. tuberculosis*,
- le renforcement des systèmes de santé,
- la coopération de toutes les personnes soignantes,
- donner aux personnes atteintes de tuberculose et aux communautés les capacités d'agir,
- favoriser et promouvoir la recherche.

En 2008, on estimait que 62% des nouveaux cas à frottis positif avaient été traités dans le cadre de la stratégie DOTS, soit un peu moins que l'objectif de 70%. Le taux de succès thérapeutique pour la cohorte DOTS 2007 était de 86% en moyenne, dépassant pour la première fois la cible des 85%. L'objectif de succès thérapeutique a été atteint par 13 des 22 pays à forte charge de morbidité. Cependant, dans les Régions africaine, des Amériques et européenne, les taux de guérison moyens étaient inférieurs à 85%.

3. Le BCG : seul vaccin existant

La vaccination par la souche BCG atténuée, appliquée massivement en Europe à la fin de la seconde guerre mondiale, a montré une efficacité très variable d'une population à une autre. Avoisinant les 80% au Royaume-Uni, elle s'avère quasiment nulle en Inde du sud. Le vaccin BCG induit donc divers degrés de protection contre la tuberculose, notamment contre sa forme la plus prédominante, la tuberculose pulmonaire de l'adulte. En revanche, il a été montré que ce vaccin protège efficacement et sans discernement contre les formes disséminées de la maladie, notamment la tuberculose méningée, principale cause de mortalité chez les enfants. Egalement efficace contre la lèpre, maladie due à une infection par *M. leprae*, ce vaccin est depuis intégré dans le programme d'immunisation de l'OMS.¹² Seul moyen préventif actuellement disponible pour lutter contre la tuberculose, le BCG est un vaccin paradoxal dans la mesure où il se trouve être à la fois le plus répandu au niveau mondial et celui dont l'efficacité est la plus controversée. Il reste l'un des plus mal connus, quant à son mode d'action dans la prévention des infections à mycobactéries, essentiellement tuberculeuse.

Le BCG est un vaccin bactérien vivant qui dérive d'une souche atténuée de *M. bovis* isolée par le microbiologiste français Edmond Nocard à partir d'une lésion de mammite tuberculeuse présente chez une vache, puis cultivée à partir de 1908 par les bactériologistes français Albert Calmette et Camille Guérin. En France, la vaccination par le BCG de tous les enfants de moins de six ans était obligatoire depuis 1950. Cependant, compte tenu du faible taux d'incidence de la tuberculose, elle a été suspendue en juillet 2007.¹³

A la suite de la grande enquête menée en Inde,¹⁴ qui devait servir d'étude de référence et qui avait conclu à l'inefficacité du BCG, de nombreuses études ont été réalisées, portant en particulier sur la protection conférée par une vaccination BCG précoce contre la tuberculose de l'enfant. Des études¹⁵ menées en 1994 ont permis de confirmer l'efficacité du BCG dans la prévention des méningites et de la tuberculose chez l'enfant, avec un pouvoir protecteur estimé entre 64% et 86% selon le type d'analyse. En revanche, les estimations de l'efficacité du BCG contre les formes pulmonaires étaient plus hétérogènes. Une troisième étude, n'ayant inclus que les études ayant porté sur la vaccination des nouveau-nés et des nourrissons, a montré une protection contre l'ensemble des formes de tuberculose de l'ordre de 50%.

Plusieurs hypothèses sont soutenues pour expliquer l'efficacité relative et variable (de 0 à 80%) du BCG :

- la souche vaccinale d'origine aurait muté et ce de façon différente selon les différents pays producteurs du vaccin, ¹⁶
- *M. tuberculosis* et *M. bovis* ne disposent pas strictement du même répertoire antigénique. Par exemple, le pyrazinamide, antibiotique actif sur *M. tuberculosis* est inactif sur *M. bovis* qui présente une résistance naturelle à cet antibiotique.
- Dans certaines régions tropicales, les populations sont exposées à des mycobactéries environnementales non pathogènes présentant des motifs antigéniques communs avec la souche vaccinale.

Ainsi, la protection conférée par le BCG étant insuffisante, la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiologie de la maladie (mécanisme d'échappement au système immunitaire, caractérisation de l'état de persistance...) assurera une meilleure réponse dans la mise en place de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

II. Mycobacterium tuberculosis

II. *Mycobacterium tuberculosis*

1. Caractéristiques générales

Le genre *Mycobacterium*, seul genre appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae* dans l'ordre des Actinomycétales, est composé de plus de 90 espèces mycobactériennes. Ce sont des bactéries à Gram positif, aérobies, acido-alcoolo-résistantes. Ce sont des pathogènes intracellulaires. *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* sont des bactéries à croissance lente (développent des colonies en plus de sept jours sur milieu solide avec un temps de génération supérieur ou égal à 24h) et pathogènes, c'est à dire capable d'induire une pathologie chez un hôte infecté. Selon la définition classique du genre *Mycobacterium*, reposant sur les propriétés morphologiques, les mycobactéries se présentent comme des bacilles droits et incurvés, immobiles, ne formant ni spores ni capsules

Structure d'une mycobactérie tuberculeuse au microscope électronique. Certaines mycobactéries apparaissent comme filamenteuses ou en mycélium. De nombreuses espèces produisent des pigments de type caroténoïdes, conférant aux colonies une couleur jaune à orange foncé, après photo-induction ou en absence de toute exposition à la lumière.

La définition actuelle du genre *Mycobacterium* repose sur la présence d'acides mycoliques à structures particulière et la valeur du contenu en guanine-cytosine de l'ADN. La propriété acido-alcoolo-résistance est liée à la présence des acides mycoliques mycobactériens. Cependant, les acides mycoliques ne sont pas spécifiques des mycobactéries. D'autres genres proches de *Mycobacterium* tel que *Corynebacterium*,¹⁷ synthétisent également ces acides gras α -ramifiés α -hydroxylés.

2. Les mycobactéries : à l'origine de la tuberculose

Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire (la plus répandue) est presque toujours due à *M. tuberculosis*. La contamination est essentiellement interhumaine, par voie aérienne, à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge).¹⁸ La primo infection tuberculeuse (PIT) suite à l'inhalation de bacilles guérit habituellement spontanément. Cependant, les bacilles peuvent rester vivants sous forme latente (bacilles dormants) pendant des années.

La tuberculose pulmonaire, correspond à la réactivation des bacilles pouvant survenir à n'importe quel moment. La réactivation de la maladie est favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire :

vieillesse, stress, malnutrition mais surtout immunodépression (infection par le VIH, leucémies, transplantation d'organe, chimiothérapie, diabète, corticothérapie prolongée, dénutrition sévère...)

Une localisation extrapulmonaire apparaît dans 25 % des cas, plus fréquemment dans certaines immunodépressions (environ 70 % au cours de l'infection au VIH). En l'absence de traitement, la tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas. La moitié des survivants (25%) devient des porteurs chroniques de bacilles contribuant à propager la maladie. Sous traitement adapté et correctement suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. Le pronostic de la tuberculose multi-résistante est beaucoup plus sombre (jusqu'à 80 % de mortalité chez les immunodéprimés). La résistance du bacille tuberculeux aux agents chimiques et à certains médicaments est généralement attribuée à la nature singulière de son enveloppe composée schématiquement d'une couche externe (capsule), d'une paroi et d'une membrane plasmique.

L'enveloppe des mycobactéries joue un rôle majeur dans la survie intra macrophagique des mycobactéries pathogènes telles que *M. tuberculosis*. Elle contient une forte proportion d'acides mycoliques, supposés former une barrière physique relativement imperméable aux molécules hydrophiles et en particulier aux antibiotiques polaires. Dans un premier temps, nous décrirons succinctement les différents constituants de l'enveloppe mycobactérienne, puis nous reviendrons plus en détails sur la biosynthèse des acides mycoliques, directement liée au sujet présenté.

3. L'enveloppe mycobactérienne

L'enveloppe cellulaire des mycobactéries est essentielle pour leur croissance et leur survie chez l'hôte. Elle permet à la mycobactérie de résister, lors de la contamination, à un environnement très agressif, comme par exemple l'intérieur des macrophages. En effet, dès leur entrée dans les bronches et les alvéoles pulmonaires, les bacilles sont confrontés aux défenses immunitaires de l'hôte. Il arrive que le système immunitaire parvienne à éliminer complètement l'infection. Mais il est également possible que les mycobactéries résistent à la dégradation macrophagique. Dans ce cas, ils peuvent rester dans un état de latence, ou se multiplier en entraînant la lyse des macrophages qui conduit au développement de l'infection.¹⁹

L'enveloppe mycobactérienne possède une structure unique qui la distingue des autres bactéries : sa forte teneur en lipides la rend particulièrement imperméable et lui confère une résistance à la plupart des antibiotiques et agents thérapeutiques courants. Ces caractéristiques en font une excellente cible pour le développement de nouveaux antituberculeux.

Il est donc indispensable d'avoir une connaissance de la structure de cette enveloppe et d'identifier les enzymes responsables de sa biosynthèse. Les principaux constituants de

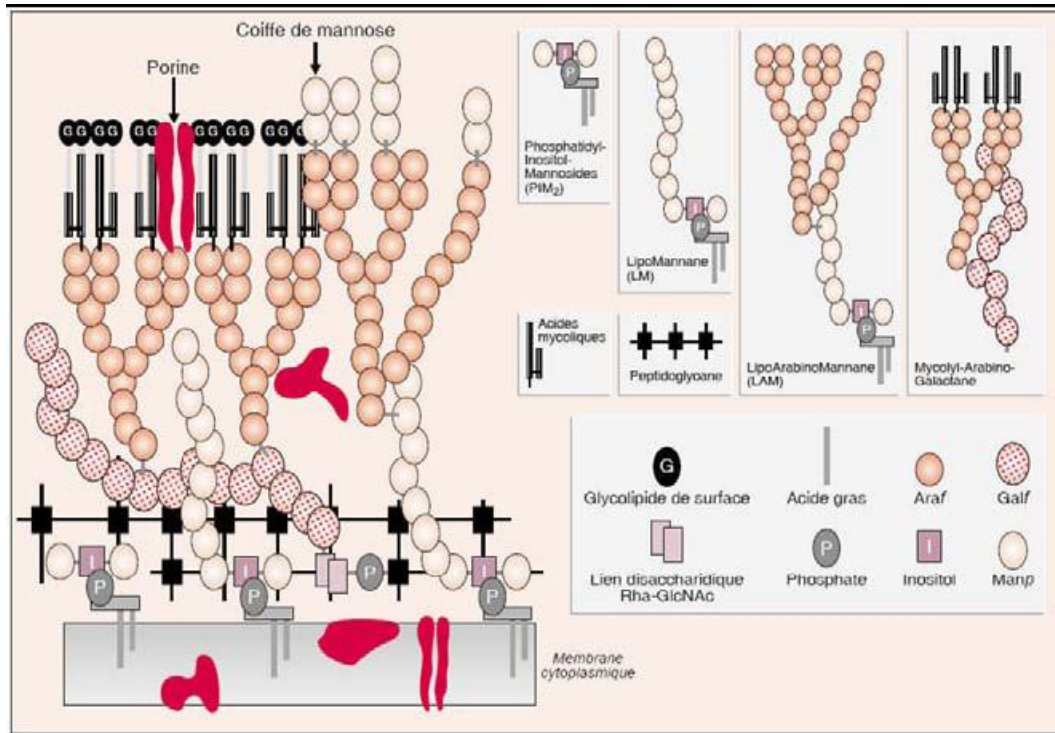


Figure 3 : Représentation schématique de l'enveloppe mycobactérienne et de ses principaux constituants. Araf : arabinofuranose ; Galf : galactofuranose ; Manp : mannopyranose ; Rha-GlcNAc : Rhamnose-Glucosamine-*N*-acétyl.

En plus d'une capsule, de la membrane cytoplasmique et du peptidoglycane (PG) communs à toutes les bactéries, l'enveloppe mycobactérienne est complétée par une structure externe complexe, essentiellement constituée d'un polysaccharide très particulier, l'arabinogalactane et d'acides gras à longues chaînes, les acides mycoliques (l'ensemble est également appelé complexe mycolyl-arabinogalactane : mAG).

Le modèle actuel d'architecture de l'enveloppe mycobactérienne découle, entre autres, d'observations obtenues par microscopie électronique révélant plusieurs zones électroniques denses alternant avec des zones transparentes²¹ et soulignant la présence d'une importante barrière lipidique à l'extérieur de la cellule. Cette ultrastructure externe, est également mise en évidence par des études biochimiques.

Les acides mycoliques de la paroi, de nature cireuse, rendrait les mycobactéries imperméables, sont reliés de manière covalente au peptidoglycane (dont le réseau réticulé confère à la paroi forme et rigidité), par l'intermédiaire des arabinogalactanes qui en constituent le squelette pariétal majeur. Le lipoarabinomannane (LAM), qui peut être considéré comme le «lipopolysaccharide mycobactérien», s'intercale de manière noncovalente dans cet enchevêtrement complexe

3.1. Composition biochimique

L'enveloppe mycobactérienne est constituée de trois éléments majeurs : la membrane cytoplasmique (assemblage de lipides associés à des protéines pour former une bicouche lipidique asymétrique) entourée d'une paroi cellulaire riche en lipides et en sucres, elle-même encerclée d'une capsule de polysaccharides, de protéines et d'une faible quantité de lipides (Schéma 1). Ainsi, du cytoplasme vers l'extérieur de la bactérie, on distingue : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques.

4. Traitement et principaux antituberculeux

Sans traitement la tuberculose est souvent fatale, environ un tiers des patients atteints de la maladie décèdent au cours de la première année suivant l'inoculation et la moitié dans les cinq ans. Le traitement de la tuberculose doit être actif sur les bacilles extra mais aussi intracellulaire. Actuellement, il comporte toujours une association de plusieurs antibiotiques afin de prévenir la sélection de souches résistantes. Les traitements antibiotiques sont généralement efficaces et s'effectuent en deux phases :

- Une phase initiale, dite intensive au cours de laquelle le patient doit prendre un cocktail de 3 à 4 antibiotiques spécifiques parmi les cinq antibiotiques dits de première ligne.
- Puis une deuxième phase au cours de laquelle le patient prend encore deux autres antibiotiques parmi les antibiotiques dits de première ligne.

Les antituberculeux de première ligne, sont les molécules considérées comme les plus actives à ce jour : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), le pyrazinamide (PZA), la streptomycine (SM) et l'éthambutol (EMB),⁵⁷ administrés de façon quotidienne ou trihebdomadaire (OMS 2007). Des antituberculeux comme la RIF ou le PZA,⁵¹ ont permis la réduction du temps de traitement de 12-18 mois à 6-9 mois.

A ces antibiotiques de première ligne, sont associés d'autres antibiotiques dits de deuxième ligne parmi lesquels : l'amikacine, la capréomycine, la kanamycine, la Dcyclosérine, l'éthionamide

(ETH), l'acide *p*-aminosalicylique (PAS) et la lévofloxacine. Ces antituberculeux (Schéma 10), présentent des effets secondaires plus fréquents rendant le traitement très difficile.

Ces antituberculeux de deuxième ligne sont utilisés pour traiter des infections causées par des souches résistantes aux antibiotiques de première ligne. Les souches résistantes apparaissent lorsque la chimiothérapie est intermittente ou inadéquate. Par conséquent, il serait raisonnable de penser que la connaissance des bases moléculaires du phénomène de résistance aux antibiotiques permettra le développement de nouvelles molécules et la mise au point de techniques rapides pour la détection des souches résistantes. Dans le paragraphe suivant, nous détaillerons succinctement les mécanismes d'action de quelques antituberculeux ainsi que leur cible sur la paroi mycobactérienne.

4.1. Antituberculeux et leurs cibles biologiques

4.1.1. Antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne

*** *L'isoniazide (INH)***

Avec une CMI allant de 0,02 à 0,2 µg/mL, depuis sa découverte, l'INH a fait l'objet de nombreux travaux pour déterminer son mécanisme d'action. Ainsi, au fur et à mesure de l'avancée des connaissances, en particulier sur la génétique et la biochimie des mycobactéries, plusieurs hypothèses ou modèles ont été proposés pour tenter d'expliquer le mode d'action de cette molécule. Au-delà des effets pléiotropiques de l'INH chez le bacille, le mécanisme d'action le

plus fréquemment avancé pour expliquer son effet bactéricide est son action sur l'intégrité de la paroi bactérienne par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il est maintenant largement admis que l'INH agit principalement par un processus impliquant deux étapes intracellulaires, chacune d'elle faisant intervenir une enzyme de *M. tuberculosis* :

- la première étape est une étape d'activation (oxydation) de l'INH par la catalaseperoxydase KatG,59 dont la fonction primaire est une fonction de détoxification cellulaire (par exemple des espèces résultantes de l'oxygène).
- la seconde étape est une étape d'inhibition cellulaire constituée par l'interférence de la forme active de l'INH avec la production des acides mycoliques. L'une des cibles préférentielles serait l'énoyl-ACP réductase (InhA).

Le mécanisme d'oxydation de l'isoniazide par la KatG donne une forme activée du bioprécurseur (vraisemblablement radical-acyle), qui se lie de façon covalente à une forme du NADH (forme oxydée NAD⁺ ou radicalaire NAD•) pour donner les adduits INH-NAD. Dans ce mécanisme d'action, les auteurs⁶² ont établi que l'INH pénètre à travers la membrane du bacille tuberculeux par diffusion passive et est ensuite activé par KatG en espèces réactives. Ces espèces réactives ou radicalaires, parmi lesquelles des espèces oxygénées (peroxydes d'hydrogène, superoxyde, peroxy-nitrite et radical hydroxyle) ainsi que des radicaux organiques, agissent sur plusieurs cibles moléculaires du bacille comme par exemple sur la protéine InhA, une des enzymes du système FAS-II, impliquées dans la biosynthèse des acides mycoliques. Le radical isonicotinoylé réagit avec le NAD⁺ et forme l'adduit INH-NAD lequel inhibe l'activité catalytique de l'énoyl-ACP réductase InhA du système FAS-II. L'inhibition de l'InhA conduit à celle de la biosynthèse des acides mycoliques et finalement à la lyse cellulaire. La protéine KatG synthétisée de façon constitutive permet aussi la survie du bacille parasite en dégradant ces espèces nocives. En effet, il a été montré que KatG protège *M. tuberculosis* aussi bien contre H₂O₂ que contre les peroxydes organiques.⁶³ L'enzyme devient alors un facteur important de virulence.

※ ***L'éthionamide (ETH)***

L'éthionamide,^{64,65} à l'instar de l'INH, agit sur la biosynthèse des acides mycoliques. Cette molécule est activée par la protéine EthA, une flavoprotéine monooxygénée qui est l'une des causes des résistances observées sur des souches INH-résistantes. Tout comme l'INH, l'ETH agit sous forme de prodrogue, laquelle après oxydation par l'EthA conduit à l'acide sulfénique qui se transforme par la suite en amide puis en alcool.

※ ***L'éthambutol (EMB)***

L'éthambutol (EMB),⁶⁶ est un aminoalcool synthétique agissant comme bactériostatique avec une CMI de 2-4 µg/mL. Il est actif contre la plupart des espèces du genre *Mycobacterium*. Il inhibe la biosynthèse de l'arabinogalactane, polysaccharide majeur qui entre dans la composition de la membrane mycobactérienne. Il a été montré⁶⁷ que l'accumulation du □-D-arabino-furanosyl-1-monophosphocaprenol, intermédiaire majeur dans la biosynthèse de l'arabino-galactane, observée après traitement par l'EMB implique que ce dernier aurait pour cible une enzyme de cette voie de biosynthèse.

※ ***La D-cyclosérine***

La *D*-cyclosérine,⁶⁴ antituberculeux de deuxième ligne, est un analogue cyclique de la *D*-alanine qui bloque la synthèse du peptidoglycane en agissant sur la *D*-alanine racémase et la *D*-alanine-*D*-alanine ligase, enzymes nécessaires à la synthèse de l'UDP-muramyl-pentapeptide⁶⁸ (urédine 5'-diphosphate-muramyl-pentapeptide) Malgré son activité antimycobactérienne effective, la *D*-cyclosérine est peu utilisée du fait des effets secondaires qu'elle peut entraîner. Néanmoins elle reste un recours utile au traitement des tuberculoses multirésistantes.

4.1.2. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique mycobactérienne

*** *La rifampicine (RIF)***

Avec une CMI de 0,2 µg/mL, la rifampicine⁶⁹ est un composé naturel isolé de *Streptomyces mediterranei*, introduit comme antituberculeux au début des années 1970. Elle inhibe la biosynthèse de l'ARN en agissant sur l'ARN polymérase ADN-dépendante et n'a aucun effet sur les enzymes présentes chez les mammifères. Avec l'INH, la rifampicine constitue la base de la chimiothérapie antituberculeuse.

*** *La streptomycine (SM)***

Avec une CMI de 1 µg/mL, la streptomycine,⁷⁰ antibiotique aminoglycoside, agit en inhibant principalement la biosynthèse des protéines bactériennes. Le site d'action de la SM se situe au niveau des sous-unités 30S des ribosomes, précisément au niveau des ARNr ribosomiaux S12 et 16S.⁷¹ Le mécanisme d'action de la SM chez *M. tuberculosis* est supposé être le même que celui observé chez *E. coli* comme le montre la présence de mutations sur les mêmes cibles d'ARNr ribosomiaux S12 et 16S.

*** *La kanamycine, l'amikacine et la capréomycine***

La kanamycine et l'amikacine sont des antibiotiques de la famille des aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique en agissant sur le fonctionnement des ribosomes mycobactériens. La capréomycine est une molécule antimicrobienne qui inhibe également la synthèse protéique en ciblant les ARNr. La résistance clinique à ces molécules est assez rare probablement en lien avec leur usage peu fréquent comme antituberculeux. La plupart des organismes résistants à ces antibiotiques sont aussi résistants à des molécules utilisées en première ligne. Des résistances croisées à la streptomycine et la kanamycine ou à l'amikacine ne sont pas observées. En revanche, les résistances entre kanamycine, amikacine et capréomycine sont parfois observées.

4.1.3. Antituberculeux sans cibles définies

* *Le pyrazinamide (PZA)*

Le pyrazinamide,⁶⁴ analogue de l'INH, est un antibiotique de première ligne qui agit également sous forme de prodrogue dont l'activité dépendrait de l'activité d'un complexe enzymatique : pyrazinamidase (PZase)/nicotinamidase. L'acide pyrazinoïque serait en fait la molécule active. Son activité bactéricide est très spécifique de *M. tuberculosis* et agit principalement sur les

bacilles dormants. Ce composé, associé à l'INH, a permis le raccourcissement du traitement.

* *L'acide p-aminosalicylique (PAS)*

L'acide p-aminosalicylique est un antituberculeux de deuxième ligne dont le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Cependant, des études récentes⁷² menées sur des souches résistantes à cet antibiotique, ont montré que la thymidylate synthase présentait une activité réduite. Cette enzyme est nécessaire à la synthèse des folates mycobactériens.

4.2. Les antituberculeux en phases d'essais cliniques

Ces nouvelles molécules⁵⁷ sont à classer en deux groupes : celles déjà existantes chez lesquels ont été découvertes secondairement des propriétés antimycobactériennes et sont en phase III d'essais cliniques (la gatifloxacine, la moxifloxacine, le linézolide et la rifapentine) et les nouvelles molécules développées pour leur activité contre les mycobactéries, en phase I ou II. L'enjeu ici étant important, plusieurs travaux ont permis de mettre au point de nombreuses molécules aux propriétés antituberculeuses actuellement en phases d'essais cliniques. Dans ce paragraphe, je me limiterai aux molécules actuellement en phase III d'essais cliniques.

4.2.1. Les fluoroquinolones : La gatifloxacine (GAT) et la moxifloxacine (MXF)

Avec des CMI entre 0,03-0,2 µg/mL pour la GAT et entre 0,17-0,5 µg/mL pour la MXF, l'intérêt majeur de cette classe est dû aux caractéristiques suivantes :

- son action inhibitrice stable de l'ADN gyrase.
- ses paramètres pharmacocinétiques et dynamiques favorables.
- sa bonne tolérance sur le long terme.

Deux études *in vitro*⁷³ suggèrent une activité significative de la MXF sur les souches dormantes et une étude chez la souris⁷⁴ a réussi à raccourcir la durée du traitement de cinq à trois mois en remplaçant l'INH par la MXF dans le traitement standard, avec un taux de rechute plus faible ou nul à quatre mois après la fin du traitement.⁷⁵ Cela est moins évident pour la GAT *in vitro*, mais son association au PZA a permis de stériliser les souris en trois mois sans rechute à deux mois de la fin du traitement. Il n'y a pas de gain à l'associer avec la RIF et l'INH.⁷⁴ Actuellement, la MXF et la GAT sont en phase III d'essais cliniques.

4.2.2. Les oxazolidinones : linézolide (LZD)⁵⁷

Cette classe de molécules, dont le chef de file le LZD, est déjà reconnue et utilisée pour ses propriétés antibactériennes avec une CMI comprise entre 0,12 et 2µg/mL *in vitro* pour le LZD. Il agit en inhibant la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50S ribosomale, empêchant ainsi la formation du complexe d'initiation.⁷⁶ *In vitro*, le linézolide a révélé une excellente activité antimycobactérienne sur les souches résistantes. *In vivo*, chez la souris, le linézolide a montré un très bon pouvoir bactéricide dans la rate et les poumons,⁷⁷ à la dose de 25 mg/kg, le linézolide est aussi efficace que l'INH à la même dose. Mais une telle efficacité n'a pas encore été démontrée chez l'homme au cours d'études cliniques.⁷⁸ En raison des effets secondaires, l'indication des oxazolidinones se limitera aux tuberculoses résistantes, avec la perspective de réduire la durée du traitement. Actuellement, le LZD est en cours d'essais cliniques (une phase III pour la tolérance ophtalmique au long cours, deux phases II pour le traitement des tuberculoses multirésistantes et une phase I/II pour sa tolérance à faibles doses).

4.2.3. Les nouvelles rifamycines : La rifapentine (RFP)

La rifapentine (RFP),⁵⁷ de la famille des rifamycines, présente une CMI plus élevée que celle de la rifampicine. En cas de contreindication à la RIF, la RFP peut la remplacer dans la thérapie antituberculeuse. La RFP a un temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de 16 heures, autorisant une prise hebdomadaire. Des études de phase III sont en cours pour évaluer l'efficacité de la RFP dans l'infection tuberculeuse latente, en raison d'études *in vivo* encourageantes.

5. Résistance et multirésistance

Une tuberculose résistante ou multirésistante (MDR-TB) se définit par une résistance à au moins deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF). En cas de résistance à un antituberculeux de deuxième ligne (capréomycine, kanamycine ou

amikacine) et à une fluoroquinolone, la souche est dite ultrarésistante (XDR-TB). Cette résistance peut s'expliquer par la mauvaise observance aux traitements de première ligne, due à ses contraintes (traitement journalier, durée, effets secondaires) ou parfois à un traitement inadapté de la souche résistante. En 2006, les XDR-TB ont représenté 5 % des MDR-TB.

Tout malade suspecté ou confirmé d'être dans cette situation doit impérativement être isolé et confié à un spécialiste. Le principe du traitement étant d'associer au moins trois ou quatre médicaments, actifs d'après les données d'un antibiogramme, pour une durée prolongée (≥ 18 mois).

La résistance est aussi liée à l'apparition de mutations génétiques. Plusieurs antibiotiques tels que l'isoniazide, l'éthionamide et le pyrazinamide, sont administrés sous forme de prodrogues et ensuite activés par une protéine du bacille. Ainsi, les mutations surviennent à deux niveaux : dans le gène codant pour la cible de l'antibiotique utilisé ou son promoteur ou bien dans le gène qui permet l'activation de la drogue (une mutation dans le gène *katG* peut conduire à une résistance à l'isoniazide). Une même protéine peut être responsable de l'activation de plusieurs drogues. Ainsi, une mutation dans le gène qui est associé se traduit par une résistance à plusieurs drogues (une mutation dans le gène *ethA* est responsable de la résistance à l'INH et à l'ETH).

Les problèmes thérapeutiques posés par les tuberculoses multirésistantes justifient la recherche de nouveaux médicaments antituberculeux. Certains antibiotiques déjà commercialisés ont montré récemment des propriétés antituberculeuses intéressantes. C'est le cas des fluoroquinolones, en particulier la gatifloxacine et la moxifloxacine, dont l'efficacité clinique est établie. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour mieux positionner l'utilisation de ces fluoroquinolones. Quant aux rifamycines, leur activité est confirmée et elles sont déjà utilisées dans plusieurs pays. Pour la plupart, leur mécanisme d'action n'est connu que partiellement.

6. Quelques dérivés antimycobactériens récemment décrits dans la littérature

Même si le plan mondial de contrôle de la tuberculose incluant le dépistage et le *directly observed therapy short* (DOTS) est efficace, que la prévalence et la mortalité diminuent, que les principaux pays à forte endémicité (Chine, Inde, Indonésie, Afrique du Sud et Nigéria) renforcent leurs systèmes de soins, on se doit de coordonner toutes ces mesures avec de nouvelles thérapies

adéquates. C'est dans ce contexte que s'inscrit les nombreuses études menées sur les multiples dérivés à activités antimycobactériennes récemment découverts.

Ainsi en 2009, Ram et *coll.*,⁸¹ ont étudié l'activité antimycobactérienne d'analogues de quinoline parmi lesquels le composé **A** qui inhibe la croissance mycobactérienne à 98 % avec une CMI de 6,25 µg/mL. Les études menées par Ferriz et *coll.*,⁸² décrivent les propriétés antituberculeuses des dérivés de salicylanilide alkylcarbammates (**B**) qui présentent une bonne activité antimycobactérienne contre *M. tuberculosis* et sur des souches multirésistantes. Des analogues de piperidinol (**C**) ont été synthétisés et testés pour leurs activités antimycobactériennes par Sun et *coll.*

A ces études, viennent s'ajouter celles menées, entre autres, par Figueiredo et *coll.*, décrivant l'activité antimycobactérienne d'analogues de synthèse de la rifabutine (**D**), antibiotique utilisé dans le traitement contre *M. avium*. Ces analogues ont été testés sur *M. tuberculosis* et présentent de bonnes concentrations minimales d'inhibition (0,4 µg/mL). En 2009, Santos et *coll.*,⁸⁵ ont rapporté la synthèse des dérivés phthalimide (**E**) et valorisé leur activité antituberculose *in vitro*. Des dérivés d'isoxazole décrit par Pieroni et *coll.*,⁸⁶ ont été synthétisés et testés sur *M. tuberculosis* et présentent une CMI de 0,6 µg/mL pour le dérivé **F**.

Dans le même élan, des analogues de dérivés pyrazolone (**G**),⁸⁷ de dérivés d'isoxazolines (**H**)⁸⁸ et des analogues du triclosan (**I**)⁸⁹ viennent s'ajouter à la liste exhaustive des nombreux composés aux propriétés antimycobactériennes récemment découverts. Le triclosan étant un agent antibactérien à large spectre et actif sur une grande variété de microorganismes comme antibiotique.

Pour finir, un certain nombre d'études ont été réalisées sur des systèmes cinnamiques et ces études ont permis d'établir une activité inhibitrice sur *M. tuberculosis*. Ainsi en 1995, Reddy et *coll.*,⁹⁰ ont rapporté l'activité antimycobactérienne du dérivé cinnamoyl-rifampicine **J** (T9) lequel a été testé sur des souches RIF-résistantes. En 1998, Rastogi et *coll.*,⁹¹ ont montré une amélioration de l'activité antimycobactérienne de l'INH lorsque celui-ci est mis en présence de l'acide cinnamique. En 2008, Carvalho et *coll.*,⁹² décrivent l'activité du dérivé cinnamique-INH **K** et le dérivé cinnamique-triterpène **L** a été décrit en 2008 par Tanachatchairatana et *coll.*

Pour notre part, l'objectif de ce travail est donc la synthèse et l'étude de molécules susceptibles d'agir sur la voie de biosynthèse des acides mycoliques. Ces molécules, dont nous détaillerons les synthèses dans ce manuscrit, ont été préparées, dans un premier temps, par couplage à partir des dérivés d'acides cinnamiques puis dans un second temps par couplage à partir de dérivés d'acides *p*-hydroxycinnamiques modifiés et l'ensemble de ces molécules a été testé pour évaluer leurs activités antimycobactériennes sur *M. tuberculosis*.

III . DIAGNOSTIC ET CLINIQUE

1. Formes cliniques de la tuberculose

M.tuberculosis atteint particulièrement les poumons (tuberculose pulmonaire) mais peut aussi atteindre tous les organes (tuberculose extra pulmonaire). Le bacille se répand dans l'air quand un patient ayant une tuberculose pulmonaire expectore des particules infectieuses en toussant ou en éternuant. Ces particules, appelées gouttelettes de Pflügge, sèchent rapidement dans l'air, mais peuvent rester en suspension dans une pièce non aérée pendant environ 30 minutes, en conservant leur infectiosité. Si en théorie une seule particule infectieuse suffit pour transmettre la tuberculose, une exposition prolongée est en général nécessaire pour infecter un homme, l'effet « inoculum » jouant un rôle majeur dans le risque de transmission. La richesse en bacilles tuberculeux des prélèvements respiratoires est de loin le principal facteur de risque de contagiosité(9). Une petite proportion (5-10%) des personnes infectées par la bactérie développera la maladie, majoritairement dans les deux ans qui suivent le contage.

Il existe différentes formes cliniques de la tuberculose.

* **La primo-infection tuberculeuse** : dans la majorité des cas, la primo-infection tuberculeuse aboutit au contrôle de la réplication du bacille grâce à la mise en place de la réponse immune retardée (3 à 9 semaines après le contage).L'importance du foyer pulmonaire initial peut laisser une cicatrice radiologique marquée par un foyer parenchymateux pulmonaire calcifié associé à une adénopathie médiastinale satellite également calcifiée. Il arrive que l'intensité de la réponse immune soit à l'origine de manifestations cliniques,principalement l'érythème noueux et la kératoconjunctivite phlycténulaire.

Plus rarement, la réponse immunitaire est dépassée et le bacille tuberculeux dissémine dès ce stade de primo-infection (adénopathies médiastinales compressives, dissémination endobronchique ou hématogène avec formes miliaires et méningées engageant alors le pronostic vital chez l'enfant ; rupture du foyer de primo-infection dans l'espace pleural avec apparition d'une pleurésie sérofibrineuse unilatérale chez les adolescents et jeunes adultes ;évolution d'un

seul tenant par voie lymphatique ou hémotogène vers la tuberculose pulmonaire classique prédominant dans les régions apicales et postérieures, fréquemment associée à des cavernes).

- Trois critères sont exigés pour poser le diagnostic de l'infection tuberculeuse

➤ **latente (TBL):** existence d'un contage tuberculeux documenté par un test immunologique (IDR et/ou IGRA), absence d'antécédent de traitement de tuberculose maladie et absence de tout signe clinique ou radiologique imputable à une tuberculose maladie. Les dernières recommandations françaises et internationales insistent sur une notion fondamentale : on ne doit s'engager dans une démarche de diagnostic d'infection tuberculeuse latente que si ce diagnostic conduit à une intervention thérapeutique (10). En effet, les patients atteints d'infection tuberculeuse latente ne sont ni contagieux ni symptomatiques, et la grande majorité d'entre eux le resteront toute leur vie. Un traitement ne sera proposé qu'aux patients dont le contage est inférieur à 2 ans, les enfants de moins de 5 ans et les patients immunodéprimés ou susceptibles de le devenir (traitement anti-tumor necrosis factor ou infecté par le virus du VIH).

➤ **La tuberculose maladie (TBM):** en l'absence de déficit immunitaire connu, environ 10% des patients atteints d'infection tuberculeuse latente développeront une tuberculose maladie, avec un net sur risque au cours des 2 années qui suivent le contage. Le risque est estimé à 5% durant les 12 mois qui suivent le contage puis à 2.5% la deuxième année puis 2.5% le restant de la vie.

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente (80% des cas). Le diagnostic est suspecté devant des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement) associés à des signes respiratoires (toux prolongée, hémoptysies). La radio de thorax objective des lésions parenchymateuses associant infiltrats, nodules et cavernes qui peuvent être précisées par une tomodensitométrie.

La tuberculose peut atteindre d'autres organes. La pleurésie séro-fibrineuse est la plus fréquente des localisations séreuses. Il peut également avoir une atteinte ganglionnaire périphérique mais aussi profonde. Parmi les localisations extrapulmonaires, il peut avoir une atteinte osseuse, en particulier celle du rachis appelée Mal de Pott, et une localisation grave qui est celle de la méningite tuberculeuse. Enfin, il faut savoir que la tuberculose peut toucher tous les organes.

2. Diagnostic de la tuberculose

La méthode diagnostique la plus commune est l'examen des crachats (développé il y a plus de 100 ans), où la bactérie peut être observée directement au microscope. Dans les pays qui ont développés des capacités de laboratoire, le diagnostic de référence est celui de la culture bactériologique.

Les tests diagnostiques par biologie moléculaire sont en constant développement.

○ Examen microscopique

La qualité de l'examen bactériologique dépend avant tout de la qualité du prélèvement, qui doit être une expectoration en cas de TB pulmonaire ou un tubage gastrique permettant de récupérer les sécrétions bronchiques ingérés durant le sommeil, voire une aspiration bronchique par endoscopie si les examens non invasifs sont négatifs. En cas de TB extra-pulmonaire, les biopsies doivent être privilégiées et envoyées sans produit fixant pour une mise en culture. L'examen microscopique met en évidence des bacilles acido-alcoolrésistants (BAAR) après coloration à la fuschine phéniquée. Cet examen est peu sensible puisqu'il nécessite au moins 10³⁻⁴ bacilles/ml pour être positif. Sa sensibilité peut être améliorée en répétant l'examen 2 ou 3 fois(11) en veillant à la bonne qualité du prélèvement, non salivaire, de 5ml au minimum(12). La coloration à l'auramine augmente également sa sensibilité.

○ Culture

La culture permet de faire l'identification de la mycobactérie isolée et de mesurer sa sensibilité aux antituberculeux. Elle est deux fois plus sensible que l'examen microscopique. Elle nécessite des milieux spécifiques, solides, de type Löwenstein-Jensen, ou liquides et automatisables de type MGIT, Bact/Alert MP. Sur milieu solide, les colonies sont détectées en 3 à 4 semaines. Avec les milieux de culture liquides, la détection de la multiplication bactérienne est positive 1 semaine plus tôt en moyenne.

○ Amplification génique

L'identification des mycobactéries isolées en culture est désormais faite à partir des cultures par des techniques moléculaires plutôt que biochimiques. Les tests d'amplification génique peuvent également être utilisés directement sur des prélèvements (avant culture) pour distinguer les bacilles de tuberculose des mycobactéries atypiques dans les prélèvements à examen microscopique positif (BAAR +), notamment chez les patients immunodéprimés. En revanche, ces tests ont peu d'intérêt pour le diagnostic de la tuberculose s'ils sont utilisés directement sur des prélèvements à examen microscopique négatif(13).

○ **Tests diagnostiques immunologiques : IDR**

L'IDR ou test de Mantoux a été le premier test mis au point pour le diagnostic immunologique de la tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 mL de tuberculine, dérivé protéinique purifié (PPD), obtenu à partir d'un surnageant de culture de *M.tuberculosis*. La tuberculine contient plus d'une centaine d'antigènes communs à de nombreuses espèces mycobactériennes dont *M. bovis* utilisé pour le vaccin B.C.G et toutes les mycobactéries environnementales ou non tuberculeuses (MNT). Ce test mesure la réponse in vivo d'hypersensibilité à médiation cellulaire de type retardé (type IV de la classification de Gell et Coombs), après injection intradermique de tuberculine. C'est une réaction inflammatoire locale tardive, de durée prolongée et caractérisée par la migration des cellules immunocompétentes vers les tissus contenant l'antigène : dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages, la formation de cellules géantes multinucléées et l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4 mémoires spécifiques de la tuberculine.

La lecture du diamètre d'induration doit être faite 72 heures après l'injection de tuberculine dans le derme, à la face antérieure de l'avant bras. La réaction cutanée prend l'aspect d'une papule indurée érythémateuse et peut parfois prendre un aspect vésiculaire (IDR phlycténulaire). La lecture se réalise par inspection, palpation et mesure en mm du plus grand diamètre transversal de l'induration. La lecture n'est pas toujours aisée et il a été observé de grandes variabilités inter observateurs, ce qui rend l'interprétation de ce test toujours difficile(14).

Une IDR positive traduit une tuberculose infection, une TBM ou une primo-infection. Un résultat positif peut aussi signifier un antécédent de vaccination par le B.C.G ou chez les sujets ayant des infections à MNT(15).

Une IDR négative traduit généralement une absence de contagion. Des résultats faussement négatifs sont possibles lors d'états d'immunodépression. L'IDR, en cas de résultats fortement

positifs ou d'aspect phlycténulaire, est en faveur d'une évolution vers une tuberculose maladie symptomatique(16). L'IDR, qui est normalement positive chez les patients atteints de TBM, dans 20 à 30% des cas de TBM sévère comme la tuberculose miliaire, est diminuée voire négative.

Cette absence de réponse cellulaire T serait liée à la compartimentalisation pulmonaire des cellules T effectrices au sein des granulomes tissulaires(17).

D'après une récente méta-analyse, l'IDR a une sensibilité globale de 77% pour le diagnostic de TBM. La spécificité de l'IDR pour le diagnostic de TBM est très variable. Elle dépend du statut vaccinal par le BCG, du statut immunitaire des personnes testés et de la prévalence de la TBL dans la population étudiée(18).

L'IDR est encore très largement utilisée comme méthode de dépistage pour identifier les personnes qui ont une mémoire immunitaire contre M.tuberculosis, en raison de son faible coût (2,16 euros)(19). Mais en raison de ces inconvénients et limites, il est apparu nécessaire de développer de nouveaux tests immunologiques évaluant la présence d'une mémoire immunitaire contre M.tuberculosis.

- **Tests diagnostiques immunologiques :** Tests IGRA (Quantiféron et T-Spot.TB)

- ESAT-6 et CFP-10

Le séquençage du génome complet de M.tuberculosis en 1998 (4,4 millions pb) puis de M.bovis en 2002 a permis d'identifier une région du génome appelée RD1 (région of différenciation 1) codant pour deux protéines de virulence,ESAT-6 et CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10)(7). La région RD1 est absente du génome de M.bovis, BCG, M.avium, et de la plupart des autres mycobactéries non tuberculeuses excepté le génome de M.kansasii, M.szulgai et M.marinum et est donc hautement spécifique de M.tuberculosis(20).

Ainsi, les réponses cellulaires T aux protéines ESAT-6 et CFP-10 sont très sensibles et spécifiques pour discriminer les patients atteints de TBM de ceux qui ne sont pas infectés et sont, par ailleurs, plus spécifiques que la réponse aux cellules entières ou aux filtrats de culture de M.tuberculosis. L'utilisation de ces antigènes a permis le développement de nouveaux tests diagnostiques, basés sur la détection d'IFN- γ produit par les cellules T spécifiques de M.tuberculosis, sans réaction croisée avec le vaccin BCG. Ces tests, à qui on a donné le nom d'IGRA (interféron gamma release assay), ont été développés initialement pour le diagnostic de TBL, en raison des contextes d'immunodépression au cours de la TBM.

Principe des tests

Le principe de ces tests repose sur la reproduction in vitro, de la première étape de réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à M.tuberculosis, réalisée in vivo au cours d'une IDR à la tuberculine. Les tests IGRA reflètent la réponse Th1 spécifique de M.tuberculosis en détectant la présence de cellules T mémoires effectrices spécifiques du bacille. En effet, le temps d'incubation des tests étant de 16 à 24 heures, seules les cellules T effectrices mémoires qui ont déjà rencontré l'antigène, peuvent sécréter l'IFN- γ aussi rapidement.

Les premiers tests commercialisés utilisant ces deux antigènes ont été le Quantiféron-Gold® (QTF-G, Cellestis, Victoria, Australia) et le T-Spot.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK). Ils utilisent des peptides se chevauchant et couvrant la totalité des protéines ESAT-6 et CFP-10.

Récemment a été commercialisé le Quantiféron®-TB Gold In-Tube (Cellestis, Victoria, Australia) (QTF-GIT) dans lequel a été incorporé un peptide de la protéine TB7.7, codée dans la région RD11 et non partagée par la plupart des mycobactéries atypiques. L'ajout de cette protéine a permis d'améliorer la sensibilité du Quantiféron. Ces deux tests IGRA commercialisés en France à ce jour, reposent sur deux techniques différentes : le Quantiféron sur un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), et le T-Spot.TB sur un test Elispot.

Le coût du QTF-GIT est de 40,50 euros et le T-Spot.TB de 129 euros. Dans les deux cas, le principe de stimulation des cellules mononucléées sanguines (CMNS) contenant les lymphocytes sanguins est le même. Une première stimulation est réalisée par une solution sans antigène (contrôle négatif), une deuxième par trois antigènes simultanément : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7 (réponse antigénique), et une troisième par un mitogène non spécifique ou phytohémagglutinine (PHA) (contrôle positif), servant de témoin positif d'une immunocompétence. L'interprétation des résultats dépend de la présence ou de l'absence de réponse au mitogène, au contrôle négatif et aux antigènes.

Un résultat positif signe la présence de cellules T effectrices mémoires ou effectrices spécifiques de M.tuberculosis, traduisant un contact antérieur avec la mycobactérie. La positivité du test ne

permet pas de distinguer une tuberculose latente d'une tuberculose maladie et une tuberculose ancienne d'une tuberculose récente. La valeur prédictive des tests IGRA quant à l'évolution vers une tuberculose maladie n'est pas encore démontrée.

Un résultat positif peut aussi être un faux positif lors d'infections par *M.kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*, mycobactéries retrouvées chez des personnes possédant un aquarium, chez des vétérinaires ou des cultivateurs de fleurs (21).

Un résultat négatif traduit une fréquence basse ou nulle de cellules effectrices mémoires ou effectrices spécifiques de *M.tuberculosis*, correspondant à une absence de contage. Des résultats faussement négatifs sont possibles lors d'un contage tuberculeux ancien ou lors d'une absence de réponse du système immunitaire, lié notamment à un problème de présentation par le CMH des antigènes dans certaines ethnies. Un test négatif ne permet donc pas d'éliminer avec certitude le diagnostic de tuberculose.

Un résultat indéterminé correspond, dans la majorité des cas, à une production insuffisante d'IFN- γ en présence de mitogène, traduisant l'incapacité du système immunitaire du sujet à développer une réponse T fonctionnelle. Ceci est plus fréquent chez les enfants, les personnes âgées et les immunodéprimés(22). Dans environ 1% des cas, le résultat est indéterminé devant une réponse positive au témoin négatif, correspondant à une activation in vivo du système immunitaire avec sécrétion spontanée d'IFN- γ . Cette hyperactivation du système immunitaire est fréquente lors de l'infection par le VIH et lors de l'utilisation de cellules issues de liquides biologiques comme le liquide pleural.

3. Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux

Ces dernières années, les mécanismes de résistance de *M.tuberculosis* ont été décrits pour la plupart des antituberculeux. La résistance acquise des mycobactéries aux antibiotiques est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement, sauf dans le cas particulier de la résistance à bas niveau à l'isoniazide croisée avec la résistance de l'éthionamide. Deux type de mutations sont impliqués dans la résistance acquise aux antibiotiques : mutation de gènes qui codent pour les protéines cibles de l'antibiotique (rifampicine-rpoB, isoniazide-KatG/InhA/Ahpc/ndh, éthambutol-embB, aminoside-Rrs, éthionamide et fluoroquinolone-gyrA), mutations de gènes qui codent pour des

enzymes impliquées dans l'activation de l'antibiotique (isoniazide, pyrazinamide-pncA et éthionamide). Dans le premier cas, les mutations acquises entraînent une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique, alors que dans le deuxième cas, elles empêchent l'activation de l'antibiotique.

La résistance acquise aux antibiotiques est en général secondaire à la sélection de mutants résistants lors d'un traitement mal conduit. Cette sélection s'opère lorsque deux conditions sont réunies : une population bacillaire importante et un seul antibiotique actif au contact des bactéries. La première condition est remplie dans la tuberculose cavitaire, pulmonaire ou rénale, au début du traitement où les bacilles sont dans des conditions de multiplication intense en raison de la bonne oxygénation de la caverne. La seconde condition est remplie lorsque le malade reçoit une monothérapie de principe (dans le cadre du traitement de la tuberculose latente par exemple) ou de fait parce que les bacilles sont résistants aux autres antibiotiques prescrits simultanément (avant obtention de l'antibiogramme par exemple) ou parce qu'un seul antibiotique diffuse à concentration efficace dans la lésion. Comme dans toute population bactérienne, il existe au sein des populations des bacilles tuberculeux sensibles ou « sauvages », des mutants résistants dont la proportion varie selon l'antibiotique (10^{-5} pour la streptomycine, 10^{-6} à 10^{-7} pour l'isoniazide et 10^{-7} à 10^{-8} pour la rifampicine)(23)(24). Cela signifie qu'avant tout traitement antituberculeux, il y a au sein d'une caverne tuberculeuse contenant 10^8 bacilles, des mutants résistants à chaque antibiotique. Le traitement par un seul de ces traitements antituberculeux conduit presque inéluctablement à la sélection de mutants résistants. En revanche, l'administration simultanée de rifampicine et d'isoniazide permet d'éviter une telle sélection lorsque la population est initialement sensible à ces deux antituberculeux car, en raison de l'indépendance des mutations, le risque de sélection de double mutant reste pratiquement nul (10-13).

En théorie, pour le traitement d'un nouveau cas de tuberculose, l'association isoniazide-rifampicine devrait suffire à empêcher la sélection de mutants résistants. Cependant, il est possible que le malade soit infecté par des bacilles déjà résistants à l'isoniazide (résistance primaire). Dans ce cas, l'administration combinée d'isoniazide et de rifampicine équivaut à l'administration de rifampicine en monothérapie et risque d'entraîner la sélection de mutants résistants à la rifampicine. C'est pourquoi les recommandations internationales préconisent au minimum une trithérapie avec, en plus de la rifampicine et de l'isoniazide, de l'éthambutol. Le

pyrazinamide, indispensable pour limiter la durée du traitement à 6 mois au lieu de 9, est considéré comme ne pouvant pas empêcher la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de résistance à l'isoniazide, car il n'est actif qu'en milieu acide. L'épidémiologie de la résistance dans le monde sera développé dans le paragraphe I.3 et les modalités particulières de traitement dans le paragraphe suivant.

4. Modalité de traitement de la tuberculose

Sans traitement, le taux de mortalité est très élevé (jusqu'à 70% de décès dans les 10 ans suivant l'infection chez des patients non infectés par le VIH avec des crachats positifs à l'examen microscopique), mais la combinaison des médicaments antituberculeux depuis les années 1950 ont permis de diminuer radicalement les taux de mortalité de la TB. En effet, les bacilles tuberculeux sont caractérisés par une croissance lente et hétérogène, notamment dans les cavernes où elle est plus lente. Le traitement doit donc être prolongé et actif sur aussi bien sur les bacilles extracellulaires qu'au intracellulaires. De plus, au sein d'une population de bacilles sensibles dits sauvages coexistent des bacilles résistants aux antituberculeux. Comme nous venons de le voir, pour éviter l'émergence de bacilles résistants, il est nécessaire d'associer plusieurs antibiotiques actifs de façon simultanée.

La chimiothérapie antituberculeuse débute en 1947 avec l'essai du premier antituberculeux, la streptomycine (SM). Mais il est apparu qu'une majorité de malades, après une phase d'amélioration initiale, rechutaient avec des bacilles devenus résistants à la SM(25). Suite à cette constatation, il est apparu qu'il fallait, pour prévenir la sélection des mutants résistants, traiter les malades avec plusieurs antibiotiques. La prévention de la sélection de mutants résistants par la polychimiothérapie a été démontrée par la supériorité de l'association streptomycine et acide para-amino-salicylique (PAS) sur la SM en monothérapie(26). Les antituberculeux du traitement standard actuel (INH,RMP, EMB et PZA) ont été découverts successivement entre les années 1950 et 1970. Leur adjonction successive a permis de réduire considérablement la durée du traitement qui est passée de 24 mois à 6 mois.

L'association streptomycine et PAS prévenait la sélection de mutants résistants mais c'est l'introduction de l'isoniazide (années 50) qui a permis de mettre au point le premier traitement antituberculeux.

L'introduction de la rifampicine (entre 1960 et 1980 selon les pays(27)), a provoqué une révolution dans le traitement antituberculeux. Son activité a permis de raccourcir à moins de un an la durée du traitement. On est arrivé à montrer qu'avec un traitement comportant de la rifampicine associée à l'isoniazide et à la streptomycine pendant 6 mois, le taux de rechute (2%) était équivalent à celui d'un traitement associant l'isoniazide et la thiacétazone pendant 18 mois, supplémenté par la streptomycine pendant les deux premiers mois (3%). Avec la rifampicine, il était donc possible de réduire la durée du traitement de 6 à 18 mois. En outre, l'introduction de la rifampicine a permis de proposer un traitement antituberculeux entièrement oral, négativant plus rapidement la culture de l'expectoration, que le traitement de référence à base de streptomycine. Au début des années 1980, l'introduction du pyrazinamide a permis de réduire la durée totale de traitement à 6 mois. L'activité équivalente de l'éthambutol et de la streptomycine comme quatrième antituberculeux a été prouvée(28).

Seule la tuberculose maladie justifie la mise en route d'une quadrithérapie antituberculeuse par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol (en cas de non connaissance de la sensibilité à l'isoniazide) pour une durée de 2 mois, puis une bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant 4 mois minimum voire plus selon la localisation de la tuberculose (12 mois de traitement sont recommandés dans la méningite tuberculeuse et en cas de tuberculose résistante à certains antituberculeux(29). Pour chaque médicament, la posologie doit être adaptée au poids du patient. Les médicaments doivent être pris ensemble à distance de repas en vue d'une absorption optimale. La tolérance et l'observance du traitement doivent être évaluées régulièrement, et la stratégie Directly Observed Therapy, ou DOT, qui consiste à administrer les médicaments sous contrôle et à vérifier au moins 3 fois par semaine leur prise effective, est recommandée par l'OMS. Elle a été mise en place en Chine depuis 2007 de façon systématique pour tout patient traité par antituberculeux(4).

Le traitement de l'infection tuberculeuse latente, déterminée par l'absence de tuberculose maladie et la positivité des tests immunologiques vis-à-vis de *M.tuberculosis* (IDR et/ou test IGRA) est indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans, chez le patient immunodéprimé ou qui risque de le devenir (traitement anti-TNF alpha) et chez l'adulte sain lorsque cette infection est récente (positivation des tests dans les 2 ans après contagion).

Trois protocoles sont validés

- ✓ monothérapie par isoniazide pendant 9 mois (traitement de première intention pour l’OMS)
- ✓ Bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant 3 mois
- ✓ monothérapie de rifampicine pendant 4 mois si souche résistante à l’isoniazide

Le traitement de la tuberculose résistante à une ou plusieurs molécules doit suivre des modalités particulières recommandées par l’OMS. En cas de souche résistante à l’isoniazide, un traitement prolongé de 9 mois au minimum est nécessaire. En cas de souche MDR ou XDR, le traitement repose sur l’association de plusieurs antibiotiques de 2ème ligne jusqu’à 18 mois après négativation des prélèvements(29). En France, la prise en charge des patients MDR est faite en étroite collaboration avec le CNR des mycobactéries qui aide au choix du traitement à suivre, adapté aux résultats de l’antibiogramme et des prélèvements tout au long du traitement.

5. Enjeux de Santé publique :

Le contrôle de la tuberculose est un enjeu majeur de Santé Publique de par son poids en termes de morbidité et mortalité dans le monde. Il pourrait être obtenu et en tout cas nettement amélioré si chaque patient tuberculeux était diagnostiqué à temps et recevait un traitement précoce, adapté et complet. Le délai diagnostique global a deux composantes. On distingue le délai « patient » qui sépare la date d’apparition des premiers symptômes de la date du premier recours médical, et le délai « médical » qui sépare ce premier recours de la date du diagnostic. Si celui-ci est long, on peut envisager un défaut d’accès aux soins ou un défaut de prise en charge médicale, qui retarde alors la mise au traitement et augmente alors le risque de transmission de cette maladie dans la communauté. Un certain nombre d’études ont été menées afin de mesurer ce délai et d’identifier les facteurs à l’origine d’un retard diagnostique. Les résultats sont très hétérogènes selon les pays et les périodes d’études (31). Quoi qu’il en soit, la réduction de ce délai demeure une cible majeure de l’OMS pour 2015(4).

Par ailleurs, le diagnostic de la tuberculose reste difficile notamment dans les pays à faible ressources où seul l’examen microscopique des crachats est disponible. Les conséquences sont qu’un patient avec un examen microscopique des crachats négatif ne pourra être traité ou que, en l’absence de culture mycobactériologique, le diagnostic ne pourra être confirmé et la sensibilité de la souche aux antituberculeux ne pourra être évaluée. Dans la majorité des pays, les patients

reçoivent un traitement standardisé non basé sur un antibiogramme. S'ils sont porteurs d'une souche résistante aux antituberculeux, ils ne seront donc pas traités de manière optimale. Malheureusement, les pays où les moyens diagnostiques font défaut sont aussi ceux qui ont des taux de tuberculoses résistantes les plus élevées. De plus, en cas de tuberculose MDR, les antibiotiques dits de « 2ème ligne » ne sont pas toujours disponibles et coûtent cher, en comparaison au traitement de première ligne qui est, dans la majorité des cas, gratuit pour les patients. Cependant, la gratuité dépend de l'accès du patient au circuit de soin. En effet, en Chine par exemple, le traitement est gratuit pour tous les résidents d'une province mais les « migrants », les personnes qui s'installent dans une autre province, sont considérés comme en situation irrégulière et n'ont pas accès au circuit de soins gratuit en cas de tuberculose avérée. C'est pourquoi nous avons mis en avant l'intérêt des données d'un Centre National de Référence comme celui des mycobactéries en France, grâce auxquelles la surveillance de la résistance aux antituberculeux est effectuée de façon satisfaisante afin de mieux appréhender l'évolution de l'épidémiologie de la résistance de la tuberculose.

IV.ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. INTRODUCTION

la tuberculose est une des premières maladies qui a bénéficié, dès l'aube de l'indépendance, d'un programme national de lutte (1965). Ce programme est un programme dynamique, il subit régulièrement des modifications et des adaptations en fonction de la situation sanitaire et épidémiologique. Les dernières améliorations ont été effectuées en 1999 avec édition de nouveaux manuels à l'attention des praticiens (dernière version : année 2001).

La tuberculose reste une maladie toujours d'actualité, le nombre de cas est important, il oscille autour de 20000 cas détectés chaque année.

2. Source des données :

Cette étude sur la tuberculose est élaborée à partir des données recueillies du service de pneumologie de CHU Tlemcen de l'année 2012 à partir de la liste des cas de tuberculose enregistrés et archivés dans notre service .

3. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE

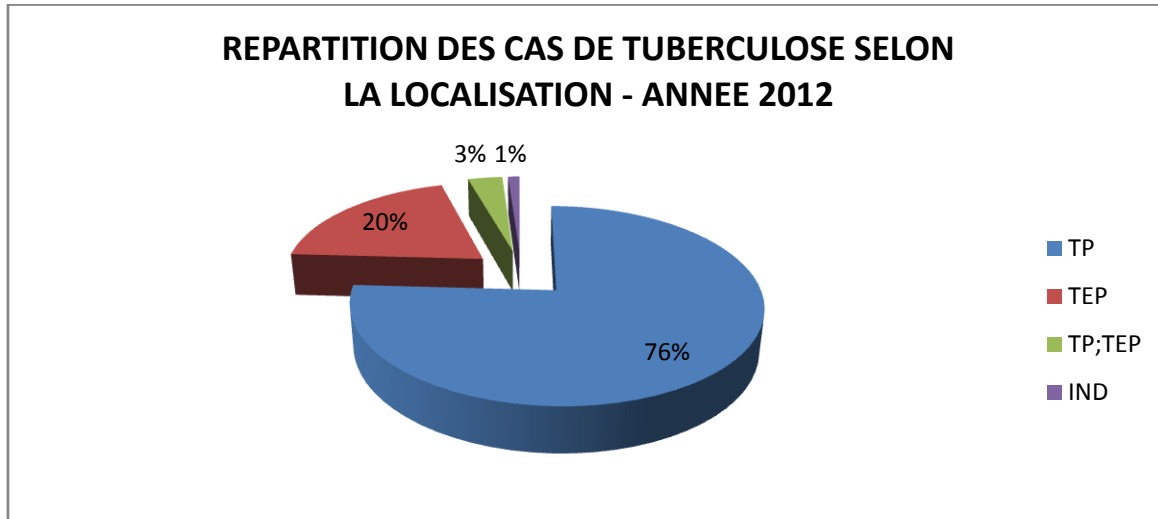
Au cours de l'année 2012, nous avons enregistré 91 cas de tuberculose toutes formes confondues, sur tout la région de tlemcen. Parmi ces cas, on note 69 cas de tuberculose pulmonaire, 18 cas de tuberculose extra pulmonaire, 03 cas présentant une double localisation (pulmonaire et extra pulmonaire) et un cas de tuberculose dont la localisation n'a pas été spécifiée.

Tableau 1 : Répartition des cas de tuberculose selon la localisation – Année 2012

Tuberculose	Effectif	Proportion (%)
Pulmonaire	69	75,8
Extra pulmonaire	18	19,7
Double localisation	03	03,3

Non précisé	01	01,1
Total	91	100

Figure 1 :



1. Répartition selon les régions de la wilaya de Tlemcen :

La répartition géographique, montre que la tuberculose est importante dans la ville de Tlemcen, où 34,6% de l'ensemble des cas de tuberculose y sont détectés ,et de 19,1% de la population qui réside avec une incidence de 29 cas pour 100 000 . ainsi 09,8% à sabra et 07,6% à beni snous avec une incidence de 09,4 et 03,2 cas pour 100 000 respectivement .le reste de la proportion se repartie entre 02 et 04% de pour les région de de l'ensemble des cas tuberculeux à benimestar ; nedrouma ; sebdu ; bensakrane ; ghazaouet ; elgour et henaya ,, avec une incidence de 01 pour 100 000 dans son ensemble .

Tableau 2 : Répartition de la tuberculose selon les régions de Tlemcen :

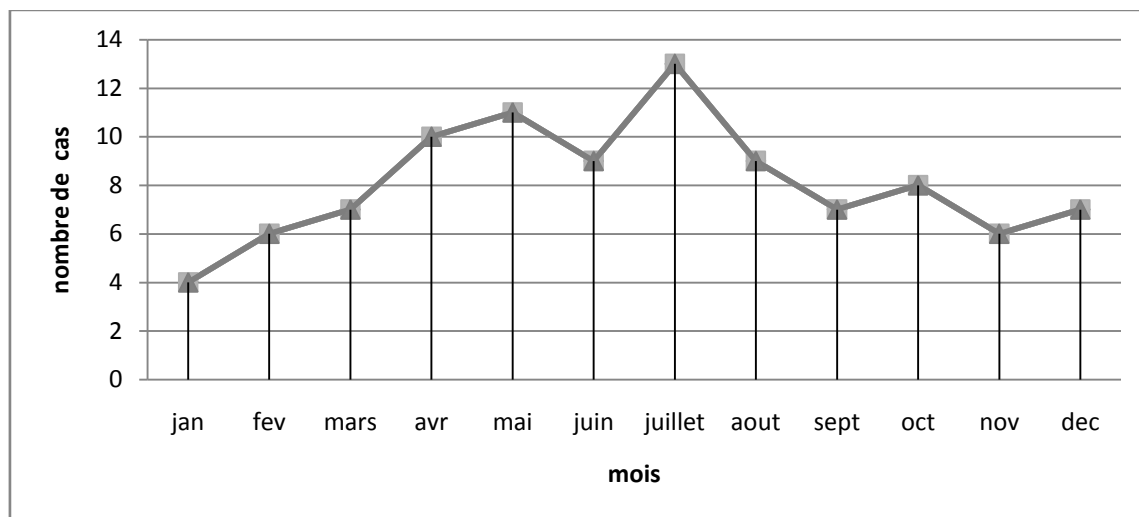
Région géographique	Nombre d'habitant	Effectif	Proportion des cas de tuberculose %	Incidence (pour 100.000 hbts)
Tlemcen	140 10 ³	31	34,6	29
sabra	29 10 ³	11	09,8	09,4
benisnous	11 10 ³	07	07,6	03,2

Reste des régions	570 10 ³	42	46,1	01
Total		91	100	

2 . Répartition mensuelle :

La courbe d'incidence mensuelle de la tuberculose revêt un aspect régulier sans présence de pic franc. On observe une incidence mensuelle qui varie de 3,39 à 4,92 cas pour 100.000 habitants.

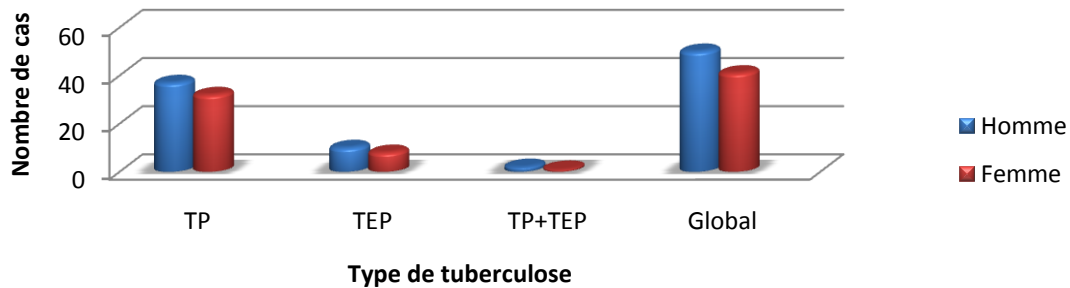
Figure 2 :



3. Répartition par sexe :

La répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe, montre une légère prédominance pour le sexe masculin avec un sex-ratio de 1,15 (54,94% de cas chez les hommes). Mais avec des variations selon que l'on s'intéresse à la tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire.

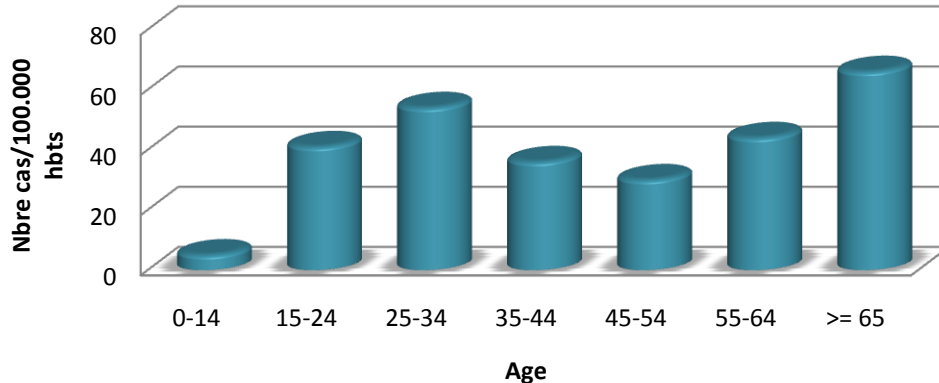
REPARTITION DES CAS DE TUBERCULOSE SELON LA LOCALISATION ET LE SEXE - 2012



4. Répartition par groupes d'âge :

La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge montre une grande disparité entre les enfants et les adultes. En effet, très peu de cas sont observés chez les enfants, A partir de 15 ans on note une nette augmentation du nombre des cas enregistrés avec deux pics, le premier enregistré chez l'adulte jeune âgé entre 25 et 34 ans (50 cas par 100 00 habitants) et le second chez les sujets âgés de 65 ans et plus (62 cas par 100 000 habitants).

INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE EN FONCTION DE L'AGE - ANNEE 2012



V. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Dans cette rubrique, nous avons regroupé tous les cas de tuberculose pulmonaire ainsi que les cas présentant une double localisation, pulmonaire et extra pulmonaire. Le nombre total de cas de tuberculose pulmonaire notifié est de 69 dans la wilaya de Tlemcen de l'année 2012. Le taux d'incidence de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive est de 11,02 cas pour 100.000 habitants.

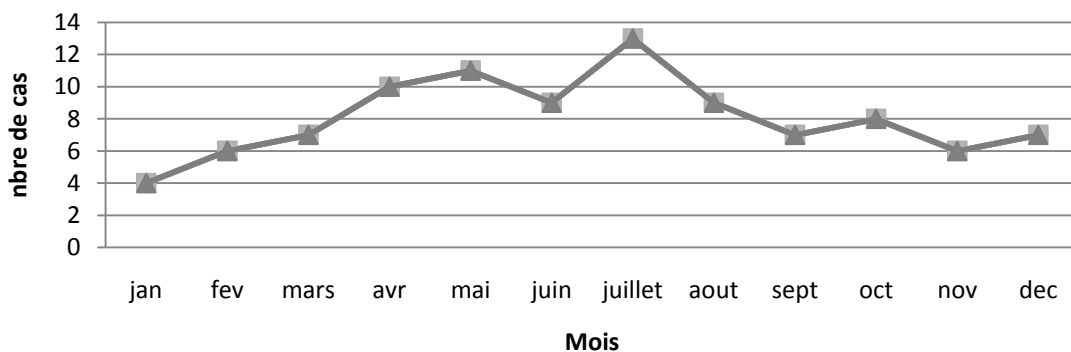
1 - Répartition par région de la wilaya

La région la plus touchée est principalement la ville de Tlemcen avec 24 cas de tuberculose pulmonaire, (08) à sabra, (07) à benisnous, benimestar (03), meghnia (04), nedrouma (05) ghazaouet, ouled mimoune (06) et (03) à sebdou, ainsi 09 cas sont répartis aux autres régions de la wilaya de Tlemcen.

2 - Répartition mensuelle :

L'étude de la répartition mensuelle de la tuberculose pulmonaire montre qu'il n'existe pas de fluctuations saisonnières, le nombre de cas mensuel varie autour de 06 à 07 cas en moyenne avec un léger pic au cours du mois de juillet de 11 cas ;

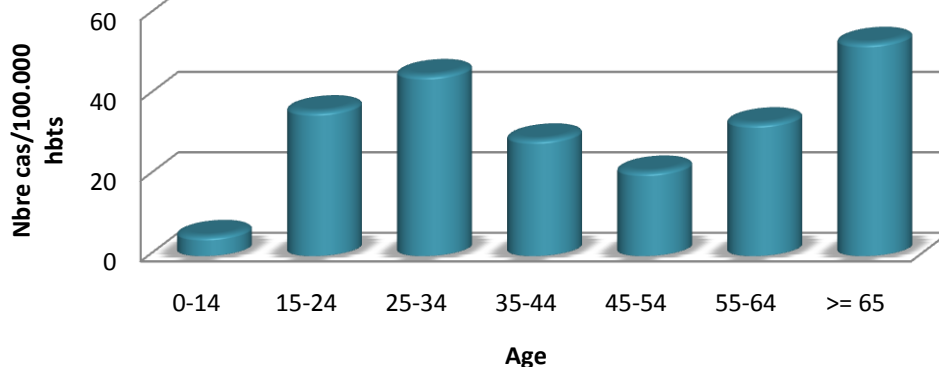
REPARTITION DES CAS DE TP SELON LES MOIS DE L'ANNEE - 2012



3 - Répartition selon les groupes d'âge :

La tuberculose pulmonaire est une maladie rare chez l'enfant . Au-delà de cet âge (15ans), la maladie devient plus fréquente. On observe deux pics, le premier chez les adultes jeunes avec 51,07 pour les 25-34 ans et le second chez les sujets âgés de 65 ans et plus avec 65,51 cas pour 100.000 habitants.

INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE EN FONCTION DE L'AGE - ANNEE 2012



4 - Répartition selon le sexe :

La tuberculose pulmonaire prédomine chez l'homme avec près de 2/3 des cas déclarés (60 %). Chez les femmes cette proportion est de 40 %.

5-Qualité de diagnostic des cas de Tuberculose pulmonaire

- 85 % à microscopie positive
- 2 % à culture positive
- 2 % à culture négative
- 8,8 % à culture inconnue ou en cours
- 2,2 % à frottis non fait

6 - Répartition des cas selon la bactériologie :

Les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive représentent 81,6% de l'ensemble des cas. Ce pourcentage reste encore insuffisant par rapport à l'objectif fixé qui est d'atteindre une proportion supérieure à 85%. Il traduit probablement des insuffisances au niveau du diagnostic bactériologique. La culture lorsqu'elle est faite a été positive dans 3,4% des cas.

7 - Classification des cas de tuberculose pulmonaire :

Les cas de tuberculose pulmonaire détectés au cours de l'année 2012, ont été classés comme suit :

- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire : 93,9% ;
- tuberculose pulmonaire en rechute : 4,7% ;
- tuberculose pulmonaire en échec au traitement : 0,2% ;
- tuberculose pulmonaire en reprise évolutive : 0,8% ;
- les cas transférés (transfert in) : 0,4%.

LA TUBERCULOSE EXTRA PULMONAIRE

Au cours de l'année 2012, nous avons enregistré une légère augmentation du nombre de cas de tuberculose extra pulmonaire à 18cas, soit 19,7% de l'ensemble des cas de tuberculose. Le nombre de cas tuberculose extra pulmonaire dont le diagnostic n'a pas été prouvé reste très important, le diagnostic n'est confirmé ou prouvé que dans 60 % des cas.

Répartition des cas de Tuberculose Extra Pulmonaire

Dont :

- 37.9 % Tuberculose Ganglionnaire
- 37.5 % Tuberculose Pleural- Pleurale
- 6 % Tuberculose Uro-génitale
- 4.3 % Tuberculose Ostéo-Articulaire
- 0.5 % Tuberculose Méningée
- 15.6 % Autres localisations

VI. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

CONCLUSION :

Le nombre de cas de tuberculose détecté au cours de l'année 2012 n'a pas subi de modifications. Il s'est stabilisé autour de 20000 cas par an de tuberculose toutes formes confondues. Comparé aux années précédentes, il ne montre pas un réel changement.

Comme pour l'année précédente, la proportion des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs reste inférieure au seuil de référence qui est de 85%. Cela sous entend que l'on admet au traitement antituberculeux, des sujets "non tuberculeux" ou bien des sujets avec des séquelles de tuberculose (faux positifs). Cela pose aussi le problème du diagnostic bactériologique (formation des microscopistes, ...).

De même, la proportion des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs (nouveaux cas et rechutes) parmi l'ensemble des cas de tuberculose toutes formes nouvellement enregistrées est de 43 %, proportion qui est nettement inférieure au seuil de référence qui doit être supérieur ou égal à 65%. Nous nous retrouvons face à la même remarque que l'année précédente, à savoir que ce chiffre pourrait traduire soit une sous déclaration des sources d'infection ou une surestimation des cas de primo infection ou de tuberculose extra pulmonaire. Dans les deux cas, les causes de cette situation doivent être recherchées et identifiées, et ce d'autant que l'on assiste ces dernières années à une nette progression du

nombre de cas de tuberculose extra pulmonaire, de 25,6% en 1982, on est passé à 47,7% en 2012 (avec une faible proportion de cas prouvés (57%).

La situation épidémiologique de la tuberculose nous incite à fournir de plus amples d'efforts. La première étape est de rechercher et d'identifier tous les facteurs qui concourent au maintien de cette situation. En second étape, il sera peut être nécessaire d'établir des ajustements, voir des modifications dans le programme de lutte et de même dans le système de surveillance.

ANNEXES

Annexe 1

**Tableau : Répartition par wilaya des cas et de l'incidence de la tuberculose –
Année 2009**

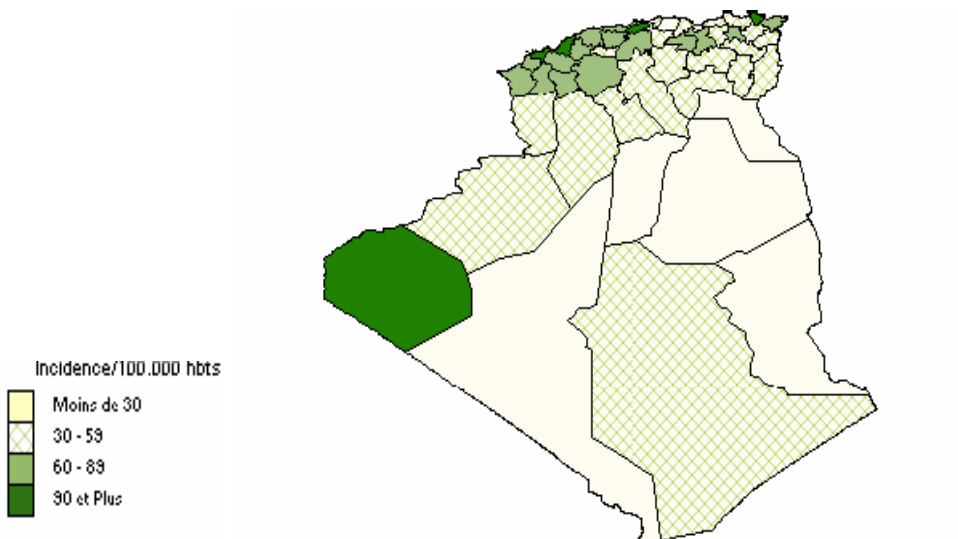
Wilaya	Tuberculose	Inc	TP	Inc	TEP	Inc
Adrar	75	21,88	49	14,30	26	7,59
Chlef	690	72,12	390	40,77	300	31,36
Laghouat	157	44,27	55	15,51	102	28,76
Oum El Bouaghi	290	49,76	134	22,99	156	26,77
Batna	388	36,00	135	12,52	251	23,29
Béjaïa	389	39,89	254	26,05	134	13,74
Biskra	201	31,36	109	17,00	92	14,35
Béchar	86	33,78	49	19,25	37	14,53
Blida	892	99,32	444	49,44	443	49,33
Bouira	398	56,07	208	29,30	190	26,77
Tamanrasset	49	32,31	39	25,72	10	6,59
Tebessa	284	46,27	122	19,88	159	25,91
Tlemcen	646	66,33	344	35,31	302	31,01
Tiaret	590	72,42	315	38,66	274	33,63
Tizi Ouzou	355	27,84	185	14,51	170	13,33
Alger	2184	72,69	1203	40,04	969	32,25
Djelf a	332	38,09	164	18,82	166	19,05
Jijel	328	51,19	189	29,50	136	21,23
Séti f	1006	68,52	339	23,09	667	45,43
Saida	260	81,79	142	44,67	118	37,12
Skikda	498	55,75	264	29,55	233	26,08
Sidi Bel Abbès	439	72,35	199	32,80	238	39,22
Annaba	633	97,33	341	52,43	286	43,97
Guelma	278	56,36	159	32,23	118	23,92
Constantine	637	68,38	180	19,32	457	49,06
Médéa	612	68,02	220	24,45	389	43,24
Mostaganem	665	93,26	377	52,87	288	40,39
M'Sila	387	43,51	124	13,94	263	29,57

Mascara	6598	77,54	372	48,23	224	29,04
Ouargla	140	28,52	68	13,85	63	12,84
Oran	1407	99,88	988	70,13	403	28,61
El Bayadh	74	38,96	32	16,85	42	22,11
Illizi	9	23,87	7	18,56	2	5,30
Bordj Bou Arreridj	37	60,16	123	19,89	248	40,10
Boumerdès	422	57,17	227	30,75	193	26,15
El Tarf	251	62,05	147	36,34	104	25,71
Tindouf	48	157,70	40	131,42	8	26,28
Tissemsilt	144	48,98	69	23,47	74	25,17
El Oued	90	16,37	34	6,18	56	10,18
Khenchela	147	39,98	77	20,94	69	18,77
Souk Ahras	233	55,70	99	23,66	132	31,55
Tipaza	470	81,38	268	46,41	202	34,98
Mila	407	53,87	213	28,19	194	25,68
Aïn Defla	461	62,47	253	34,28	208	28,19
Naâma	75	51,96	27	17,71	48	33,26
Aïn Temouchent	330	86,57	219	57,45	110	28,86
Ghardaïa	89	26,49	53	15,77	36	10,71
Relizane	574	79,78	378	52,54	194	26,96

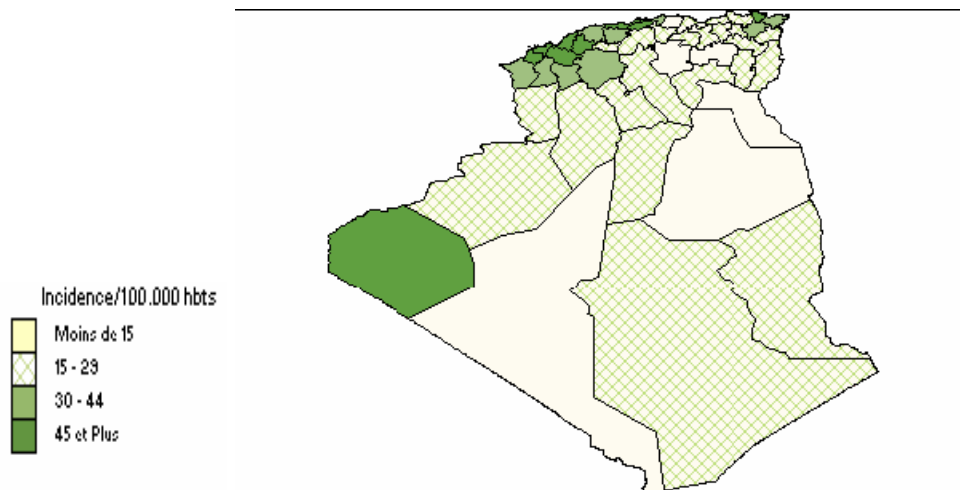
Total Algérie	20090	60,92	10427	31,62	9584	29,06
---------------	-------	-------	-------	-------	------	-------

Annexe 2

Carte 1 : Incidence de la tuberculose par wilaya – Année 2009



Carte 2 : Incidence de la tuberculose pulmonaire par wilaya – Année 2009



Références Bibliographiques :

1. WHO | Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report [Internet]. WHO. [cité 22 oct 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/features_archive/globalreport09_update_8dec09/en/
2. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* janv 2006;10(1):24-30.
3. Antoun F, Véziris N. [Managing multidrug-resistant tuberculosis]. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8):96-95.
4. WHO | Global tuberculosis control 2010 [Internet]. WHO. [cité 14 nov 2012]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html
5. Grosset J. [Bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis]. *Rev Prat.* 11 mars 1990;40(8):715-718.
6. KONNO K, KURZMANN R, BIRD KT. The metabolism of nicotinic acid in *Mycobacteria*: a method for differentiating tubercle bacilli of human origin from other *Mycobacteria*. *Am Rev Tuberc.* avr 1957;75(4):59-53.
7. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature.* 11 juin 1998;393(6685):57-54.
8. Pym AS, Brodin P, Majlessi L, Brosch R, Demangel C, Williams A, et al. Recombinant BCG

exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat. Med.* mai 2003;9(5):533-539.

9. Sepkowitz KA. How contagious is tuberculosis? *Clin. Infect. Dis.* nov 1996;23(5):954-962.

10. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States.

N. Engl. J. Med. 14 avr 2011;364(15): 41-48.

11. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum

specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int. J.*

Tuberc. Lung Dis. mai 2007;11(5):485-495.

12. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, Trakas K, Peterson LR. A minimum 5.0 ml of

sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir.*

Crit. Care Med. mai 2000;161(5):1559-1562.

13. Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.*

déc 2003;41(12):5355-5365.

14. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin. Infect. Dis.* 1 févr

2002;34(3):65-70.

15. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of

Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* sept 2002;57(9):804-809.

16. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review.

Int. J. Tuberc. Lung Dis. oct 2000;4(10):895-903.

17. Barnes PF, Fong SJ, Brennan PJ, Twomey PE, Mazumder A, Modlin RL. Local production of

tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J. Immunol.* 1 juill 1990;145(1):149-154.

18. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of

latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.* 5 août 2008;149(3):177-184.

19. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of

tuberculosis. *Lancet.* 23 sept 2000;356(9235):1099-1104.

20. Sørensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization

of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis. Infect. Immun. mai

1995;63(5):75177.

21. Arend SM, Van Meijgaarden KE, De Boer K, De Palou EC, Van Soolingen D, Ottenhoff THM, et

al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after

infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. J. Infect. Dis. 15 déc 2002;186(12): 97188.

155

22. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical

practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a

prospective study. Lancet. 22 avr 2009. 99.122.

Résumé

La tuberculose humaine, due à un agent étiologique unique : Mycobacterium tuberculosis, reste l'une des principales causes de mortalité à travers le monde. Elle est encore responsable de 2 à 3 millions de décès par an parmi le milliard de personnes infectées.

L'enveloppe des mycobactéries est très complexe et de composition originale, et cette singularité fait des enzymes impliquées dans sa biogénèse, des cibles idéales pour la recherche de nouveaux antibiotiques. Elle contient notamment les acides mycoliques, éléments essentiels à la survie des bacilles et spécifiques des genres Mycobacterium et apparentés. Leur biosynthèse constitue actuellement des cibles d'antituberculeux tels que l'isoniazide.

L'incidence de la tuberculose au plan national est de nouveau en diminution depuis près que 3 ans. Mais des incidences élevées sont rapportées dans certaines zones (région Ouest et quelques wilayas du centre)_On enregistre également de bons taux de confirmation des cas de tuberculose pulmonaire dépassant les 85% dans la plupart des wilayas.

La surveillance épidémiologique a permis de constater que le taux de tuberculose pulmonaire a diminué depuis l'indépendance pour se stabiliser ensuite jusqu'à 1996 où il a connu une légère augmentation, tandis que le taux de tuberculose extra-pulmonaire est resté stable.

La situation épidémiologique de la tuberculose nous incite à fournir de plus amples d'efforts. La première étape est de rechercher et d'identifier tous les facteurs qui concourent au maintien de cette situation. En second étape, il sera peut être nécessaire d'établir des ajustements, voir des modifications dans le programme de lutte et de même dans le système de surveillance.