

**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**  
◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆  
**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆



**Année 2000**

**N°76**

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE  
SURVENUE D'UNE TUBERCULOSE PULMONAIRE A  
BACILLOSCOPIE NEGATIVE**

**THESE**

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(DIPLÔME D'ETAT)**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
Le 30 Décembre 2000**

**PAR**

**Nafissatou Oumar TOURE**

**Née le 15 Septembre 1971 à Dakar**

**Interne des Hôpitaux de Dakar**

---

**MEMBRES DU JURY**

PRESIDENT :	M. IBRAHIMA	WONE	:	Professeur
MEMBRES :	M. ABDOUL ALMAMY	HANE	:	Maître de Conférences Agrégé
	M. MOUSSA	BADIANE	:	Maître de Conférences Agrégé
	M. BERNARD MARCEL	DIOP	:	Maître de Conférences Agrégé
DIRECTEUR DE THESE :	M. ABDOUL ALMAMY	HANE	:	Maître de Conférences Agrégé
CO-DIRECTEUR DE THESE :	M. BERNARD MARCEL	DIOP	:	Maître de Conférences Agrégé

**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**  
◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆  
**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆



**DECANAT & DIRECTION**

DOYEN.....	M. René	NDOYE
PREMIER ASSESSEUR.....	M. Mamadou	BADIANE
DEUXIEME ASSESSEUR.....	Mme Thérèse MOREIRA	DIOP
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS.....	M. Assane	CISSE

## SECTION MEDECINE

### PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Fadel	DIAHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
*M. El Hadj Malick	DIOP	OtoRhinoLaryngologie
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne I
M. Sé mou	DIOUF	Cardiologie
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme M Bayang NIANG	NDIAYE	Neuro-Physiologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologie
M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
M. René	NDOYE	Biophysique-Médecine Nucléaire
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
\$ Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M. Abdourahmane	SOW	Médecine Préventive & Santé Publique
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale-Médecine du Travail
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie
M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meissa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Pape	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie

---

\* Associé

\$ Disponibilité

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGÉ

M. Mamadou	BA	Urologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie-Imagerie Médicale
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Mamadou DIAKHITE	BALL	Dermatologie
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie-Pathologie
M. Abdarrahmane	DIA	Anatomie Chirurgie Générale
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
* M. Massar	DIAGNE	Neurologie
* M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne II
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Raymond	DIOUF	OtoRhinoLaryngologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Infantile
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie-Pathologie
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
* M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
M. El Hadj	NIANG	Radiologie-Imagerie Médicale
M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-Chirurgie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mouhamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. El Hassane	SIDIBE	Endocrino-Métabolisme-Nutr.-Diabétologie
M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Cheikhna	SYLLA	Urologie
M. Oumar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie

---

\* Associé

## MAÎTRES-ASSISTANTS

M. El Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Maternelle
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
Mme Anta TALL	DIA	Médecine Préventive
M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
* M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne I
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne I
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie-Pathologie
* M. Mamdou Mourtalla	KA	Médecine Interne I
M. Assane	KANE	Dermatologie
* M. Mamadou	MBENGUE	Médecine Interne I
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Chirurgie Orthopédique
Mme Coura SEYE	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Issa	NDIAYE	OtoRhinoLaryngologie
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
Mme Paule Aïda	NDOYE	Ophtalmologie
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne I
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	TALL	OtoRhinoLaryngologie
M. Alé	THIAM	Neurologie

## ASSISTANTS DE FACULTE

### ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

Mlle Agaïcha Tamolette	ALFIJA	Physiologie
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive-Santé Publique
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie

---

\* Associé

M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coura GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M. El Hadj Alioune	LO	Anatomie
M. Ismaïla	MBAYE	Médecine Légale
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. NDéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

### CHEF DE CLINIQUE

### ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

Mme Aïssata LY	BA	Radiologie-Imagerie Médicale
M. Maguette	BA	Chirurgie Générale
Mme Marième GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. Mamadou Diarra	BEYE	Anesthésie-Réanimation
Mme Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
Mlle NDèye Méry	DIA	Maladies Infectieuses
M. Saïdou	DIALLO	Médecine Interne I
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-Traumatologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
Mme Sokhna BA	DIOP	Radiologie-Imagerie Médicale
Mme Anne Aurore SANKALE	DIOUF	Chirurgie Plastique & Déconstructive
Mme Elisabeth	DIOUF	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatou SENE	DIOUF	Neurologie
M. Papa Ahmed	FALL	Urologie
M. El Hadj Fary	KA	Médecine Interne I
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
* M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Philippe Marc	MOREIRA	Gynécologie-Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
Mme NDèye Maïmouna	NDOUR	Médecine Interne II
M. NDaraw	NDOYE	Neuro-Chirurgie
Mme Paule Aïda	NDOYE	Ophtalmologie
M. Abdou	NIANG	Médecine Interne I

---

\* Associé

Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
Mme Anna	SARR	Médecine Interne II
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
* M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
Mlle Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie

### **ATTACHES-CHEFS DE CLINIQUE**

M. Oumar	BA	Pneumophtisiologie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne I
M. Mor	NDIAYE	Pneumophtisiologie

### **ATTACHES-ASSISTANTS**

Mme Nafissatou NDIAYE	BA	Anatomie-Pathologie
Mlle Fatou	DIALLO	Biochimie Médicale
M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive

---

\* Associé

## **SECTION PHARMACIE**

### **PROFESSEUR TITULAIRES**

M. Doudou	BA	Chimie Analytique & Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie & Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie & Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Oumar	NDIR	Parasitologie

### **MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGE**

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aïssatou GAYE	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique

### **MAÎTRE-ASSISTANTS**

* M. Aynina	CISSE	Physique Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
Mme Rita Berehoundougou	NONGONIERMA	Botanique
M. Matar	SECK	Chimie Organique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

### **ASSISTANTS**

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
Mlle Thérèse	DIENG	Parasitologie
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie & Pharmacodynamie
M. Yérin MBagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Macoura	GADJI	Hématologie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique

---

\* Associé

* M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie
Mme Maguette S. SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale & Minérale
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

### ATTACHES

M. William	DIATTA	Botanique
Mme Amy THIAM	FALL	Chimie Analytique
M. Mor	GUEYE	Pharmacologie-Pharmacodynamie
M. Pape Madièye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
Mlle Edwige	GOMIS	Pharmacognosie
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Sarra	NGOM	Pharmacie Galénique

---

\* Associé

# **SECTION CHIRURGIE DENTAIRE**

## **PROFESSEURS TITULAIRES**

M. Ibrahima	BA	Pédodontie Préventive
Mme NDioro	NDIAYE	Odontologie Préventive & Sociale

## **MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES**

* M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
* M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

## **MAÎTRES-ASSISTANTS**

* M. Fallou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Fatou	GAYE	Dentisterie Opérateur
M. Abdoul Wahabe	KANE	Dentisterie Opérateur
* M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Stomatologie-Chirurgie Buccale
M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie-Prévention

## **ASSISTANTS**

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Préventive
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive & Sociale
Mme Adam Awa Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
* M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
* M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Préventive
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Préventive & Sociale
M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive
* M. Malick	MBAYE	Dentisterie Opérateur & Sociale
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Debé Amadou	NIANG	Stomatologie-Chirurgie
M. Farimata Youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire

---

\* Associé

## **ATTACHES**

M. Henri	BENOIST	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Dentisterie Opérateur
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive & Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie-Orthodontie
M. Mohamed	SARR	Odontologie Conservatrice
Mme Fatoumata DIOP	THIAW	Odontologie Conservatrice
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonuclérique
<b>BAARA</b>	Bacille Acido-Alcool-Résistant
<b>BCG</b>	Bacille de Calmette et Guérin
<b>BK</b>	Bacille de Koch
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CDC</b>	Center for Disease Control
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>IDRT</b>	IntraDermoRéaction à la Tuberculine
<b>IED</b>	Information Education Communication
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ONUSIDA</b>	Organisation des Nations Unies de Lutte contre le SIDA
<b>PED</b>	Pays En Développement
<b>PNT</b>	Programme National de lutte contre la Tuberculose
<b>RAI</b>	Risque Annuel d'Infection
<b>RCT</b>	Réaction Cutanée Tuberculique
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immuno-déficience Acquis
<b>TCH</b>	Acide Thioptrène Carboxylique
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TP</b>	Tuberculose Pulmonaire
<b>TPM+</b>	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive
<b>TPM-</b>	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie négative
<b>UICTMR</b>	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
<b>VIH</b>	Virus de l'Immuno-déficience Humaine

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

# **INTRODUCTION**

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, endémique dans nos régions, à transmission essentiellement inter-humaine. Elle résulte des effets pathogènes du Bacille de Koch (BK) dans l'organisme. La localisation pulmonaire est la plus fréquente des atteintes viscérales. Elle constitue un problème majeur de Santé Publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), estime qu'environ 1.7 à 2 milliards d'individus à travers le monde, sont infectés par *Mycobacterium tuberculosis*.

Chaque année, 7 à 8 millions d'entre eux développent une tuberculose et près de 3 millions en meurent. Si les tendances épidémiologiques se confirment et qu'aucune action supplémentaire n'est mise en œuvre, l'OMS estime que durant la décennie 1990 – 2000, il surviendra 88 millions de nouveaux cas de tuberculose et 30 millions de personnes vont en décéder [2].

La recrudescence de la maladie notée, à la fin des années 1980, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement (PED), est essentiellement liée aux facteurs suivants :

- Les migrations et les déplacements importants de population ;
- L'accroissement démographique et l'aggravation de la pauvreté des pays déjà démunis ;
- L'épidémie à Virus de l'Immuno-déficiência Humaine (VIH).

Selon une estimation faite en 1997 par l'Organisation des Nations Unies de Lutte contre le SIDA (ONUSIDA), 15.3 millions de personnes sont co-infectées par le VIH et le *Mycobacterium tuberculosis* : 11.7 millions de ces personnes vivent en Afrique au Sud du Sahara. L'importance de la circulation du VIH dans les pays d'Afrique Sub-Saharienne peut se mesurer par la prévalence de l'infection VIH chez les tuberculeux : entre 20 et 67% selon les pays [3].

Dans cette zone, la tuberculose constitue la première infection opportuniste avec 54% des séropositifs pour le VIH qui ont développé une tuberculose confirmée [73]. Elle constitue par ailleurs, une des principales causes de décès. Cette co-infection VIH/Tuberculose induit, outre les modifications épidémiologiques, des changements sur plusieurs plans :

1. **Clinique** : par la fréquence des formes extrapulmonaires et par la sévérité du tableau.
2. **Radiologique** : par la fréquence des atypies radiologiques, rendant le diagnostic difficile, notamment en cas d'effondrement de l'immunité.
3. **Immunologique** : la négativité fréquente des tests cutanés tuberculiniques et un effondrement progressif des lymphocytes CD4+.
4. **Bactériologique** : par l'apparition de souches bactériennes multirésistantes, par la fréquence de la tuberculose pulmonaire à microscopie négative.
5. **Pronostique** : la tuberculose aggravant l'immuno-suppression.

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire est basé sur les signes cliniques, radiologiques et sur les réactions cutanées tuberculiniques qui n'ont qu'une valeur d'orientation. Il est bactériologique par la mise en évidence des Bacilles-Acido-Alcool-Résistants (BAAR) à l'examen direct des expectorations, et l'identification des bacilles tuberculeux après mise en culture sur milieux spécifiques. Cependant, le diagnostic ne peut être écarté par des examens microbiologiques directs négatifs.

Le Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT) au Sénégal signale 20.8% de cas de TPM- en 1998 et 22.09% en 1999 [72].

Devant ces taux importants de cas de TPM-, il nous a paru intéressant de mener ce travail dont les objectifs sont :

- De comparer les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques entre les TPM+ et les TPM- ;
- De déterminer quels sont les facteurs de risque d'une tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

**Première Partie :**  
**REVUE DE LA**  
**LITTÉRATURE**

## I. HISTORIQUE

La tuberculose pulmonaire était déjà connue à l'époque des Pharaons, soit plus de 3.000 ans avant Jésus Christ (JC), comme en attestent les nécropsies des momies datant de cette époque :

- HIPPOCRATE (V<sup>ème</sup> et VI<sup>ème</sup> siècle avant JC) et GALIEN (II<sup>ème</sup> siècle) lui donnent le nom de « Phtisie » ;
- BAYLE (1774 – 1816) a décrit la granulation miliaire et les aspects anatomiques de la phtisie ;
- LAENNEC (1819) a établi que la tuberculose pouvait atteindre d'autres organes que le poumon ;
- VILLEMIN démontra en 1865 que la tuberculose était inoculable ;
- En 1882, KOCH identifia le bacille qui porte son nom ;
- BOUCHARD et BECLERE en 1897, appliquent les rayons X (découverts par ROENTGEN en 1895) au diagnostic de la tuberculose pulmonaire ;
- VON PIRQUET en 1907 et MANTOUX en 1909, développent les premières applications cliniques de l'allergie tuberculeuse, par l'usage des tests cutanés tuberculiniques ;
- A. CALMETTE et C. GUERIN avaient constaté que l'ensemencement d'une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de pomme de terre, bile de bœuf et glycérine, n'altérait en dehors de son pouvoir pathogène, aucun de ses caractères principaux, notamment pas celui d'induire une allergie. Des ensemencements répétés 230 fois de 1906 à 1921 ont rendu la souche inoffensive. Dès 1921, de façon limitée, à partir de 1924 dans le monde entier, la vaccination par le BCG fut utilisée chez l'homme ;
- FORLANINI en 1912, applique la collapsothérapie qui a pour but, de modifier les conditions circulatoires et ventilatoires du poumon, afin d'« asphyxier » le BK ;

- La chimiothérapie anti-tuberculeuse apparaît à la fin de la seconde guerre mondiale ;
- C'est à WAKSMAN, BUGIE et SCHATZ, à FELDMAN et MINSHAW que revient le mérite d'avoir montré en 1944, que la Streptomycine modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose ;
- En 1952, introduction de l'Isoniazide ;
- A partir de 1956, deux tuberculostatiques que sont l'Ethionamide et la Prothionamide furent commercialisés ;
- En 1969, la Rifampicine conféra au traitement antituberculeux son profil actuel ;
- L'Ethambutol ne fut disponible en France qu'en 1970 ;
- Le Pyrazinamide découvert en 1952 par KUSHNER, fut abandonné, en raison des effets secondaires multiples observés aux posologies utilisées initialement. Réutilisé à partir de 1968 à une posologie plus faible, améliorant la tolérance, il a permis de réduire la durée du traitement anti-tuberculeux ;
- L'incidence de la tuberculose a régulièrement diminué de 1953 à 1985 ;
- Il y'a eu une recrudescence de la tuberculose à partir de 1986 avec l'apparition de l'infection à VIH.

## **II. EPIDEMIOLOGIE**

L'OMS a décrété en 1993, que la « Tuberculose était une situation d'urgence mondiale » [41]. En effet, elle est un problème majeur de Santé Publique de par son ampleur et de par l'accroissement des résistances aux antituberculeux. Les chiffres récents disponibles proviennent d'estimations faites à partir des déclarations officielles des Services de Santé ou des Programmes Nationaux et de calculs faits à partir du Risque Annuel d'Infection (RAI) et des paramètres de l'histoire naturelle de la tuberculose [2, 75].

Le RAI indique la proportion des individus infectés ou réinfectés par le BK au cours d'une année. CAUTHEN [14] a démontré la validité de ce modèle dans les pays en développement.

Cependant, ce modèle n'est pas applicable dans les régions à forte incidence de VIH [2].

### **1. Morbidité : Incidence et Prévalence**

De 1953 à 1985, l'incidence de la tuberculose a diminué régulièrement de l'ordre de 5 à 7% par an [5]. Cette diminution est survenue avec l'élévation du niveau de vie des populations, puis s'est accélérée avec l'apparition des médicaments antituberculeux pour atteindre des taux proches de l'élimination, surtout dans les pays ayant mis en place des Programmes de Lutte très efficaces [2, 10].

Cette tendance s'est inversée avec l'apparition de 1986, de l'infection à VIH [15, 26, 32, 63].

D'après DOLLIN [26], le nombre de nouveaux cas annuels de tuberculose passera de 7.5 millions en 1990 à 10.2 millions en l'an 2000, soit une augmentation de 36%.

Pour AUREGAN [5] et AIT KHALED [2], le taux d'incidence pour l'ensemble des pays industrialisés est de 30 pour 100.000 habitants. Ces pays ne déclarent pas plus de 5% des nouveaux cas apparaissant annuellement dans le monde.

Dans les PED, la véritable incidence de la tuberculose ne peut être donnée par les seuls cas notifiés. Seulement 30 à 60% des cas à frottis positifs sont diagnostiqués et les autres cas ne le sont pas, en raison de manque de moyens, en particulier de laboratoire pour la culture. La répartition des déclarations annuelles de nouveaux cas de tuberculose donne les chiffres suivants [5] :

- **Afrique** : 15%
- **Amérique Latine** : 7%
- **Asie** : 65%

Ainsi, 95% des cas mondiaux surviennent dans les PED.

Au Sénégal, l'incidence la tuberculose pulmonaire à frottis positifs (TPM+) était estimée à 55.1 pour 100.000 habitants en 1994 et la prévalence des cas déclarés à 82.8 pour 100.000 habitants [68]. Le nombre de cas déclarés a régulièrement augmenté, passant de 6.913 en 1994 [68] à 7.561 en 1995 [69] et 8.525 en 1996 [70], soit une progression respective de 9% et 13%.

Cependant, le PNT note une baisse relative de ce nombre en 1997 avec 8.232 de cas déclarés [71].

### → La Tuberculose pulmonaire à frottis négatif (TPM-) :

Une insuffisance diagnostique amène le plus souvent, à déclarer des cas de TPM-. Dans la province de JIANGOU en Chine [85], 1.194 cas de TPM-, soit 3.9% des cas déclarés. SAMB [77], rapporte dans une étude effectuée en Tanzanie et au Malawi, 41 cas sur 182 (soit 22.5%) avec au moins 2 frottis BAAR-, présenteraient une tuberculose pulmonaire.

Au Sénégal, les cas de TPM- déclarés [71] sont passés de 1.073 en 1995 à 1.395 en 1997, soit une progression de 30%.

## 2. Mortalité :

L'OMS [81] estime à près de 3 millions, le nombre de cas de décès par tuberculose en 1990 dans le monde. Cette estimation est très inquiétante. En effet, malgré les traitements dont on dispose, la tuberculose est la 5<sup>ème</sup> cause de décès par maladie contagieuse dans le monde et la première cause de décès due à un seul agent pathogène. Elle est la cause de 6.7% des décès, tous âges confondus, 18.5% des décès dans la tranche d'âge de 15 à 59 ans et 26% des morts évitables survenant dans les PED [9].

## III. BACTERIOLOGIE

### 1. Agent pathogène [53, 93] :

Le BK appartient au genre *Mycobacterium* et au complexe *tuberculosis*. Il est sous forme de bâtonnets de 2 à 4 µ de long et 0.3 µ de diamètre. Les caractères biochimiques et culturels permettent de distinguer parmi les espèces qui forment le complexe *tuberculosis* :

➤ *Mycobacterium tuberculosis*, espèce responsable de la tuberculose humaine. Son temps de dédoublement moyen est de 13 à 20 heures. Aérobie stricte, elle donne en 21 – 28 jours, sur milieu de Löwenstein-Jensen, de grosses colonies en « chou fleur », de teinte crème-beige, à surface sèche et rugueuse. Naturellement sensible à l'Isoniazide, il a une activité catalasique thermolabile (après chauffage pendant 20 mn à 68°C), une activité nitrate-réductase positive, une activité peroxydase positive, une activité acide nicotinique positive. Il est sensible à la chaleur, aux rayons ultraviolets et à de nombreux antiseptiques (eau de javel, soude, acide, détergent, alcool à 90°). Par contre, il est résistant au froid et à la dessiccation.

➤ *Mycobacterium bovis*, qui est l'espèce responsable de la tuberculose bovine, est également pathogène pour l'homme. Elle est micro aérophile et donne de petites colonies pigmentées, lisses et brillantes qui ne dépassent pas la taille d'une tête d'épingle, sauf si le milieu de Löwenstein-Jensen est enrichi de 0.2 à 0.3% de pyruvate de sodium. Elles n'apparaissent jamais avant un mois à l'isolement. Mais après repiquage, la croissance peut être plus rapide et les colonies devenir rugueuses et bien développées. Cette espèce qui est sensible à l'acide thioptrène carboxylique ou TCH, ne possède pas de nitrate réductase et n'accumule pas suffisamment de niacine pour donner une niacine-test positif [49].

➤ *Mycobacterium africanum*, est une espèce intermédiaire entre *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Elle donne des colonies dysgoniques de petite taille qui se développent mieux en présence de pyruvate de sodium. Elles sont plates avec un bourgeon central, rugueuses et de teinte mâte. L'aspect des colonies et les caractères biochimiques, de *Mycobacterium africanum* diffèrent selon l'origine géographique de la souche isolée [38].

➤ **Bacille de Calmette et Guérin ou BCG**, est un mutant non virulent de *Mycobacterium bovis*. Il peut être isolé à partir d'abcès ou d'adénites consécutives à la vaccination. Les colonies ressemblent beaucoup à celles de *Mycobacterium tuberculosis*. Mais comme celles de *Mycobacterium bovis*, elles

n'ont pas d'activité nitrate réductase, n'accumulent pas de niacine et sont sensibles au Thioptène carboxylique [38].

## **2. Source et transmission de l'infection :**

La transmission de *Mycobacterium tuberculosis* est interhumaine. Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air, par des malades TPM+ toussant et parlant. Ils restent en suspension dans l'air et peuvent donc être inhalés par tout sujet se trouvant dans cet environnement [33, 91].

Depuis la quasi-éradication du bacille tuberculeux bovin, la transmission du Bacille de Koch se produit essentiellement par voie aérienne. Elle est dépendante de l'intensité des signes cliniques qui conditionnent la dispersion des gouttelettes de Pflügge, à savoir la toux et l'éternuement [55]. L'étroitesse du contact [39], la durée d'exposition [33] et la densité des particules dans l'air respiré [5, 41] sont d'autres éléments exogènes déterminants. Les voies de pénétration sont nombreuses, mais la voie aérienne est la plus commune. Les voies digestive, conjonctivale, pharyngée, amygdalienne, génitale et cutanée sont rares.

## **3. Facteurs favorisants :**

Ils sont variables :

- la cohabitation avec un tuberculeux bacillifère dans des conditions de vie précaire et de promiscuité ;

- l'âge et l'absence de vaccination, surtout dans les pays en voie de développement : au contact du TPM+, 50% des enfants non vaccinés de moins de 15 ans sont infectés, contre 20% des sujets de tous âges confondus, la même différence est observée avec les contacts TPM- avec 12.5% chez les enfants contre 1.1% tous âges confondus [5] ;

- les états induisant une immuno-dépression qui sont :

- \* l'alcoolisme : RHODES [74], dans un groupe de 250 tuberculeux hospitalisés, trouve 177 malades (71%) qui présentaient une notion d'intoxication alcoolique. Une association significative entre l'abus d'alcool et

les formes sévères, voire mortelles de la tuberculose a été décrite par KUABAN [50] et WIESNER [93].

\* le diabète : l'association diabète et tuberculose est largement admise, du fait de la baisse de l'immunité induite par l'état d'hyperglycémie chronique.

\* la malnutrition [95] : quelle qu'en soit la cause, en particulier quand elle est liée à une gastrectomie [34].

\* l'insuffisance rénale chronique : les insuffisants rénaux chroniques sont particulièrement exposés au risque de développer une tuberculose [56].

\* la silicose : la tuberculose, selon OTTO [65] et SNIDER [84], est une cause majeure de morbidité chez les silicotiques.

\* le traitement immuno-supresseur (corticoïdes anti-cancéreux) est considéré comme facteur de réactivité de lésions tuberculeuses [28].

\* l'infection à VIH et SIDA : la tuberculose a connu une recrudescence avec l'avènement de l'infection à VIH [15, 60]. Celle-ci constitue selon CAMARA [12] et SARR [80], un facteur de risque majeur de la tuberculose. En effet, la tuberculose est souvent la première infection endogène qui se réactive au cours de l'immuno-déficiences induite par le VIH [35, 67]. Le risque de passage d'une tuberculose-infection à la maladie, est environ six fois plus grand chez les sujets séropositifs pour le VIH que chez les sujets séronégatifs [60]. Il est actuellement estimé à 30% [24, 40].

Le risque d'être infecté par le BK au contact d'un sujet tuberculeux contagieux, est également augmenté de 10% environ dans les pays à faible prévalence tuberculeuse [24], à près de 40% en Afrique [33].

#### **IV. PATHOGENIE DU BACILLE DE KOCH [18]**

La première pénétration du Bacille de Koch dans un organisme jusque là indemne, (primo-infection) entraîne :

- des lésions histologiques ;
- des modifications biologiques.

## **1. Lésions induites par le bacille :**

La pénétration du bacille tuberculeux dans le poumon n'entraîne pas de réaction tissulaire immédiate. Il se multiplie in situ chez le sujet jusque là indemne d'infection tuberculeuse réalisant le « chancre d'inoculation » : une lésion exsudative inflammatoire non spécifique. Une nécrose succède à cette inflammation, puis survient un remaniement folliculaire avec des groupements cellulaires composés de lymphocytes, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.

Ces follicules, associées à la nécrose sont caractéristiques de la lésion histologique tuberculeuse, mais ne sont pas absolument spécifiques.

L'évolution du foyer caséux :

- dans les cas favorables, se fait vers la limitation du caséum, l'enkystement des bacilles et la sclérose avec ou sans calcification ;
- dans les cas défavorables, la lésion peut s'étendre et disséminer par ramollissement et liquéfaction du caséum, qui s'accompagnent et pullulation bacillaire.

L'apparition des anticorps ne survient qu'après 10 à 14 jours.

## **2. Modifications biologiques :**

La pénétration du Bacille de Koch provoque dans l'organisme deux états biologiques particuliers :

→ L'immunité acquise essentiellement cellulaire, non absolue ni définitive. Elle préserve de l'évolution vers la tuberculose-maladie en s'opposant à l'essaimage bacillaire.

→ L'allergie tuberculinique : du fait de la destruction des bacilles dans la lésion initiale, certaines protéines bacillaires sont libérées qui, diffusant dans tout l'organisme, induisent la fabrication d'anticorps.

## **3. Différents populations de bacilles :**

Il existe 4 populations bacillaires :

➤ **Les bacilles intracavitaires**, à multiplication active se développant dans un caséum ramolli à pH neutre ;

➤ **Les bacilles intracellulaires** : phagocytés par les macrophages, à multiplication lente, presque nulle en milieu acide. Leur réactivation se fait par poussées ;

➤ **Les bacilles extracellulaires**, persistant dans le caséum semi-solide, à croissance lente et intermittente, du fait d'un environnement métabolique défavorable (mauvaise oxygénation) ;

➤ **Les bacilles dormants (quiescents)**, réactivés à la faveur d'une immunodépression.

## V. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

[19, 43]

### 1. Manifestations cliniques :

#### 1.1. Accident aigu :

Il peut comporter :

- une hémoptysie qui doit systématiquement faire rechercher une tuberculose, quelle qu'en soit l'abondance ;

- un épanchement pleural ;

- une infection broncho-pulmonaire aiguë avec un début apparemment brutal, fièvre élevée, point de côté, toux, expectoration. La défervescence thermique ne suit pas l'administration d'antibiotiques non spécifiques ;

- un syndrome pseudo-grippal ou pseudo-palustre ;

- une bronchite récidivante.

#### 1.2. Tableau clinique :

Il s'installe le plus souvent de façon progressive sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il est fait de :

→ **Signes généraux** :

- une asthénie physique et psychique qui ne cède pas au repos. Elle est plus marquée en fin de journée et elle est tenace ;

- un amaigrissement parfois sans perte notable de l'appétit. Il peut être rapide et important ;

- une fièvre vespérale légère, irrégulière, exagérée par l'effort et cédant au repos, bien tolérée. Elle passe souvent inaperçu et s'accompagne volontiers de sudations profuses à prédominance nocturne.

→ **Signes fonctionnels :**

- une toux sèche au début, tenace à maximum matinale mais sans horaire, productive par la suite ;

- une expectoration muqueuse au début puis légèrement purulente. D'abord matinale puis sans horaire précis, elle peut être striée de sang ou accompagnée d'une hémoptysie sévère ;

- des douleurs thoraciques rythmées par la respiration et la toux ;

- une dyspnée qui se manifeste d'abord à l'effort, devenant ensuite permanente.

**2. Diagnostic :**

Il repose sur trois démarches indispensables :

**2.1. Examen physique :**

Il a pour but essentiel de préciser le degré évolutif de la maladie, l'atteinte générale et respiratoire (râles crépitants isolés ou dans le cadre d'un syndrome de condensation pulmonaire complet ; râles bronchiques en rapport avec une compression ou une occlusion bronchique par une adénopathie), et les autres localisations.

**N.B :** L'interrogatoire, temps primordiale, précise l'existence d'une notion de contag. L'intradermoréaction à la tuberculine est positive (une IDRT négative n'exclut pas le diagnostic).

**2.2. Examen radiologique du thorax de face :**

On peut observer isolés ou associés :

- des nodules très fréquents, de taille variable (1 à 2 mm jusqu'à 1 cm), solitaires ou confluents, isolés ou associés ;

- des opacités en plage, moins fréquentes, systématisées ou non, homogènes ou non ;

- des cavités : une seule ou plusieurs. Elles peuvent siéger sur n'importe quel territoire, mais le plus souvent dans les zones supérieures ou postérieures.

### **2.3. Examen bactériologique :**

C'est le temps diagnostique proprement dit. Il dépend beaucoup de la qualité des prélèvements qu'il faut optimiser et surtout savoir répéter :

- les prélèvements peuvent être de nature variable :
  - . expectoration recueillies tôt le matin au réveil
  - . liquide de tubage gastrique avant tout vidange gastrique
  - . prélèvements endobronchiques par endoscopie avec ou sans Lavage broncho-alvéolaire
- les BAAR sont alors mis en évidence après confection d'un frottis par :
  - . examen direct après coloration de Ziehl-Nielsen
  - . examen en fluorescence après coloration par la rhodamine-auramine
- les bacilles tuberculeux seront identifiés après mise en culture sur milieu spécifique comme celui de Löwenstein-Jensen ou par identification génétique. Un antibiogramme est alors effectué ;
- les espoirs de diagnostic rapide et fiable de la tuberculose sont placés dans l'amplification par Polymérase-Chain-Reaction de l'ADN des mycobactéries présentes dans les prélèvements.

## **VI. TRAITEMENT**

### **1. Traitement préventif :**

Il passe par :

#### **1.1. Amélioration du niveau de vie et l'éducation sanitaire (I.E.C) :**

La tuberculose est une maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène. Elle est donc combattue par l'élévation du niveau de vie et par l'éducation sanitaire des populations [36].

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

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

#### **1.3. Vaccination par le BCG :**

Le BCG stimule l'immunité et augmente les défenses de l'hôte [41]. Ce vaccin ne protège pas contre l'infection tuberculeuse, mais contre la progression de la maladie. Son effet protecteur est controversé chez l'adulte [36, 41, 96]. Par contre, elle protège les jeunes enfants contre les formes graves ou disséminées, telles que la miliaire et la méningite tuberculeuses [36, 41].

L'OMS recommande, dans les pays à forte prévalence de tuberculose, l'immunisation systématique de tous les nouveau-nés peu après leur naissance.

Des recherches sont en cours pour développer un nouveau vaccin plus efficace [22].

Les contre-indications à la vaccination par le BCG sont rares, limitées aux maladies infectieuses évolutives, aux états d'immunodépression, à l'eczéma en poussée, aux maladies auto-immunes, à la grossesse [20].

#### **1.4. Chimio prophylaxie antituberculeuse :**

Elle peut être prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou sa progression vers une maladie tuberculeuse. Elle n'est concevable que s'il existe aucun signe clinique et/ou radiologique de maladie tuberculeuse. Elle a été proposée dans les pays industrialisés avec l'usage de l'Isoniazide [36, 41]. Il est illusoire et onéreux de proposer de tels traitements préventifs, dans les pays en développement où un grand pourcentage de la population a déjà été infecté

par le bacille tuberculeux, la date de l'infection étant par ailleurs impossible à déterminer.

## **2. Traitement curatif :**

### **2.1. Buts [47] :**

Il s'agit de :

- traiter et guérir le malade de la sa tuberculose pour tarir la source de contamination ;
- stériliser les lésions au mieux afin d'éviter les rechutes ;
- rechercher les contacts et les traiter ;
- éviter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques ;
- prévenir la tuberculose par la vaccination par le BCG.

### **2.2. Principes [38, 47] :**

Les principes généraux du traitement antituberculeux sont les suivants :

- une prise quotidienne unique d'antibiotiques est suffisante, car le temps de dédoublement de *Mycobacterium Tuberculosis* est estimé, in vitro, à 20 heures. Cette prise se fera à jeun pour faciliter leur absorption ;
- il faut une polychiomiothérapie pour éviter l'émergence de mutants résistants ;
- un traitement en deux phases s'impose.

→ **La Première Phase** : dure 2 à 3 mois selon les régimes. Elle fait appel à une trithérapie ou à une quadrithérapie, afin de prévenir le risque d'acquisition de résistance au moment où la population bacillaire est la plus importante. Cette étape doit conduire à la stérilisation de l'expectoration.

→ **La Deuxième Phase** : est plus longue (4 à 6 mois). Elle n'associe plus que 2 antituberculeux. Elle vise à éliminer le petit nombre de bacilles quiescents responsables des rechutes.

Ces différents principes doivent être bien compris par le malade. Pour cela, il faut une relation de qualité entre lui et le personnel soignant : éducation, prise en compte des problèmes sociaux du malade, information sur les effets secondaires du traitement [47].

L'OMS [41] et l'UICMR [30] ont élaboré des directives pour la généralisation des régimes thérapeutiques de courte durée sous supervision directe (DOTS) au moins pendant la phase initiale du traitement. Il est impératif d'établir une surveillance du traitement antituberculeux visant [17] :

- le contrôle de la régularité du traitement ;
- la correction des effets secondaires des médicaments ;
- les contrôles cliniques et biologiques au début et en cours de traitement ;
- les contrôles bactériologiques à la fin de la phase initiale et à la fin du traitement.

### **2.3. Antibacillaires [20, 27, 47] :**

#### **2.3.1. Antituberculeux couramment utilisés :**

Les antituberculeux majeurs ou bactéricides. Ils sont actifs :

- Sur les bacilles extracellulaires à multiplication active :
  - . l'Isoniazide
  - . la Streptomycine
- Sur les bacilles intracellulaires :
  - . le Pyrazinamide
- Sur toutes les populations bacillaires :
  - . la Rifampicine

Les antituberculeux mineurs ou bactériostatiques qui sont :

- . l'Ethambutol
- . l'Ethionamide
- . la Thiocétazone ou TB<sub>1</sub>.

**N.B :** La Thiocétazone ou TB<sub>1</sub>, encore donnée dans les protocoles thérapeutiques de quelques rares PED, provoque fréquemment des manifestations immuno-allergiques à type de rash cutané, vomissement, diarrhée et surtout des épidermolyses nécrosantes graves et mortelles (Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell) et des hépatites aiguës, en particulier sur terrain rétroviral [47]. Elle peut également donner une agranulocytose, une aplasie médullaire et/ou une toxicité vestibulaire.

**Tableau I : Les médicaments antituberculeux d'usage courant**

Molécules	Spécialités	Présentations	Dose/24heures Voie	Effets secondaires	Surveillance
Isoniazide	RIMIFON	Comp. 50 mg Comp. 150 mg Amp. 500 mg	5 mg/kg jusqu'à 300 mg PO ou IV	. Hépatite . Allergie . Psychose . Polynévrite	-Transaminases
Rifampicine	RIMACTAN RIFADINE	Gélules 300 mg Sirop 100 mg/5ml Amp. 600 mg	10 mg/kg à 600 mg PO ou IV	. Hépatite . Choc . Thrombopénie . Anémie hémolitique	- Transaminases
Ethambutol	DEXAMBUTOL MYAMBUTOL	Comp. 250 mg Comp. 500 mg Comp. 1200 mg Comp. 400 mg	20 mg/kg jusqu'à 200 mg PO	. Névrite optique, dose dépendante (réversible)	- Examen ophtalmologique
Pyrazinamide	PIRILENE	Comp. 500 mg	25 mg/kg jusqu'à 200 mg PO	. Hépatite . Goutte . Hyperuricémie	- Transaminases - Uricémie
Streptomycine	STREPTOMYCINE DIAMANT	Amp. 100 mg	15 mg/kg jusqu'à 1000 mg IM	. Surdite bilatérale définitive, inapareillable . Insuffisance rénale	- Audiogramme - Azotémie - Créatinémie
Thioacétazone	AMITHIOZONE	Comp. 50 mg Comp. 150 mg	2.5 à 4 mg/kg	. Troubles digestifs . Toxidermie . Hépatite . Toxicité médullaire	- Numération formule sanguine - Transaminases
Ethionamide	TRECHATOR	Comp. 250 mg	15 mg/kg	. Troubles digestifs . Hépatite	-Transaminases

PO : Per Os

IM : IntraMusculaire

IV : Perfusion Intraveineuse

Comp. : Comprimés

Amp. : Ampoules

### 2.3.2. Autres bacillaires :

Parmi eux, on trouve des médicaments anciens et des médicaments offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment par rapport aux résistances acquises par *Mycobacterium tuberculosis*. Leurs inconvénients sont essentiellement liés à leur toxicité et leur contre indication chez l'enfant pour la plupart [20, 47] (Tableau II).

**Tableau II : Les antituberculeux de seconde ligne**

Molécules	Spécialités	Présentations	Dose/24 heures
<b>Kanamycine</b>	KAMYCINE	Amp. 500 mg Amp.1000 mg	15 mg/kg
<b>Amikacine</b>	AMIKLIN	Amp. 100 mg Amp. 500 mg Amp. 1000 mg	15 mg/kg
<b>Capréomycine</b>	CAPASTAT	Amp. 100 mg	15 mg/kg
<b>Sparfloxacin</b>	ZAGAM	Comp. 100 mg	7,5 mg/kg
<b>Ofloxacin</b>	OFLOCET	Comp.. 200 mg Comp. 800 mg Soluté 200 mg	15 mg/kg
<b>Ciprofloxacine</b>	CIFLOX CIFRAN CIPROXINE	Comp. 250 mg Comp. 500 mg Comp. 750 mg Soluté 200 mg	15 mg/kg
<b>Rifabutine</b>	RIFABUTIN	Gélules 150 mg	5 mg/kg
<b>Acide Paraaminosalicylique</b>	P.A.S	Comp. 500 mg	150 mg/kg
<b>Clafazimine</b>	LAMPRENE	Comp. 50 mg/kg	100 – 300 mg
<b>Cyclosérine</b>	DECYCLOSERINE SEROMYCIDE	Comp. 250 mg	15 – 20 mg/kg

### 2.3.3. Associations fixes d'antituberculeux :

Leur intérêt principal est d'éviter les situations de monothérapie, source majeure d'acquisition de résistance aux antituberculeux [47]. Leur seul inconvénient est de ne pas permettre l'adaptation individuelle de la posologie de chaque antituberculeux.

Ce sont :

**RIFATER** : 120 mg Rifampicine+50 mg Isoniazide+300 mg Pyrazinamide

**RIFINAH** : 300 mg Rifampicine+150 mg Isoniazide

**DIATEBENE** : 50 mg Thiocétazone+100 Isoniazide: 150 mg Thiocétazone  
+300 Isoniazide

### 2.3.4. Régimes antituberculeux :

Il n'existe pas de protocole thérapeutique universel. Les régimes de traitement diffèrent selon les pays, les habitudes, les coûts des soins [47]. Les régimes de 6 mois sont actuellement à la base du traitement de toutes les formes de tuberculose.

**Tableau III : Principaux régimes antituberculeux**

Indications	Première phase	Deuxième phase
<b>Régime standard de première intention</b>	Rifater 1 comp./12 kg/jour ± Ethambutol : 20 mg/kg/jour pendant 2 mois	Rifinah (RH) : 1 comp./30 kg/jour pendant 4 mois
<b>Régime classique de 6 mois (permettant une adaptation séparée de doses)</b>	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4 – 5 mg/kg/jour ± Ethambutol : 20 mg/kg/jour pendant 2 mois	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4 – 5 mg/kg/jour pendant 4 mois
<b>Régime de 9 mois à utiliser chez la femme enceinte</b>	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4 – 5 mg/kg/jour Pyrazinamide : 25 mg/kg/jour ± Ethambutol : 20 mg/kg/jour pendant 2 mois	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4 – 5 mg/kg/jour pendant 6 mois
<b>Régime à deuxième phase intermittente de 6 mois, permettant un contrôle direct visuel de la prise du traitement</b>	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 4 – 5 mg/kg/jour Pyrazinamide : 25 mg/kg/jour ± Ethambutol : 20 mg/kg/jour pendant 2 mois	Rifampicine : 10 mg/kg/jour Isoniazide : 15 mg/kg/ 3 fois/semaine Maximum : 900 mg : 3 fois/semaine pendant 4 mois

## **2.4. Conduite du traitement [47] :**

Elle tiendra compte :

- du bilan pré-thérapeutique, notamment quand il existe une contre indication à l'un des antituberculeux majeurs ;
- des interactions médicamenteuses possibles, surtout chez les patients qui prennent d'autres drogues, en particulier avec la Rifampicine ;
- du terrain :
  - . la femmes enceinte : la Streptomycine est contre indiquée, car sources de malformation surtout auditive. L'innocuité du Pyrazinamide n'a pas été démontrée
  - . le vieillard : il faudra adapter les posologies des antibiotiques en fonction des taux sériques
  - . l'insuffisant rénal : les posologies de l'Ethambutol et du Pyrazinamide doivent être adaptées à la clearance de la créatinine. Il faut une diminution de la dose de Streptomycine ou son arrêt complet
  - . l'association au VIH : on tiendra compte des interactions médicamenteuses sur ce terrain sensible, et surtout avec les antirétroviraux. Les antiprotéases sont contre indiquées.

## **2.5. Surveillance de la chimiothérapie [27, 47] :**

Elle passe par :

- le bilan pré thérapeutique : recherchant l'existence de tares viscérales pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux :
  - . un numération formule sanguine
  - . un dosage de l'urée et de la créatininémie
  - . un dosage de l'uricémie
  - . un dosage des transaminases
  - . un audiogramme
  - . une campimétrie
  - . une étude de la vision des couleurs

- la recherche des complications du traitement :
  - . les manifestations d'intolérance mineure : prurit, arthralgies
  - . les réactions graves, surtout les hépatites toxiques
- la surveillance de l'efficacité du traitement :

■ Cliniquement avec une :

- baisse de la température, en général en une dizaine de jours
- reprise de poids souvent rapide avec retour du poids initial en 3 mois
- diminution des symptômes respiratoires surtout la toux.

■ Radiologiquement avec une rétraction des images radiologiques

■ Bactériologiquement avec un contrôle bacilloscopique en cours et à la fin du traitement, associé à une culture. La persistance d'une bacilloscopie et/ou d'une culture positive au troisième mois doit faire rechercher une mauvaise observance du traitement, une erreur de prescription, une résistance du bacille aux antituberculeux :

- la surveillance de l'observance du traitement [16].

Le manque d'adhésion du malade est la première cause des échecs du traitement [6, 47]. Il est en partie responsable de l'émergence des souches bacillaires résistantes aux antituberculeux.

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

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

## **VII. TUBERCULOSE PULMONAIRE ET VIH**

### **1. Epidémiologie :**

Le VIH est le facteur le plus puissant d'augmentation du risque de tuberculose que l'on connaisse [41]. Un sujet infecté par le VIH a dix fois plus de risque de développer la tuberculose au cours de sa vie que celui qui n'en est pas atteint. La séroprévalence du VIH peut atteindre 70% chez des sujets atteints de tuberculose. En Afrique Sub-saharienne, un tiers ou plus des personnes infectées par le VIH sont susceptibles de développer la maladie [41]. L'accroissement de la morbidité tuberculeuse s'explique par [60] :

- la réactivation d'infections tuberculeuses anciennes chez les sujets infectés par le VIH ;
- de nouvelles infections à BK suivies d'évolution directe vers une tuberculose-maladie chez les sujets infectés par le VIH ;
- des cas supplémentaires d'infection et de maladie tuberculeuse dans la population générale, partir des malades tuberculeux infectés par le VIH.

### **2. Immunologie [60] :**

Les BK, chez les personnes doublement infectées par *Mycobacterium tuberculosis* et par le VIH, prolifèrent rapidement sans subir l'inhibition habituelle de l'immunité à médiation cellulaire, détruite par le VIH. Inversement, la tuberculose a un effet délétère sur l'infection à VIH, soit en accélérant la destruction des lymphocytes CD4+ ou en facilitant la libération de nouveaux virions à partir des macrophages infectés, ce qui aggrave l'immunodépression.

### **3. Diagnostic :**

#### **3.1. Sur le plan clinique :**

On note des signes généraux plus sévères (asthénie, amaigrissement, fièvre).

#### **3.2. Sur le plan radiologique :**

- les adénopathies sont plus fréquentes ;
- les images cavitaires et les opacités apicales sont rares ;

- le plus souvent, les anomalies sont frustrées, avec des opacités nodulaires, disséminées ou groupées, des infiltrats siégeant volontiers dans les zones déclives.

### **3.3. Réactions cutanées tuberculiques (RCT) :**

Elles sont négatives en raison de l'immunodépression.

### **3.4. Sur le plan bactériologique :**

Les recherches de bacilles tuberculeux sont richement positives. Les BK sont retrouvés dans 50% des cas par l'examen direct et dans quasi 100% des cas par la culture.

### **3.5. Sur le plan anatomo-pathologique :**

La biopsie de matériel tuberculeux ne retrouve pas le granulome tuberculeux avec nécrose caséeux, en raison de l'immunodépression.

## **4. Thérapeutique [41, 47] :**

Les principes thérapeutiques de la tuberculose restent identiques, même chez les sujets infectés par le VIH.

Cependant, lorsque ces malades présentent des effets secondaires, ceux-ci peuvent être plus graves, en particulier avec le Thiocétazone. Il faut renforcer les mesures de sécurité concernant les injections, la manipulation du sang, de ses dérivés et d'autres liquides corporels [36]. Il faut tenir compte des interactions entre les antituberculeux (en particulier la Rifampicine) et les antiviraux.

## **5. BCG et SIDA :**

La politique recommandée par l'OMS dépend de la prévalence de la tuberculose dans les pays. Dans ceux à forte prévalence, les avantages potentiels de la vaccination par le BCG l'emportent sur les inconvénients possibles.

## **VIII. LUTTE ANTITUBERCULEUSE**

L'OMS a établi un nouveau cadre stratégique et politique de lutte antituberculeuse. Cette stratégie et cette politique n'ont pas été modifiées face à l'épidémie de co-infection TB/VIH. Pour que la lutte contre la tuberculose réussisse, il est vital que le personnel soignant traite les sujets tuberculeux dans le cadre d'un Programme National de Lutte Antituberculeuse [41].

## **1. Objectifs :**

Il s'agit :

- de rompre la chaîne de transmission ;
- de réduire la morbidité et la mortalité ;
- d'éviter de créer des résistances aux médicaments.

## **2. Moyens :**

- engagement des Pouvoirs Publics sur un Programme National de Lutte Antituberculeuse ;
- mise en évidence des cas par examen microscopique des frottis pour les sujets susceptibles de présenter une tuberculose pulmonaire ;
- une chimiothérapie de courte durée pour les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs, sous surveillance directe pendant au moins la phase initiale du traitement [30, 41] ;
- approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les médicaments antituberculeux essentiels [41] ;
- diagnostic du traitement aussi près que possible du domicile du malade, donc décentralisé, accessible et bien organisé [36, 75] ;
- diagnostic et traitement utilisant les infrastructures sanitaires existantes et intégrant les tâches quotidiennes des Services de Santé Polyvalents [36] ;
- formation et supervision du personnel impliqué à tous les niveaux ;
- éducation sanitaire des populations et des malades, mettant à contribution les personnes ressources de la communauté [36, 76] ;
- protection des enfants par vaccination au BCG [41] ;
- réduction de la transmission du BK dans les lieux de soins [36].

# **Deuxième Partie :**

# **NOTRE TRAVAIL**

## **I. CADRE D'ETUDE**

L'étude s'est déroulée dans trois Centres investigateurs de Dakar :

- le Service de Médecine Interne de l'Hôpital Principal de Dakar ;
- la Clinique Ibrahima DIOP MAR du CHU de Fann ;
- la Clinique de Pneumologie du CHU de Fann.

## **II. CONTEXTE DE L'ETUDE**

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les étiologies des pneumopathies chez les VIH+ et VIH- à Dakar. A partir de cette étude, nous nous sommes intéressés aux cas de tuberculose à frottis négatifs, afin de déterminer les facteurs de risque de leur survenue.

## **III. MALADES ET METHODES**

### **1. Définition des cas :**

#### **1.1. Critère d'inclusion :**

Les patients qui avaient été inclus appartenaient aux deux sexes et devaient répondre aux critères suivants :

- être hospitalisé dans l'un des Services où se déroule l'étude ;
- être âgé de plus de quinze ans ;
- présenter au moins, un signe fonctionnel d'appel respiratoire supérieur à 2 semaines (toux, expectoration, hémoptysie, dyspnée, douleurs thoraciques) ou un signe général d'affection potentiellement respiratoire (fièvre, amaigrissement) ;
- présenter au moins, une anomalie radiographique pulmonaire : opacités, infiltrats réticulo-nodulaires, cavités, épanchement pleural, adénopathies médiastinales.

#### **1.2. Critères d'exclusion :**

Etaient exclus de cette étude :

- les patients ayant une pneumopathie aiguë infectieuse inférieure à 2 semaines, avec amélioration clinique et radiologique sous antibiothérapie non spécifique ;

- les patients ayant une insuffisance respiratoire ou cardiaque connue ;
- les patients ayant un déficit immunitaire autre que celui du à l'infection à VIH (traitement immunosuppresseur aux corticoïdes, cytotoxiques, etc...).

## **2. Méthodologie :**

Il s'agissait d'une étude prospective transversale, multicentrique, concernant les malades hospitalisés pour tuberculose pulmonaire, de Novembre 1995 à Novembre 1996, dans trois (3) Services de Santé : au Service de Médecine Interne de l'Hôpital Principal de Dakar, aux Cliniques des Maladies Infectieuses et de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire de Fann.

### **2.1. Bilans effectués :**

- un interrogatoire ;
- un examen clinique complet ;
- des examens complémentaires :
  - . l'hémogramme
  - . une sérologie rétrovirale
  - . une numération lymphocytaire (CD<sub>4</sub>-CD<sub>8</sub>)
  - . la recherche directe de BAAR dans l'expectoration trois jours suite
  - Après la culture sur milieu de Löwenstein-Jensen
  - . l'intradermoréaction utilisant 0.1 ml de tuberculine purifiée à 10 UI (Pasteur)
  - . une radiographie thorace (face).

### **2.2. Diagnostic :**

Le diagnostic concernant les tuberculoses pulmonaires a fait l'objet d'une double analyse par les médecins impliqués dans l'étude et par un expert étranger pneumologue aboutissant à un consensus final.

Le diagnostic était posé suivant deux critères :

- une bacilloscopie positive ;

- une amélioration clinique et radiologique sous traitement antituberculeux (Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol) chez les patients ayant des bacilloscopies négatives répétées (3), et après un traitement antibiotique non spécifique, d'au moins 10 jours, n'ayant apporté aucune amélioration clinique.

### **2.3. Recueil des données :**

Le recueil des données par observation clinique, prélèvements, traitement, suivi et évolution, était fait sur un cahier d'enquête comprenant plusieurs chapitres.

### **2.4 Saisie et analyse des données :**

Elle a été faite à l'aide du Logiciel EPI-INFO, Version 6.04 (OMS/CDC). Cette analyse comprend deux parties :

- la description épidémiologique ;
- l'étude analytique proprement dite.

Les tests statistiques utilisés étaient les suivants :

→ Le Khi-carré pour la comparaison de variables qualitatives. Lorsque les critères de validité du Khi-carré n'étaient pas respectés, il était effectué un test de Fisher exact uniquement pour les tableaux 2 x 2. Pour les tableaux ayant un degré de liberté supérieur à 1, un regroupement de variables était fait, permettant l'utilisation du test de Fisher exact.

→ Les tests de KRUSKALL-WALLIS (équivalent du Chi-carré) pour la comparaison de variable quantitative, par rapport à un variable de groupe.

Pour tous ces tests, le seuil de significativité (p) a été arrêté à  $p < 0.05$ .

### **2.5. Ethique et modalité de prise en charge :**

Un consentement oral éclairé a été demandé à tous les patients participant à cette étude. Les examens complémentaires de diagnostic et de suivi étaient gratuits, de même que le traitement (uniquement pour la tuberculose). Un conselling pré et post test de dépistage du VIH a été réalisé par les médecins traitants des sites d'investigation. La malade avait en charge son séjour hospitalier et les autres médicaments.

## IV. RESULTATS

### 1. Sur le plan épidémiologique :

Notre population d'étude est composée de 426 cas répartis en :

- 78 cas (18.3%) de tuberculose pulmonaire avec un examen microscopique direct des crachats, négatif pour la recherche de BAAR (TPM-);
- 348 cas (81.7%) de tuberculose pulmonaire avec un examen microscopique direct des crachats, positif pour la recherche de BAAR (TPM+).

#### 1.1. Sexe :

**Tableau IV : Statut de la TP en fonction du sexe**

Sexe	TPM+	TPM- n (%)	
Masculin	249 (71.5)	54 (69.2)	0.7
Féminin	99 (28.5)	24 (30.8)	
Sex-ratio	2.5	2.3	

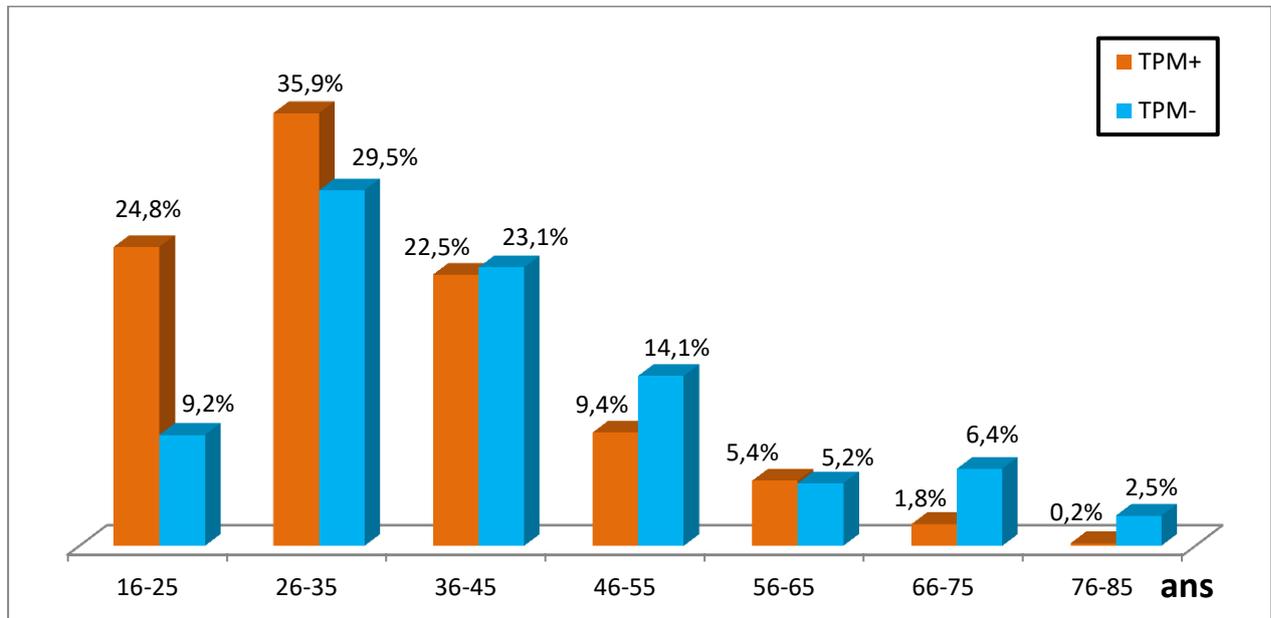
Il y'a plus d'hommes que de femmes avec un sex-ratio de 2.4. la différence entre les deux groupes n'est pas significative ( $p=0.7$ ).

#### 1.2. Âge :

**Tableau V : Statut de la TP en fonction de l'âge**

Statut	Effectif	Valeurs extrêmes (ans)	Moyenne + écart type (ans)	Médianes (ans)
TPM+	348	16 – 82	34 ± 12	32
TPM-	78	18 – 80	39 ± 16	36

Les TPM- étaient significativement plus âgés ( $p=0.02$ ).



**Figure : TP/Age**

Plus de la moitié avait un âge compris entre 26 et 45 ans.

**Tableau VI : TP/Age**

Age	TPM+ n (%)	TPM- n (%)	P	OR
Age < 45 ans	289 (83%)	56 (71.1%)	0.03	1.92
Age > 45 ans	59 (16.9)	22 (28.2)		
Total	348 (100)	78 (100)		

Plus des trois quarts des patients avaient moins de 45 ans. La bacilloscopie positive est 1.92 fois plus fréquente chez les sujets de moins de 45 ans et ce, de façon statistiquement significative (p=0.03).

### 1.3. Durée d'évolution de la maladie :

**Tableau VII : TP/Evolution maladie**

Statut	n	Valeurs extrêmes (jours)	Moyenne ± écart type (jours)	Médianes (Jours)
TPM+	348	88 – 718	135.7 (109.5)	102
TPM-	78	52 – 1055	132.5 (98.82)	78.4

P=0.03

La durée moyenne d'évolution de la maladie était supérieure à 4 mois, aussi bien pour les TPM+ que chez les TPM-. Le délai mis à consulter par les malades est extrêmement long.

#### 1.4. Séroprévalence rétrovirale :

**Tableau VIII : TP/Séroprévalence VIH**

Sérologie VIH	TPM+ n (%)	TPM- n (%)	Total n (%)	P
Positive	15 (4.3)	10 (12.8)	25 (5.9)	0.008
Négative	333 (95.7)	68 (87.2)	401 (94.1)	
<b>Total</b>	<b>348 (100)</b>	<b>78 (100)</b>	<b>426 (100)</b>	

Les TPM- étaient significativement plus porteurs du VIH que les TPM+. Les bacilloscopies positives sont significativement différentes chez les VIH- que chez les VIH+. Selon l'Odds-ratio, il y'a 3.26 fois plus de chance d'avoir une TPM+ chez les VIH- que chez les VIH+ avec  $p=0.01$  et un intervalle de confiance à 95% de 1.30 à 8.12.

**Tableau IX : VIH/TP**

Type VIH	TPM+ n (%)	TPM- n (%)
VIH-	333 (95.7)	68 (87.2)
VIH <sub>1</sub>	12 (3.4)	9 (11.5)
VIH <sub>2</sub>	3 (0.9)	0 (0)
VIH <sub>1</sub> + <sub>2</sub>	0 (0)	1 (1.3)
Total	348 (100)	78 (100)

## 2. Données cliniques :

### 2.1. Signes fonctionnels (SF) :

**Tableau X : TP/SF**

Signes fonctionnels	TPM+ n (%)	TPM- n (%)	P	OR	CI 0 95%
Toux	345 (99.1)	72 (92.3)	0.0001	9.58	2.5 – 9.5
Expectorations	289 (83.0)	53 (67.9)	0.002	2.31	1.7 – 4.18
Douleurs thoraciques	255 (73.2)	60 (76.2)	0.6	--	--
Dyspnée	153 (43.9)	33 (42.3)	0.8	--	--
Hémoptysie	95 (27.2)	23 (29.3)	0.8	--	--

Les TPM- présentaient significativement moins de toux et d'expectorations. Moins de la moitié des malades se plaignait de dyspnée et d'hémoptysie. La stratification de la toux et des expectorations par rapport au statut sérologique n'apporte pas d'informations supplémentaires, donc le VIH n'a pas un effet modificateur ou ne constitue pas un facteur de confusion.

## 2.2. Signes généraux (SG) :

### 2.2.1. Température :

**Tableau XI : TP/Température**

Statut	Effectif	Valeurs extrêmes (°C)	Moyenne ± écart type (°C)	Médianes (°C)
TPM+	348	36.0 – 40.0	37.8 (± 0.8)	37.8
TPM-	78	36.1 – 40.1	37.8 (1.0)	37.6

La température moyenne est de 37.8°C avec des extrêmes de 36° à 40°C.

### 2.2.2. Body-Mass-Index (BMI) :

Il permet d'apprécier l'état nutritionnel des patients. Il correspond au rapport du poids en kilogramme sur la taille en mètre carré.

**Tableau XII : TP/BMI**

Statut	Effectif	Valeurs extrêmes (kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne + écart type (kg/m <sup>2</sup> )	Médianes (kg/m <sup>2</sup> )
TPM+	348	11.42 – 23.88	16.6 – 2.26	16.46
TPM-	78	11.23 – 27.46	17.49 – 3.00	17.50

Kruskall-Wallis (équivalent du Khi-carré) = 574.95

Degré de liberté = 1 ; p = 0.0165.

Les TPM- ont un BMI significativement plus élevé que les TPM+ (p ≤ 0.02).

## 2.3. Signes physiques (SP) :

### 2.3.1. Signes physiques pulmonaires :

**Tableau XIII : Comparaison en fonction des signes pulmonaires**

Signes physiques pulmonaires	TPM+ (%) n=348	TPM- (%) (n=78)	P	OR
Syndrome de condensation pulmonaire complet	213 (61.2)	36 (46.1)	0.02	1.84
Râles crépitants isolés	149 (42.8)	34 (43.5)	0.9	--
Epanchement pleural liquidien	14 (3.7)	10 (12.8)	0.003	0.26

Les 2/3 environ (61.2%) des patients TPM+ avaient présenté un syndrome de condensation pulmonaire complet, contre moins de la moitié des TPM- (46.1%). La différence entre les deux groupes était significative avec  $p = 0.02$ . En stratifiant selon le statut sérologique, il y'a plus de syndrome de condensation pulmonaire complet parmi les VIH+/BAAR+ que chez les VIH+/BAAR- avec un Khi-carré = 4.56 et  $p = 0.03$ . Par contre, il y'a statistiquement plus de syndrome d'épanchement pleural liquidien parmi les TPM- ( $p = 0.003$ ).

### 2.3.2. Autres signes physiques

**Tableau XIV : TP/Autres signes physiques**

Autres signes physiques	TPM+ n = (%)	TPM- n = (%)	P	OR
Diarrhée	21 (6.0)	3 (3.8)	0.62	--
Candidose	14 (4.0)	7 (8.9)	0.12	--
Splénomégalie	7 (0.008)	4 (5.1)	0.2	--
Hépatomégalie	1 (0.002)	2 (2.5)	0.4	--
Herpès génital	1 (0.002)	0 (0.0)	0.4	--
Zona	0 (0.0)	2 (2.5)	0.03	0.00

Les signes physiques en faveur d'une immunodépression avaient été retrouvés chez moins de 10% des patients. Les effectifs étant faibles, leur stratification n'a pu être déterminante dans la discrimination des risques étudiés, sauf pour le zona ( $p = 0.03$ ).

### 3. Données radiologiques (SR) :

**Tableau XV : TP/SR**

Signes radiologiques	TPM+ n = (%)	TPM- n = (%)	P	OR
Infiltrat parenchymateux	326 (93.6)	65 (83.3)	NS	2.73
Cavités	265 (76.1)	39 (50)	0.000	3.19
Condensation	254 (72.9)	53 (67.9)	NS	--
Epanchement pleural liquidien	35 (10.0)	16 (20.5)	0.02	0.43
Adénopathies	0	0	0.8	--

Les patients TPM+ présentaient significativement plus d'image cavitaire, alors que pour les TPM-, l'épanchement pleural liquidien est plus significativement présent. Après stratification selon le statut sérologique, les différences significatives existent essentiellement pour le groupe VIH-.

#### 4. Données biologiques :

##### 4.1. Vitesse de sédimentation (VS)

**Tableau XVI : TP/VS (1<sup>ère</sup> heure)**

Statut	Effectif (n)	Valeurs extrêmes (mm)	Moyenne (écart-type) (mm)	Médiane (mm)
TPM+	348	8 – 151	90 ( $\pm$ 26)	90
TPM-	78	20 - 165	93 ( $\pm$ 32)	100

P = 0.2

La vitesse de sédimentation est très augmentée à la première heure dans les deux groupes, sans différence significative (p = 0.2).

##### 4.2. Taux d'hémoglobine (Hb) :

**Tableau XVII : TP/Hb**

Statut	Effectif (n)	Valeurs extrêmes (g/dl)	Moyenne (écart-type) (g/dl)	Médiane (g/dl)
TPM+	348	5 – 15	9.3 $\pm$ 2.5	9
TPM-	78	5 – 16.5	8.9 $\pm$ 3.0	9

P = 0.07

Le taux moyen de l'hémoglobine était à peu près de 9 g/dl dans les deux groupes, sans différence significative.

##### 4.3. Formule blanche (FB) :

**Tableau XVIII : TP/FB**

Statut	TPM+ Moyenne $\pm$ Ecart type (n/mm <sup>3</sup> )	TPM- Moyenne $\pm$ Ecart type (n/mm <sup>3</sup> )	P
Leucocytes totaux	12 358 $\pm$ 5455	12 248 $\pm$ 5821	0.5
Polynucléaires neutrophiles	10 318 $\pm$ 6237	10 015 $\pm$ 5693	0.5
Lymphocytes totaux	1890 $\pm$ 776	1885 $\pm$ 822	0.9

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles était retrouvée dans les deux groupes sans différence significative ( $p > 0.05$ ). Il en était de même pour les lymphocytes totaux.

#### 4.4. Formule lymphocytaire (FL) :

**Tableau XIX : TP/FL**

Statut	TPM+ Moyenne $\pm$ Ecart type ( $n/mm^3$ )	TPM- Moyenne $\pm$ Ecart type ( $n/mm^3$ )	P
CD4	590 $\pm$ 331	573 $\pm$ 334	0.5
CD8	428 $\pm$ 304	501 $\pm$ 417	0.4
CD4/CD8	1.0 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 1.1	0.5

Les taux de CD4 et CD8 et le rapport CD4/CD8 sont en moyenne normaux. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations ( $p > 0.05$ ). La stratification selon le statut sérologique montrait que le VIH n'était pas un facteur discriminant.

#### 4.5. Intradermoréaction à la tuberculine (IDRT) :

**Tableau XX : TP/IDR : Quantité**

Statut	Effectif	Valeurs extrêmes (mm)	Moyenne (écart type) (mm)	Médiane (mm)
TPM+	348	0 – 40	13 ( $\pm$ 4)	14
TPM-	78	2 – 22	12 ( $\pm$ 5)	13

P = 0.1

**Tableau XXI : TP/IDR : Qualité**

IDR	TPM+ n (%)	TPM- n (%)	P	OR	CI à 95%
Négative	19 (5.5)	12 (15.4)	0.02	0.32	0.14 – 0.74
Positive	329 (94.5)	66 (84.6)			
Total	348 (100)	78 (100)			

En considérant que l’IDR n’est positive que quand elle est supérieure ou égale à 8 mm, les TPM- avaient significativement plus tendance à avoir une IDR négative. La stratification selon le statut sérologique montrait que le VIH n’était pas un facteur de confusion.

#### **4.6. Culture des crachats :**

Elle n’a pu être réalisée que chez 159 patients.

**Tableau XXII : TP/Culture des crachats**

<b>Culture des crachats</b>	<b>TPM+ n (%)</b>	<b>TPM- n (%)</b>	<b>P</b>
Positive	131 (96.3%)	15 (65.2)	0.00
Négative	5 (3.7%)	8 (34.8)	
Total	136 (100)	23 (100)	

La culture des crachats était négative chez 35% des TPM-, contre seulement 4% parmi les TPM+. La différence entre les deux groupes était significative ( $p = 0.00$ ).

# **COMMENTAIRES**

## **1. Sur le plan épidémiologique :**

Notre étude avait inclus 426 cas de tuberculose pulmonaire, dont 81.7% (n=348) de TPM+ et 18.3% (n=78) de TPM-. On retrouve sensiblement les mêmes proportions au niveau national, le pourcentage de TPM- subissant une discrète augmentation variant de 17.4% en 1996, 20.8% en 1998 et à 22.1% en 2000 [72].

Notre pourcentage de TPM- était supérieur à celui retrouvé par OUEDRAOGO [66] entre 1991 à 1995 à Ouagadougou. En effet, dans une série de 2.005 cas de tuberculose, il dénombrait environ 7% de TPM-. Par contre, il était inférieur aux chiffres de MBOUSSA [59] au Congo, qui attestait de 31.4 de TPM- sur 2.344 cas de tuberculose pulmonaire recensés en 199... et 1995.

Ces pourcentages élevés de cas de TPM- seraient en partie, en rapport avec les limites de la sensibilité de l'examen microscopique direct des expectorations à la recherche de bacilles et avec l'entraînement du Technicien de Laboratoire. Pour cette raison, une certaine proportion de cas de tuberculose pulmonaire ne pourra être identifiée après coloration au Ziehl-Nielsen.

On note l'absence, dans la plupart des pays en développement, de laboratoire de culture, sauf dans certaines grandes capitales universitaires [3]. A Shimshal Valley, un village du nord du Pakistan, la prévalence des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs était de 554/100.000 habitants et ceux à frottis négatifs étaient 3.5 fois supérieurs, soit 1.949/1.000.000 habitants, ceci après examen d'un seul prélèvement de crachat [4].

### **1.1. Répartition selon le sexe :**

Le sex-ratio, dans cette étude est globalement de 2.4 en faveur des hommes ; de 2.5 à 2.2 respectivement pour les TPM+ et les TPM-. Il était également de 2.4 pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs au Sénégal en 1997 [71], de 2.7 pour OUEDRAOGO [66]. Cette prédominance masculine est classiquement décrite dans la littérature [2, 42].

## **1.2. Répartition selon l'âge :**

Selon AIT KHALED [2], dans les pays en développement, la tuberculose dans sa forme contagieuse affecte avec prédilection, l'adulte jeune en pleine activité socio-économique, ce qui entraîne un maximum de répercussions négatives. En effet, dans notre étude, plus de 70% des patients, aussi bien TPM+ que TPM- ont moins de 45 ans et la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 26 et 45 ans. Pour OUEDRAOGO [66], 57.5% des patients avaient un âge compris entre 25 et 44 ans. Ceci a été également constaté par HOUNGBE [66] à Cotonou avec 60% des patients qui ont moins de 40 ans.

Par contre, dans les pays industrialisés, la tranche d'âge la plus touchée est supérieure à 50 ans. Selon l'OMS [41], dans les pays où le taux de déclaration est inférieur à 20 pour 100.000 habitants, la prévalence est plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

## **1.3. Durée d'évolution de la maladie :**

Dans notre étude, elle est en moyenne de 4 mois, légèrement plus élevée pour les TPM+ que chez les TPM- ( $p=0.03$ ). Elle correspond au délai entre l'apparition des premiers signes probables et le diagnostic.

LAWN [52] retrouve des chiffres comme les nôtres, cependant, STEEN [87] signale un délai légèrement inférieur de 3 mois. Ces délais élevés seraient surtout en rapport avec un retard à la consultation, un diagnostic clinique insuffisant et un manque d'IEC.

## **1.4. Séroprévalence rétrovirale :**

La co-infection VIH/Tuberculose retrouvée dans notre série et dans celle de CAMARA [12] était identique, de l'ordre de 5.9%. Ce taux est légèrement supérieur aux 4% de MANGA [57] sur une série plus limitée, mais inférieur aux 9.9% de KUABAN à Yaoundé au Cameroun [51], aux 10.2% de SARR [80] et aux 16% de SOURANGH [86] au Sénégal.

Le Sénégal et le Cameroun aurait une séroprévalence VIH similaire dans la population générale avec respectivement 2% et 2.2% en 1990 [25]. Ces taux sont faibles par rapport à d'autres villes d'Afrique Sub-saharienne, telles qu'Abidjan en Côte-d'Ivoire (9%) et Kampala en Ouganda (17%). L'association

VIH/Tuberculose y était respectivement de 40% et 66% [25, 31]. Par contre, pour IDIGBE [44] à Lagos au Nigéria, la séroprévalence VIH était plus faible chez les TPM- (0.9%).

## **2. Signes cliniques :**

### **2.1. Signes fonctionnels :**

Tous les signes fonctionnels d'appel pulmonaire peuvent être retrouvés. Au premier plan se trouve la toux. En effet, selon l'OMS, 90% des sujets atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positifs contractent une toux chronique (> à 3 semaines) peu après le début de la maladie [41]. Nous retrouvons également 97.8% de toux, de même que SOURANG (90%) [86], MANGA (94%) [57] et STEEN (93%) [87]. L'expectoration est satellite dans notre série dans 80% des cas et dans celle de MANGA (88%) [57], mais de 56% seulement pour STEEN [87].

Les différences observées pour les autres signes fonctionnels dépendaient des modes de recrutement. Par contre, pour l'OMS [41], la toux et l'hémoptysie sont moins courantes chez les patients séropositifs que chez les séronégatifs pour le VIH.

### **2.2. Signes généraux :**

La fièvre et la perte de poids sont fréquemment retrouvées [41, 54, 57, 86]. L'état nutritionnel des patients a été apprécié par la détermination du Body-Mass-Index (BMI) qui correspond au rapport du poids (en kg) sur la taille au carré (en m<sup>2</sup>). Les TPM- ont une BMI significativement plus élevé que chez les TPM+ avec (p=0.0165).

### **2.3. Signes physiques :**

Le syndrome de condensation pulmonaire est significativement plus retrouvé chez les TPM+. En stratifiant par rapport au statut sérologique, il y'a plus de condensation pulmonaire chez les VIH+/TPM+ que les VIH+/TPM- (p=0.03). Ce qu'avaient déjà démontré CAMARA [12], SARR [80] et SY [89].

Cependant, les signes physiques ne sont pas spécifiques et n'aident pas à distinguer les tuberculoses pulmonaires des autres affections pulmonaires [41].

### **3. Signes radiologiques :**

Les images décrites sont typiques chez les tuberculeux. Parmi les TPM+, on dénombrait l'infiltrat parenchymateux (93.6%), les cavernes (76.1%) et des images de condensation pulmonaire [72.9%). Ces signes sont de moindre importance chez les TPM- avec des cavernes retrouvées seulement dans 50% des cas. NIANG [61], retrouvait 92.9% cas de caverne, 69% d'infiltration réticulo-nodulaire, 44.9% de pneumonie lobaire et 4.3% de segmentite. Des signes d'atteinte pleurale (épanchement liquidien ou séquelles) avaient été retrouvés dans 30.4% des cas.

MANGA [57], décrit 65% des cas de caverne. Par contre, SOURANG [86] retrouve 45% de caverne, 42% de nodules et 40% d'infiltrats. Ce sont des images typiquement décrites chez les tuberculeux [12, 41, 79, 82].

Nous retrouvons plus de cavernes chez les TPM+, par contre, les TPM- présentaient statistiquement plus d'atteintes pleurales sous la forme d'un épanchement liquidien, surtout chez les VIH- ( $p=0.02$ ). Les TP/VIH+ présentent plus couramment, des aspects radiologiques atypiques (infiltrats interstitiels surtout au niveau des bases pulmonaires, absence de cavitation, ou l'existence d'une radiographie normale) [89].

JOHNSON [45] en Ouganda, décrivait une plus grande fréquence de signes radiologiques atypiques chez les patients séropositifs pour le VIH, avec une faible réactivité des tests cutanés tuberculiques.

Les manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez les VIH+ seraient corrélées au degré de l'immunodépression et en rapport avec le stade de l'infection à VIH [46, 48].

### **4. Données biologiques :**

Au cours de la tuberculose pulmonaire, une anémie surtout normocytaire a été décrite [13]. Dans notre travail, la numération formule sanguine retrouvait un taux d'hémoglobine de 9 g/dl, aussi bien pour les TPM+ que les TPM-, sans que le statut sérologique au VIH soit un facteur modificateur.

CISSOKHO [21], retrouve un taux d'hémoglobine significativement plus bas chez les TP/VIH- que chez les TP/VIH+ ( $p=0.000$ ). Par contre, nos chiffres sont inférieurs à ceux de JOHNSON [45] qui trouve un taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl chez ses patients.

Le nombre total de leucocytes, des polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes ne montrent pas de différences significatives selon le statut des TPM. Nous retrouvons une légère hyperleucocytose, contrairement à la neutropénie décrite par BEUZIT [8] et CALENDIA [11], CASTELLA [13], STREET [88]. Par contre, CISSOKHO [21] décrit une différence significative du taux de leucocytes totaux et de lymphocytes en fonction du statut sérologique. Ces deux données sont en moyenne plus élevées chez les TB/VIH- ( $p < 0.01$ ). Il en est de même pour JOHNSON [45].

Une vitesse de sédimentation augmentée à la première heure est classiquement décrite. Nous la retrouvons aussi bien chez les TPM+ que pour les TPM-, la différence n'étant pas significative.

La numération lymphocytaire ne montre pas de différence significative selon la positivité ou non de la bacilloscopie et du statut sérologique pour le VIH. Les CD4, les CD8 et le rapport CD4/CD8 sont en moyenne dans les limites de la normale. Ils sont respectivement de 590, 428 et 1 chez les TPM+ ; de 573, 501 et 1.5 chez les TPM-. La sérologie rétrovirale n'avait pas été un facteur discriminant dans notre travail.

Dans plusieurs études, les taux moyens de CD4 sont à rapporter au statut VIH. ACKAH [1], retrouvait une moyenne de 257 CD4+/mm<sup>3</sup> chez les patients VIH+.

Sur une série de patients tuberculeux hospitalisés, en Afrique du Sud, le taux moyen de CD4 était de 230/mm<sup>3</sup> chez les VIH+ et 630/mm<sup>3</sup> chez les VIH- [58]. Par contre, à San Francisco, le taux des CD4 était plus élevé qu'en Afrique du Sud : CD4 = 326/mm<sup>3</sup> pour les TB/VIH+ et CD4 = 928/mm<sup>3</sup> pour les TB/VIH- [58].

Le diamètre moyen de l'IDR à la tuberculine 10 UI est sensiblement égal pour nos deux populations, sans influence du statut sérologique pour le VIH

avec un diamètre de  $13 \pm 4$  mm chez les TPM+, et de  $12 \pm 5$  mm chez les TPM-. Les TPM- avaient une plus grande chance de présenter des IDR négatives (15.4%) et le statut sérologique ne constitue pas un facteur de confusion. THADEPALLI [90], avait retrouvé également une IDR négative chez 40% de ses 35 patients TPM-.-

La culture des crachats n'a pu être réalisée que chez 159 malades, dont 136 TPM+ et 23 TPM-. Elle est revenue positive dans 65.2% des cas initialement BAAR- et dans 96.3% des cas initialement BAAR+.

VAN DEUN [92] incrimine les grandes différences dans les méthodes utilisées pour la culture. NORREGARD [62], à Copenhague au Danemark (pays à faible incidence pour la tuberculose) avait rapporté 72 patients tuberculeux à bacilloscopie négative. Parmi ces 72 cas, 22 (30.6%) avaient une culture initialement positive et avaient été traités. Pour les 50 restants, à culture négative, 22 avaient reçu un traitement antituberculeux et 28 étaient restés sans traitement. Chez 8 (28.6%) des 28 non traités, la culture était revenue positive pour le BK. Et aucune culture n'a été positive dans les 5 ans qui avaient suivis pour les 44 malades traités. D'où la nécessité de traiter tout malade présentant des signes cliniques et radiologiques évoquant une tuberculose pulmonaire avec une bacilloscopie négative.

Pour COWIE [23], en Afrique du Sud, 88% des 452 patients à frottis et culture négatifs pour le BK, ont développé une tuberculose bactériologiquement confirmée durant une période de suivi de 65 mois.

Ces éléments nous permettent d'affirmer que les TPM- peuvent avoir un potentiel contaminant certain, BEHR [7] partage cet avis.

En effet, dans leur série, les TPM- à culture positive avaient été responsables d'environ 17% des cas dans la transmission de la tuberculose.

## **5. Facteurs de risque des TPM- :**

L'un des objectifs de notre travail était de déterminer les facteurs de risque de survenue d'une tuberculose pulmonaire à BAAR négatifs. Après une analyse univariée comparant les données épidémiologiques, cliniques,

radiologiques et biologiques des TPM+ et des TPM-, nous avons listé ces facteurs comme indiqués dans le tableau ci-après :

**Tableau XXIII : Ces facteurs de risque seraient :**

<b>Facteurs</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>
Age > 45 ans	0.03	1.92
Sérologie VIH+	0.0128	3.26
Absence d'expectoration	0.002	2.31
Absence de toux	0.0001	9.58
Absence de cavernes à la radiologie	0.0000	3.19

SAMB [78] retrouvait à peu près les mêmes facteurs de risque après des analyses univariée et multivariée. La séropositivité pour le VIH serait un facteur déterminant dans la fréquence des cas de TPM-. Nous arrivons aux mêmes conclusions qu'ELLIOTT [29] et SMITH [83].

# **RECOMMENDATIONS**

Devant la fréquence non négligeable des cas de TPM- et leur potentiel contaminant, nous proposons les recommandations suivantes pour améliorer le diagnostic et permettre un traitement précoce. Il s'agit pour les populations, surtout dans les pays en développement :

→ de disposer de centres de dépistage bien équipés, peu coûteux et proches de leur zone d'habitation ;

→ de bénéficier d'une bonne IEC ;

→ de bénéficier d'un traitement gratuit, bien conduit, bien surveillé et mené à terme, gage de l'arrêt de la contagion.

# CONCLUSION

De Novembre 1995 à Novembre 1996, 426 malades présentant une tuberculose pulmonaire, avaient été recrutés. Ils provenaient des Services de Médecine Interne de l'Hôpital Principal de Dakar et des Services des Maladies Infectieuses et de Pneumophtisiologie du CHU de Fann.

Après consentement verbal, ces patients avaient bénéficié ;

- d'un interrogatoire et d'un examen clinique complet ;
- d'une radiographie du thorax de face ;
- d'une intradermoréaction à la tuberculine ;
- d'un examen direct et d'une culture des crachats pour la recherche du bacille tuberculeux ;
- d'une sérologie rétrovirale et d'une numération lymphocytaire.

Les objectifs de ce travail étaient :

- de comparer les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques entre les tuberculoses pulmonaires à bacilloscopie positive (TPM+) et les tuberculoses pulmonaires à bacilloscopie négative (TPM-) ;
- de déterminer les facteurs de risque de survenue d'une tuberculose à bacilloscopie négative.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire était posé devant une bacilloscopie positive et chez des malades avec des bacilloscopies négatives ayant bien évolué cliniquement et radiologiquement sous antibiothérapie tuberculeuse.

La gestion et l'exploitation des résultats ont été faites sur EPI-INFO, Version 6.04 (OMS/CDC).

Notre population d'étude comprenait 348 cas (81.7%) de TPM+ et 78 cas (18.3%) de TPM-. Le sex-ratio était de 2.4 (2.5 pour les TPM+ et 2.2 pour les TPM-) en faveur des hommes. La tranche d'âge la plus atteinte est celle comprise entre 26 et 45 ans avec 58.4% pour les TPM+ et 52.6% pour les TPM-. L'âge moyen était de  $34 \pm 12$  ans (extrêmes de 16 et 82 ans) chez les TPM+ et de  $39 \pm 16$  ans pour les TPM- (extrêmes de 18 et 80 ans).

La séroprévalence rétrovirale est de 4.3% pour les TPM+ et de 5.9% chez les TPM- avec une différence statistiquement significative ( $p=0.0128$ ).

Sur le plan clinique, la toux, l'expectoration et un syndrome de condensation pulmonaire étaient significativement plus retrouvés chez les TPM. L'état nutritionnel semblait statistiquement meilleur chez les TPM- ( $p=0.01$ ). La radiographie du thorax de face retrouvait plus de cavernes chez les TPM+ ( $p=0.000$ ), alors que les TPM- présentaient plus de cas d'épanchement pleural liquidien ( $p=0.02$ ).

L'hémogramme retrouvait pour les deux types de populations, une anémie à 9 g/dl d'hémoglobine, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une vitesse de sédimentation augmentée à la première heure.

Les taux de CD4, de CD8 et le rapport CD4/CD8 étaient en moyenne dans les limites de la normale dans les deux populations. Une IDR négative a été retrouvée de façon statistiquement plus significative chez les TPM- avec  $p=0.004$ .

La culture des crachats pour les TPM- est revenue positive chez 15 patients sur 23 (soit 65.2%).

Au vue des ces résultats, les facteurs de risque identifiés pour la survenue d'une TPM- seraient :

- l'âge > 45 ans ;
- la sérologie VIH positive ;
- l'absence d'expectoration ;
- l'absence de toux ;
- l'absence de cavernes à la radiographie du thorax.

Cependant, devant les résultats de la culture, il est prouvé que les TPM- ont un pouvoir contaminant certain.

Nous recommandons donc, afin de permettre un meilleur diagnostic des tuberculoses pulmonaires, une amélioration des techniques de prélèvement et d'identification des mycobactéries tuberculeuses et un traitement énergique précoce.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. ACKAH A.N, COULIBALY D., DYBOU M. et Al.**

Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte-d'Ivoire.

*Lancet*,1995;345:306-610.

**2. AIT KHALED N., ENARSON D.**

Tuberculose pulmonaire : Manuel pour les étudiants en médecine.

*WHO/CDS/TB*,1999;272 :101-107.

**3. AI KHALED N., ENARSON D., BILLO N.**

Épidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux.

*Rev.Mal.Respir*,1997 ;14 :5S8-5S18.

**4. ALVI A.R., HUSSAIN S.F., SHAN M.A., KHALIDA M., SHAMSUDIN M.**

Prevalence of pulmonary tuberculosis on the roof the world intern.

*J.Tuberc.Lung.Dis*,1998;2(11):909-913.

**5. AUREGAN G.**

Indicateurs épidémiologiques de la tuberculose. Colloque international : « la tuberculose à l'heure du SIDA » dans les pays en développement.

*Dakar-Sénégal*,6-15-Mai1996.

**6. BA. O, DIA M., NDIAYE M., CISSOKHO S., NDIR M., KANDJI M., BADIANE M., DIATTA A., DIEDHIOU A., HANE A.A.**

Reprise évolutive de la tuberculose pulmonaire : Facteurs d'abandon du traitement antituberculeux au Service de Pneumophtisiologie du CHU de Fann (Dakar). A propos de 100 cas.

*Rev.TBetVIH*,1997 ;9-10 :11-14.

**7. BEHR M.A., WARREN S.A., SALAMON H., HOPEWELL P.C., PONCE DE LEON A., DELAY C.C., SMALL.P.A.**

Transmission of mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative ofr acid fast bacilli.

*Lancet*,1999,353(9151):444-449.

**8. BEUZIT Y., BOURGAREL J., NGOUONIMBA J.**

Peripheral and bone marrow hematological modifications in infection by the human immunodeficiency virus (HIV) in Central Africa. Diagnosis and prognostic significance.

*Med.Trop.*,1992;52(2):193-199.

**9. BLOOM B.R., MURRAY C.J.**

Tuberculosis : Commentary on a reemergent killer.

*Science*,1992;257:1055-1064.

**10. BULLA A.**

Revue de la mortalité et de la morbidité par tuberculose d'après les années officiellement rapportées dans le monde (1967 – 1971 – 1977).

*Bull.Int.Union.Tuberc.*,1981 :122-128.

**11. CALEND A V., CHERMAN J.C.**

The effect of HIV on hematopoiesis (review).

*Eur.J.Haematol.*,1992;48(4):181-186.

**12. CAMARA T.**

Tuberculose et VIH : Aspects épidémiologiques, radiologiques et bio immunologique. Etude prospective à la Clinique de Pneumophtisiologie du CHU de Fann.

*ThèseMéd.Dakar*,1993,N°18.

**13. CASTELLA A., CROXSON T.S., MILWAN D. et Al.**

The bone marrow in AIDS : A histologic, hematologic and microbiological study.

*Am.J.Clin.Path*,1985;84:425.

**14. CAUTHEN G.M., PIO A., TENDAN M.G.**

Annual risk of tuberculosis infection.

WHO/TB, Geneva,1980;88-115.

**15. CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC)**

Tuberculosis, final data, United-States.

*Morbidityandmortalityweeklyreport*,1988;36:817-820.

**16. CHAULET P.**

L'observance de la chimiothérapie de la tuberculose. Responsabilité du Ministère de la Santé et du Médecin.

*Bull.UICTMR*,1990-1991 ;66:35-3717.

**17. CHAULET P., ZIDOUNI N.**

Le traitement curatif de la tuberculose dans le monde.

*Rev.Pneumol.Clin.*,1994 ;50:247-255.

**18. CHRETIEN J., MARSAC J.**

Effets pathogènes du bacille de Koch.

*Pneumologie*,EditionMasson,3<sup>ème</sup> Edition,1990:394-397

**19. CHRETIEN J., MARSAC J.**

Tuberculose pulmonaire de l'adulte

*Pneumologie*,EditionMasson,3<sup>ème</sup> Edition,1990 :414-420.

**20. CHRETIEN J., MARSAC J.**

Traitement de la tuberculose

*Pneumologie*,EditionMasson,3<sup>ème</sup> Edition,1990 :420-427.

**21. CISSOKHO S.**

Contribution à l'étude du profil biologique des tuberculeux séropositifs (constantes hématologiques et immunologiques).

*ThèseMéd.,Dakar*,1995,N°10.

**22. COMMUNIQUE PASTEUR-MERIEUX (extraits)**

La tuberculose : Situation d'urgence mondiale.

*Rev.SIDA* alerte,1997 ;4:64-65.

**23. COWIE R.L., LANGTON M.E., ESCREET B.C.**

Diagnosis of sputum smear and sputum culture negative pulmonary tuberculosis.

*S.Afri.Med.J.*,1995;68(12):878.

**24. DALEY C.L., SMALL P.M., SCHEETER G.F., et Al.**

An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the HIV. An analysis using restriction fragment length polymorphisms.

*N.Engl.J.Med.*,1992;326:231-235.

**25. DE COCK K.M., GNAORE E., ADJORLO G. et Al.**

Risk of tuberculosis in patients with HIV<sub>1</sub> and HIV<sub>2</sub> infections in Abidjan, Ivory-Coast.

*Bull.Med.J.*,1991;302:496-499.

**26. DOLLIN P.J., RAVIGLIONE M.C., KOCHI A.**

Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000.

*Bull.WHO*,1994;72(2):213-220.

**27. DUROUX P.**

Surveillance et accidents de la chimiothérapie antituberculeuse.

*Rev.Prat.*,1979;29(33) :2681-2690.

**28. EDITORIAL**

Tuberculosis in corticosteroid-treatment asthmatics.

*Br.Med.J.*,1976;2:266-267.

**29. ELLIOT A.M., HAYES R.J., HALWIINDI B. et Al.**

The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis : a community study in Zambia.

*AIDS*,1993;7:981-987.

**30. ENARSON D.A.**

Principes des programmes contre la tuberculose réalisés en collaboration avec l'UICITMR

*Bull.UICITMR*,1991 ;66:221-216.

**31. ERIKI P.P., OKWERA A., AISU T. et Al.**

The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda.

*Am.Rev.Respir.Dis.*,1991;143:185-187.

**32. FERNANDEZ R.A., ARAZO G.P., AGUIRRE E.I.M., ARRIBAS L.J.L.**

Tuberculosis pulmonary : Diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos par el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

*Am.Med.Intern.*,1993;10(8):381-385.

**33. FLAMENT-SAILLOUR M., PERONNE C.**

Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse et réaction cutanée tuberculique.  
*Rev.Mal.Respir.*,1957 ;46:696-705.

**34. FRUCHT H., KUNKEL P., SPIRO H.M.**

Pulmonary tuberculosis following gastric resection.  
*Ann.Inter.Med.*,1957;46:696-705.

**35. GARCIA-GARCIA M.L., VALDESPINO-GOMEZ J.L., GARCIA-SANCHO M.C.,  
SALCEDO-ALVAREZ R.A., ZACHARIAS F., SEPULVEDA-AMOR J.**

Epidemiology of AIDS and tuberculosis.  
*Bull.Pan.Am.HealthOrgan.*,1995;29(1):37-58.

**36. GENTILLINI M.**

Tuberculose.  
*InMédecineTropicaleFlammarion.Médecine-Science,France*,1993;304-323.

**37. GROSSET J.**

Les principes bactériologiques des traitements de la tuberculose : La chimiothérapie antituberculeuse.  
*Rev.Prat.*,1979;29(33):2645-2650.

**38. GROSSET J., BOISVERT H., TRUFFOT-PERNOT C.**

Mycobacterius : Leminor L., Veron M.E.P.  
*InBacteriologieMedicale,Paris,Ed.Flammarion*,1990;965-967.

**39. GRZYBOWSKI S., BARNETT G.D., STYLBO K.**

Sujets en contact avec des cas de tuberculose pulmonaire active. URST.  
*RapportN°3,Bull.UICTMR*,1975;50(1) :87-104.

**40. GUELAR A., GATEI J.M., VERDEJO J. et Al.**

A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV infected patients.  
*AIDS*,1993;7:1345-1349.

**41. HARRIES A., MAHER D. et Al.**

Tuberculose et VIH : Manuel clinique.  
*WHO/TB,Genève*,1996.

**42. HOUNGBE P.**

Tuberculose pulmonaire baccillifère à Cotonou : A propos de 1256 cas observés au Centre National Hospitalier de Pneumophtisiologie de Cotonou.  
*TBetVIH*,1995;5:17-18.

**43. HUCHON G.**

Infection tuberculeuse et tuberculose pulmonaire de l'adulte.  
*Rev.Mal.Respir.*,1997;14:5S49-5S59.

**44. IDIGBE E.O., NASIDI A., ANYIWO C.E., ONUBOGU C., ALABI S., OKOYE R., UGWU O., JOHN E.K.**

Prevalence of immunodeficiency virus (HIV) antibodies in tuberculosis.  
*J.Trop.Med.Hyg.*,1994;97(2):91-97.

**45. JOHNSON J.L. et Coll.**

Impact of human immunodeficiency virus type 1 infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Ouganda.  
*Int.J.Tuber.Lung.Dis.*,1997;2(5):397-404.

**46. JONES B.E., YOUNG S.M.M., ANTONISKIS D., DAVIDSON P.T., KRAMER F., BARNES P.F.**

Relation ship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cells counts in patients with human immune-deficiency virus infection.  
*Am.Rev.Respir.Dis*,1993;148:1292-1297.

**47. JOUVESHOMMES S., DAUTZENBERG B.**

La chimiothérapie antituberculeuse.  
*Rev.Mal.Respir.*,1997;14:5S88-5S104.

**48. KEIPER M.D., BEUMON M., ELSHAMI A., LANGLOTZ C.P., MILLER W.T. Jr**  
CD4 lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relation ship between these factors in patients with immunodeficiency virus infection.  
*Chest*,1995;107:74-80.

**49. KONNO K.**

New chemical method to differentiate human-type tubercle facilli from other mycobacteria.  
*Science*,1956;124:985.

**50. KUABAN C., KOULLA-SHIRO S., HAGPE P.**

Caractéristiques des patients adultes morts de tuberculose pulmonaire à Yaoundé, Cameroun.  
*Med.Afri.Noire*,1997;44(6) :345-349.

**51. KUABAN C., NDOUMOU A., KOULLA-SHIRO S., AFANEZE E., GHIPPONI P.M., PIGNON D.**

Seroprevalence of HIV infection among patients with pulmonary tuberculosis in Yaoundé, Cameroun.  
*West.Afr.J.Med.*,1995;14(2):112-115.

**52. LAWN S.D., AFFUL B., ARCHEAMPONG J.W.**

Pulmonary tuberculosis : Diagnosis delay in Ghanian adults.  
*Int.J.Tuberc.Lung.Dis.*,1998;2(8):635-640.

**53. LEBEAU B.**

Pneumologie UREF.  
*EditionsMarketing,Ellipses,Paris*,1989.

**54. LONG R., MAYCHER B., SCALCINI A., MANFREDA J.**

The chest Roentgenogram in pulmonary TB patients seropositive for human immunodeficiency virus Type I.

*Chest*,1991;99:123-127.

**55. LOUDON E.**

Cough frequency and infectivity in patients with tuberculosis.

*Am.Rev.Resp.Dis.*,1969;99:109-111.

**56. LUNDIG A.P., ADLER A.J., BERLYN G.M., FRIEDMAN E.**

Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis.

*Am.J.Med.*,1979;67:597-602.

**57. MANGA P.**

Epidémiologie des rechutes et reprises évolutives de tuberculose pulmonaire. A propos de 170 cas colligés à la Clinique de Pneumologie du CHU de Fann.

*ThèseMed.*,Dakar,1999,N°37.

**58. MARTIN D.J., SIM J.G.M., SOLE G.J. et Al.**

CD4+ lymphocyte count in African patients to infected with AIDS an tuberculosis.

*J.Acq.Imm.Synd.Hum.Retrov.*,1995;8:386-391.

**59. MBOUSSA F et Coll.**

Organisation de la lute antituberculeuse en milieu urbain et rural : Expérience du Congo.

*Med.Afr.Noire*,1999;46(8/9) :406-408.

**60. MURRAY C.J.L.**

Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in 1990's.

*Bull.Int.Union.Tuberc.Lung.Dis.*,1991;66(1):21-25.

**61. NIANG E.H., BADIANE M., NDIAYE M., KA M.M., SANO O.**

Tuberculose pulmonaire chez l'adulte : Aspects radiologiques avant l'institution du traitement.

*Dakar-Médical*,1996;41(2) :115-118.

**62. NORREGARD J., HECKSCHERT., VISKUM K.**

Abacillary pulmonary tuberculosis.

*Tubercle*,1990;71(1):35-38.

**63. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)**

Le monde de la santé.

*Obj.Med.Ed.Afr.Noire*,1994;129:2-3.

**64. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS)**

Surveillance de la tuberculose. Région Européenne de l'OMS, 1995 – 1996.

*RelevéEpidémiologiqueHebdomadaire*,1998;45:347-351.

**65. OTTO M.**

Die siliko tuberkulose in Roentgenbild.

*Radiology, 1981;21(3): 122-126.*

**66. OUEDRAOGO M. et Coll.**

A propos de la tuberculose à Ouagadougou : Etude rétrospective à propos de 2.202 cas.

*Med.Afr.Noire, 1999;46(8/9):398-401.*

**67. PIQUET J.**

Tuberculose et infection à VIH.

*SynthèsePneumologique, A.T.S. CollectionVectarion, 1990;60-66.*

**68. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL (PNT)**

Rapport d'activité.

*SNGE/DHSP/MSPAS, Sénégal, 1995.*

**69. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL (PNT)**

Synthèse du rapport de dépistage.

*SNGE/DHSP/MSPAS, Sénégal, 1996.*

**70. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL (PNT)**

Résumé du rapport, N° 23, Novembre – Décembre, 1997.

**71. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL (PNT)**

Résumé du rapport, N° 24, Juin – Juillet, 1998.

**72. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE AU SENEGAL (PNT)**

Résumé du rapport, N° 28 de l'UICMR, Juin 200.

**73. RAVIGLIONE R.C., SUDRE P., REIDER H., SPINACI S., KOCH I.**

Secular trends of tuberculosis trends.

*Western.Europ.Bull.OMS., 1993;71:297-306.*

**74. RHODES R.J., HARMES G.H., CAMPBELL M.D.**

The problem of alcoolisme among hospitalized tuberculosis patients.

*Am.Rev.Repir.Dis., 1969;99:440-442.*

**75. ROUILLON A., ENARSON D., CHRETIEN J.**

Epidémiologie de la tuberculose dans le monde.

*EMC.Pneumologie, 6-019-A-32, 1996;15p.*

**76. ROY R.N.**

Education sanitaire systématique auprès des malades tuberculeux et de la population.  
*Bull.UICTMR,1985;3(4) :141-142.*

**77. SAMB B., HENZEL D., DALEY C.L. et Al.**

Method for diagnosing tuberculosis among in patients in eastern Africa whose sputum smears are negative.  
*Int.J.Tuber.Lung.Dis.,1997;1(1):25-30.*

**78. SAMB B., SOW P.S., KONY S. et Al.**

Risk factors for negative sputum acid fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis : Result from Dakar, Senegal, a city of low HIV seroprevalence.  
*Int.J.Tuberc.Lung.Dis.,1999;3(4):330-336.*

**79. SANO O.**

Tuberculose pulmonaire de l'adulte : Aspects radiologiques rencontrés à la première consultation. Etude prospective réalisée à la Clinique de Pneumophtisiologie du CHU de Fann (à propos de 69 cas).  
*Thèse.Méd.,Dakar,1996;N°15.*

**80. SARR A.L.**

Aspects épidémiologiques de l'Association Tuberculose et VIH. Bilan d'un an de dépistage systématique à la Clinique de Pneumophtisiologie du CHU de Fann.  
*Thèse.Méd.,Dakar,1993;N°49.*

**81. SEUDRE P., TEN DAM G., KOCHI A.**

La tuberculose aujourd'hui dans le monde.  
*Bull.OMS,1992;70:297-308.*

**82. SHI D., MAO X., LIAN J.**

Preliminary observation of MRI manifestations of adult pulmonary tuberculosis. CHUNG Hua Chieh HO Ho His Tsa Chih Chinese.  
*JournalOfTurb.And.Respir.Dis.,1997;20(2):107-108.*

**83. SMITH R.L., YEW K., BERKOWITZ K.A., ARANDA C.P.**

Factors affecting the yield of acid fast sputum in patients with HIV and tuberculosis.  
*Chest,1994;106(3):684-686.*

**84. SNIDER D.E.**

The relation Ship between tuberculosis and silicosis.  
*Am.Rev.Resp.Dis.,1978;118:455-460.*

**85. SONG T.**

Study on quality of diagnosis in patients with sputum negative pulmonary tuberculosis in rural area.  
*ChungHuaChiehHoHoHuHsiTsaChih,1993;16(2):88-89.*

**86. SOURANG A.M.**

Aspects épidémiologiques, radiographiques et thérapeutiques de la tuberculose. Intérêt de la PCR dans le diagnostic rapide. Etude prospective réalisée à la Clinique de Pneumophtisiologie du CHU de Fann de Dakar, du 01-02-94 au 31-05-95 à propos de 69 cas.  
*Thèse.Méd.,Dakar,1996;N°20.*

**87. STEEN W., MAZONDE G.N.**

Pulmonary tuberculosis in kweening district. Botswana : Delay in diagnosis in 212 smear positive patients.  
*Int.J.Tuberc.Lung.Dis.,1998;2(8):627-634.*

**88. STREET A.M., MILIKEN S.T.**

Hiv related haemotological disease (review).  
*Medical.J.Of.Australia,1993;158(3):172-174.*

**89. SY M.R.**

Contribution à l'étude comparative des manifestations radiologiques pulmonaires chez les tuberculeux VIH+ et VIH-.  
*Thèse.Méd.,Dakar,1993;N°33.*

**90. THADEPALLI H., RAMBHATLA K., NIDEN A.H.**

Transtracheal aspiration in diagnosis of sputum smear negative tuberculosis.  
*JAMA,1972;238(10):1037-1040.*

**91. TOPLEY J.M., MAHER D., MBEWE L.N.**

Transmission of tuberculosis to contacts of sputum positive adults in Malawi.  
*Arch.Dis.Child,1996;74:140-143.*

**92. VAN DEUN A., PORTAELS F.**

Limitations and requirements for quality control of sputum smear microscopy for acid fast bacilli.  
*Int.J.OfTubercu.AndLung.Dis.,1998;2(9):756-765.*

**93. WIESMER B., ROTH G., HAMEL U.**

The causes of severe forms of tuberculosis.  
*Pneumologie,1990;4(1):499-500.*

**94.WYPLOSZ B., TRUFFOT-PERNOT C., ROBERT J., JARLIER V., GROSSET J.**

Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries non tuberculeuses.  
*Rev.Mal.Respir.,1997;14:5S33-5S48.*

**95. YACH D.**

Tuberculosis in the western cape health region of South Africa.  
*Soc.Sci.Med.,1998;27(7):683-689.*

**96. ZELLWEGER J.P.**

Prévention de la tuberculose.  
*Rev.Mal.Respir.,1997;14:5S124-5S129.*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

--oO ❧ Oo--

« **E**n présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

**J**e donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

**R**espectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrais à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque ».

--oO ❧ Oo--

**VU**  
**LE PRESIDENT DU JURY**

**VU**  
**LE DOYEN**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
**LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP**  
**DE DAKAR**

