

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



FACULTE DE PHARMACIE



THESE

Année universitaire 2017-2018

N°-----/

**ETUDE D'UNE SERIE DE 12 CAS DE TUBERCULOSE CHEZ LES
ENFANTS DE 0 à 15 ANS DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE DE
L'HOPITAL DU MALI EN 2017.**



Présentée et soutenue publiquement le : 17/08/2018 devant la Faculté de Pharmacie
pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (DIPLOME D'ETAT)

Par :

Mr Abou COULIBALY

Jury

Président :	Professeur	Yacouba TOLOBA
Membre :	Docteur	Samba Adama SANGARE
Membre :	Docteur	Bréhima TRAORE
Co-directeur :	Docteur	Bourama KANE
Directeur de thèse :	Professeur Ag.	Bourèma KOURIBA

LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT

FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Boulkassoum	HAÏDARA	Législation
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
M. Alou A.	KEÏTA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Bréhima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
M. Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

1. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Généraliste
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie, Chef de DER
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
M. Seydina A. S.	DIAKITE	Immunologie
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
Mme Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
M. Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbiologie
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Yaya	GOITA	Biochimie clinique
M. Ibréhima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
M. Birama Apho	LY	Santé publique
M. Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
M. Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Biostatistiques
M. Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Biostatistiques
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie-Virologie
Mme Fanta	SANGHO	Santé publique
M. Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistiques

3. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Issa	DIARRA	Immunologie
M. Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
Mme Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
Mme Fatou	DIAWARA	Épidémiologie
Mme Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
M. Oumar	GUINDO	Épidémiologie
M. Falaye	KEÏTA	Santé Public/Santé Environnement
Mme N'Deye Lallah Nina	KOÏTE	Nutrition
M. Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
M. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Oumar	SANGHO	Épidémiologie
M. Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saïbou	MAÏGA	Législation
Mme Rokia	SANOGO	Pharmacognosie, Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Néant

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
M. Yaya	COULIBALY	Législation
M. Issa	COULIBALY	Gestion
M. Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Souleymane	DAMA	Sciences Pharmaceutiques
M. Hama Boubacar	MAÏGA	Galénique
M. Moussa	SANOGO	Gestion
Mme Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
M. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
M. Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Mme Assitan	KALOGA	Législation
M. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mme Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
M. Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Mme Aminata Tieba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
M. Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
M. Benoit Yaranga	COUMARE	Chimie Analytique
M. Ababacar Ibrahim	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Sékou	BAH	Pharmacologie, Chef de DER
----------	-----	----------------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
M. Mody	CISSE	Pharmacie Chimique
M. Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Mme Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
M. Blaise	DACKOOUO	Chimie Analytique
Mme Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
M. Abdourahamane	DIARRA	Toxicologie Bromatologie
M. Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
M. Madani	MARIKO	Chimie Analytique
M. Mohamed El béchir	NACO	Chimie Analytique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
M. Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
M. Mouctar	DIALLO	Biologie, Chef de DER
M. Mahamadou	TRAORE	Génétique

1. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée
------------	---------	------------------

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Abdoulaye	KANTE	Anatomie
M. Boureïma	Kelly	Physiologie Médicale

3. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou Simba	DIAKITE	Chimie Organique
M. Modibo	DIALLO	Génétique
M. Moussa	KONE	Chimie Organique
M. Massiriba	KONE	Biologie-Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

M. Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
M. Babou	BA	Anatomie
M. Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
M. Souleymane	COULIBALY	Psychologie de la Santé
M. Bouba	DIARRA	Bactériologie
M. Modibo	DIARRA	Nutrition
M. Moussa I.	DIARRA	Biophysique
M. Babacar	DIOP	Chimie
M. Atimé	DJIMDE	Bromatologie
M. Yaya	KANE	Galénique
M. Boubacar	KANTE	Galénique
M. Aboubakary	MAIGA	Chimie Organique
M. Almoustapha I	MAIGA	Virologie
M. Massambou	SACKO	SCMP/SIM
M. Modibo	SANGARE	Anglais
M. Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
M. Fana	TANGARA	Maths
M. Abdel Kader	TRAORE	Sémiologie/Pathologies Médicales
M. Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES

A mes très chers parents : Père Amadou COULIBALY ; Mère Fatoumata DOUMBIA

A mon Père et à ma Mère, pour moi aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos soutiens moraux et financiers ont toujours guidé mes pas vers la réussite dans l'honneur et dans la dignité. Votre patience sans limite, votre compréhension et votre encouragement ont été pour moi le soutien indispensable durant mes années d'études. Je vous promets de faire toujours mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et vos sacrifices. Que Dieu le Tout Puissant vous accorde bonne santé, bonheur et vous protège contre tout le mal.

A toute ma famille

Toute ma reconnaissance pour le soutien effectif.

A ma très chère fiancée : Mariam Traoré

Ce travail est sans doute le fruit de tes encouragements. Tes mots doux étaient pour moi une source de production d'énergies inépuisables. Je te remercie infiniment ma chérie.

A mes oncles : Moctar DOUMBIA et Seydou DOUMBIA

En témoignage de mon profond amour, je vous remercie pour vos accompagnements.

A mes chères grandes sœurs : Safiatou, Oumou, Warabadja et Awa

Je vous remercie pour vos encouragements et votre affection. Ma réussite est la vôtre. Toute ma tendresse.

A mes chers petits frères : Bakary, Modibo, Lassina, Broulaye et Siaka

Veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de mon affection.

A mes chères tantes : Boucoury COULIBALY et Awa DOUMBIA

Merci pour votre aide.

A mes Tontons : Tahirou COULIBALY, Salif COULIBALY et Moctar COULIBALY

Votre attachement plus que nécessaire pour moi.

Aux Docteurs : Abdou DOUMBIA, Lassine SOUMANO et Ousmane Bakary COULIBALY dit OBC

Chers Aînés exemplaires, ma profonde gratitude.

A mon camarade et Co-locateur Mahamadou SAMAKE

Merci pour toute collaboration.

A mes amis : Alou DOLO et Fode Amara SIDIBE

A mes collègues thésards au CICM et tout le personnel du CICM (**Mr Abdoulaye Touré, Dr Bréhima Troaré**)

Au docteur Bourama KANE, les internes (DOUMBIA, COULIBALY, BOMBA) et le personnel du service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali

A tout le personnel du service de pneumo-phtisiologie de l'Hôpital du Point G.

A tout le personnel de la pharmacie d'officine privée « Hôpital du Mali »

A la FAPH et à mes professeurs de la FAPH

A mes professeurs d'école de Safé Bougoula, Lycées LMKsa et LNBB

Merci à toutes les personnes qui m'ont soutenu et accompagné tout au long de ce travail mais aussi pendant mes années d'études.

A tous ceux qui me sont chers.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit :

Tout d'abord, le Tout Puissant Allah sans qui, ne sera point l'élaboration de ce présent document.

Nos remerciements sont adressés tout particulièrement à notre Doyen de faculté de pharmacie Pr Boubacar TRAORE pour son engagement face à notre formation.

Nous remercions également les membres du jury de nous faire l'honneur à accepter de juger ce travail.

Nous tenons aussi à remercier tout le personnel du service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali et du centre d'infectiologie Charles Mérieux au Mali, pour l'aide qu'ils nous ont apporté pour la réalisation de ce travail.

Enfin, nos vifs remerciements à tous les enseignants et tout le personnel de la Faculté de Pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) qui ont contribué au bon déroulement de notre formation.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce document de thèse de Doctorat en pharmacie.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Yacouba TOLOBA

- **Maître de conférences agrégé en pneumologie à la FMOS**
- **Spécialiste en pneumo-phtisiologie et en allergologie**
- **Praticien Hospitalier au CHU du Point G**
- **Chef de département des études et de recherches (DER) à la FMOS**
- **Secrétaire générale de la société malienne de pneumologie (SOMAP)**
- **Secrétaire générale de l'association nationale de formation continue en allergologie au Mali (ANAFORCAL-Mali).**
- **Secrétaire générale de la société africaine de pneumologie de la langue française (SAPLF)**
- **Vice-président de la société africaine d'allergologie et d'immunologie clinique (SAFAIC)**
- **Président de la commission scientifique et rédacteur en chef de la revue pneumologique tropicale (RPT)**
- **Membre titulaire de la société pneumologique de langue française (SPLF)**
- **Membre titulaire de l'European Respiratory Society (ERS)**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines, intellectuelles et scientifiques et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Nous garderons de vous l'image d'un homme de science d'une extrême ténacité et d'un enseignant soucieux de la formation de ses étudiants.

Veillez recevoir Monsieur le président, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Docteur Samba Adama SANGARE

- **Pharmacien, Microbiologiste**
- **PhD en bactériologie-virologie**
- **Maître Assistant en bactériologie-virologie à la Faculté de Pharmacie**

Cher Maître, nous vous remercions infiniment de nous avoir accordé une partie de votre temps pour juger ce travail malgré vos différentes activités. Nous vous serons reconnaissants de votre simplicité et de votre souci constant de la bonne formation des étudiants maliens. Nous garderons de vous le souvenir d'un excellent Maître.

A notre Maître et Juge

Docteur Bréhima TRAORE

- **Docteur en médecine,**
- **Biologiste chercheur,**
- **Responsable de l'unité de recherche de la tuberculose du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako.**

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Cher maître, vous étiez indispensable pour nous dans la réalisation de ce projet professionnel par non seulement vos qualités scientifiques mais aussi par votre soutien et votre encouragement infaillible. Nous vous remercions de nous faire profiter de votre savoir-faire et de votre expérience. Soyez rassuré de notre reconnaissance pour votre enseignement sur la tuberculose. Recevez ici cher Maître, notre profonde gratitude envers vous, un Maître exemple à suivre.

A notre Maître et Co-directeur

Docteur Bourama KANE

- **Médecin pédiatre**
- **Chef du service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali**
- **Diplômé en néonatalogie et en réanimation néonatale à l'Université Claude Bernard de Lyon**
- **Diplômé en pneumologie et en allergologie pédiatrique de la Faculté de Médecine de Marseille**
- **Enseignant chercheur à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**
- **Ancien membre de l'ordre des Médecins du Mali**
- **Membre de la Société Française de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatrique**

Vous avez fait un grand honneur pour nous de codiriger ce travail. Ce travail est sans doute le fruit de vos efforts. Votre simplicité, votre disponibilité, votre générosité et votre rigueur dans le travail font de vous un Maître apprécié et sollicité de tous. Veuillez recevoir cher maître, nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Bourèma KOURIBA

- **Maitre de conférences Agrégé d'immunologie,**
- **Maître de l'unité d'immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP**
- **Chef du Département de Recherche à la FAPH et à la FMOS**
- **Directeur Scientifique du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako**
- **Président de la Société Malienne d'Immunologie.**

Vous nous faites un honneur en acceptant la direction de ce travail.

Vos qualités humaines et intellectuelles, votre compétence et votre rigueur dans le travail font de vous un homme distingué parmi tant d'autres. Votre gentillesse, et votre grande disponibilité, ont été un avantage pour nous pour l'élaboration de ce document. Qu'Allah vous accorde bonne santé et longévité afin que plusieurs générations bénéficient de la qualité de vos enseignements. Veuillez accepter notre considération et notre profond respect.

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

AEG	: Altération de l'état général
Am/ Amk	: Amikacine
AMG	: Amaigrissement
ASLO	: Anti-Streptolysine O
ATCD	: Antécédents
ATS	: American Thoracic Society
BAAR	: Bacille Acido-Alcool-Résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CRP	: C reactive proteine (protéine C réactive)
CSCom	: Centre de Santé Communautaire
CSRéf	: Centre de Santé de Référence
DEAP	: Département Epidémiologique des Affections Parasitaires
DOTS	: Directly Observed Treatment Short-course (Stratégie de thérapie observée directe)
E	: Ethambutol
ED	: Examen Direct
Eto	: Ethionamide
FAPH	: Faculté de Pharmacie
FMOS	: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
H (I)	: Isoniazide
HDM	: Hôpital du Mali
HGT	: Hôpital Gabriel Touré
HTAP	: Hypertension Artérielle Primitive
IDRT	: Intra Dermo Réaction à la Tuberculine
IGRA	: Interferon Gamma Release Assay
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique

Km	: Kanamycine
Lfx	: Lévofoxacine
LRM	: Laboratoire Rodolphe Mérieux
Lzd	: Linézolide
M	: <i>Mycobacterium</i>
Mfx	: Moxifloxacine
MNT	: <i>Mycobacterium</i> Non Tuberculeux
MRTC	: Malaria Research and Training Center
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTBC	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Complex
Ofx	: Ofloxacine
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PAS	: Acide para amino salicylique
PFLA	: Pneumonie franche lobaire aigue
PNLT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
PPD	: Dérivé Protéique Purifié
R	: Rifampicine
Rfb	: Rifabutine
S	: Streptomycine
TB	: Tuberculose
TB-MR	: Tuberculose Multi-Résistante
TB-UR	: Tuberculose Ultra-Résistante
TCT	: Test Cutané à la Tuberculine
TDR	: Test Diagnostic Rapide
UICTMR	: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	: Vitesse de Sédimentation
Z	: Pyrazinamide

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les dates de la découverte de tuberculose	4
Tableau II : Les grandes dates de découverte des antituberculeux.....	5
Tableau III : Interprétation de TCT chez les enfants moins de 15 ans	22
Tableau IV: Posologies recommandées chez les enfants et mode d'action des médicaments antituberculeux essentiels	24
Tableau V : Schéma thérapeutique des médicaments antituberculeux selon les catégories....	25
Tableau VI : Valeurs seuils des taux d'hémoglobine chez les enfants selon l'OMS.	31
Tableau VII : Dénombrement des mycobactéries par champs du microscope optique.....	37
Tableau VIII : Préparation du tube MGIT pour l'ensemencement.....	40
Tableau IX : Fréquence selon la profession du père.....	43
Tableau X : Fréquence selon la provenance des enfants	43
Tableau XI : Répartition des enfants en fonction de la tranche d'âge	44
Tableau XII : Fréquence selon le statut scolaire	44
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la notion de contagie.....	85
Tableau XIV : Fréquence des symptômes retrouvés chez les 12 enfants.....	85
Tableau XV : Fréquence des signes cliniques retrouvés chez les 12 enfants	86
Tableau XVI : Répartition des 12 enfants selon le délai avant la consultation	86
Tableau XVII : Répartition des 12 enfants selon le nombre d'hospitalisation	86
Tableau XVIII : Fréquence de l'anémie chez les 12 enfants	87
Tableau XIX : Répartition des 12 enfants selon le statut vaccinal au BCG et selon la réponse à l'IDRT	88
Tableau XX : Répartition des 12 enfants selon la confirmation bactériologique de la tuberculose et selon la nature du prélèvement	89
Tableau XXI : Répartition des 12 enfants selon la réponse à l'IDRT et selon l'observation microscopique.....	90
Tableau XXII : Répartition des 12 enfants par l'observation microscopique et par le statut vaccinal	90
Tableau XXIII : Répartition des 12 enfants selon la localisation de la TB et le résultat de la microscopie.....	91
Tableau XXIV : Répartition des 12 enfants en fonction de la détection des mycobactéries...	92
Tableau XXV : Positivité des tests du diagnostic chez les 12 enfants diagnostiqués pour la tuberculose	92

Tableau XXVI : Répartition selon le schéma thérapeutique utilisé chez les 12 enfants	93
Tableau XXVII : Répartition des 12 enfants selon le résultat du traitement antituberculeux .	94
Tableau XXVIII : Comparaison des symptômes et des signes retrouvés chez les enfants avec d'autres études	97
Tableau XXIX : Comparaison de quelques études de tuberculose pédiatrique en fonction des formes cliniques	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des nouveaux cas de TB et de rechute chez les enfants (âgés de moins de 15 ans), 2015.....	6
Figure 2 : Incidence de la tuberculose multirésistante.....	7
Figure 3 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>Mtb</i>) vu au microscope optique (100x) après la coloration de Ziehl Neelsen.	9
Figure 4 : Colonies de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sur le milieu solide de Lowenstein Jensen	9
Figure 5 : Schéma de l'enveloppe mycobactérienne (35).....	10
Figure 6 : Algorithme utilisation conjointe du test cutané à la tuberculine et des techniques de détermination de l'interféron gamma pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse.	23
Figure 7 : Le système BACTEC BacT/ALERT	38
Figure 8 : Système BACTEC MGIT 960	38
Figure 9 : Logigramme de notre méthodologie	42
Figure 10 : Répartition des 12 enfants par sexe.....	44
Figure 11 : La radiographie du thorax de face du patient n° b0223059.	46
Figure 12 : Observation microscopique du patient n° b0223059	46
Figure 13 : Tomodensitométrie thoracique du patient n° b0221073	49
Figure 14 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0307066	51
Figure 15 : Tomodensitométrie thoracique du patient n° b0307066	52
Figure 16 : BAAR après la coloration de Ziehl-Neelsen à froid au microscope optique avec l'objectif X100 à l'immersion chez le patient n° b0307066;.....	53
Figure 17 : Photo du patient n° b0307066 au cours de son traitement	54
Figure 18 : Radiographies thoraciques de face d'initiale et de contrôle du patient n° b0307066	54
Figure 19 : Photo du patient n° b0324016 avant son traitement.....	56
Figure 20 : L'examen anatomo-pathologie du patient n° b0324016	57
Figure 21 : Radiographie thoracique de face du patient n° b0324016.....	57
Figure 22 : Observation au microscope optique x100, après la coloration de Ziehl-Neelsen à l'examen direct du patient n° b0324016.	58
Figure 23 : Photo du patient n° b0324016	59
Figure 24 : Photo du patient n° b0414041 avant le traitement	60
Figure 25 : Radiographie du thorax du patient n° b0414041.....	61

Figure 26 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0414041.....	61
Figure 27: Radiographie du thorax de face du patient n° b0414041.	62
Figure 28 : Photo du patient n° b0414041	63
Figure 29 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0627058.	64
Figure 30 : TDM thoracique du patient n° b0627058.....	65
Figure 31 : Photos du patient n° b0627058 après son traitement	66
Figure 32 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0308046	68
Figure 33 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046, après coloration de Ziehl-Neelsen.....	68
Figure 34 : Radiographie du thorax du patient n° b0308046.....	70
Figure 35 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046 après la culture sur le milieu liquide.	71
Figure 36 : Photo du patient n° b0308046 après son traitement	71
Figure 37 : Radiographie du thorax du patient n° b0308046.....	72
Figure 38 : Photo du patient n° b0721052 au cours de son traitement	73
Figure 39 : Aspect radiographique d'une cardiomégalie du patient n° b0721052	74
Figure 40 : Echo cœur du patient n° b0721052	74
Figure 41 : L'examen anatomo-pathologique du patient n° b0721052	75
Figure 42 : Photo de face du patient n° b0717069 avant le traitement	76
Figure 43 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0717069	77
Figure 44 : Photo du patient n° b0731053 au cours de son traitement	79
Figure 45 : Radiographie du thorax du patient n° b0731053.....	80
Figure 46 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046 à l'examen direct.	81
Figure 47 : GeneXpert MTB/Rif du patient n° b1031083 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> détecté à bas niveau et la résistance non détecté à la rifampicine.	83
Figure 48 : Radiographie thoracique de face du patient n° b1031083.....	84
Figure 49 : Photo du patient n° b1031083 avant son transfert.....	84
Figure 50 : Fréquence des maladies associées à la tuberculose chez les 12 enfants	87
Figure 51 : Répartition selon les différentes localisations des lésions chez les 12 enfants.	91
Figure 52 : Evolution de l'IMC de 06 patients après traitement.....	93

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	1
2	OBJECTIFS	3
2.1	Objectif général	3
2.2	Objectifs spécifiques	3
3	GENERALITES	4
3.1	Définition	4
3.2	Historique de la tuberculose	4
3.3	Epidémiologie	6
3.4	Agent pathogène.....	7
3.5	Facteurs favorisant la contamination	12
3.6	Particularités de la tuberculose de l'enfant	12
3.7	Différentes formes de tuberculose.....	13
3.8	Pharmacorésistance	18
3.9	Diagnostic.....	19
3.10	Prise en charge thérapeutique de la tuberculose.....	23
4	MATERIEL ET METHODES	28
4.1	Matériel	28
4.2	Méthodes	35
5	RESULTATS.....	43
5.1	Résultats globaux	43
5.2	Caractéristiques sociodémographiques	43
5.3	Résultats descriptifs des 12 cas	45
5.4	Résultats cliniques et analytiques.....	85
5.5	Traitement et évolution	93
6	DISCUSSIONS	95
6.1	Les limites de l'étude	95

6.2	Résultats globaux	95
6.3	Caractéristiques sociodémographiques	96
6.4	Résultats cliniques et analytiques.....	97
6.5	Traitement et évolution	101
7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	102
7.1	Conclusion.....	102
7.2	Recommandations	103
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104
9	ANNEXES.....	111

1 INTRODUCTION

Les infections bactériennes sont des menaces importantes à l'échelle mondiale, causant plus d'un million de décès chaque année. La tuberculose (TB) est une des maladies tropicales les plus graves, causées par le complexe *Mycobacterium tuberculosis*. C'est un problème majeur de santé publique affectant un tiers de la population mondiale. La TB infecte tous les groupes d'âge, principalement les adultes et est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (1).

Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été détectés en 2015 dont 5,9 millions (56%) chez les hommes, 3,5 millions (34%) chez les femmes et 1 million (10%) chez les enfants ; avec environ 1,8 million de décès faisant de la tuberculose la première cause de décès par une maladie infectieuse évitable dans le monde (2)(3)(4). L'Afrique du Sud, le Nigeria et quatre autres pays (Inde, Indonésie, Chine, Pakistan) ont représenté 60% de la tuberculose mondiale totale en 2015 (5).

L'épidémie de TB est aggravée par la coïnfection avec le VIH avec 1,2 million (11%) de l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose (6).

L'émergence de tuberculoses multi-résistante (TB-MR) et ultra-résistante (TB-UR) constitue une menace dans la lutte antituberculeuse. En 2015, on a estimé que 480 000 personnes ont développé une TB-MR et 100 000 autres ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine et ces dernières étaient également de nouvelles personnes remplissant les conditions pour un traitement de la TB-UR (4).

Au Mali, la tuberculose demeure un problème de santé publique avec une incidence estimée à 57 cas pour 100 000 habitants. Déjà, 7038 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été notifiés en 2016 contre 4407 cas en 2015 (7).

La TB pédiatrique concerne 10 à 15% des cas de tuberculose dans le monde ; plus encore que chez l'adulte, la difficulté diagnostique constitue un obstacle majeur à la prise en charge thérapeutique de l'enfant (8). Au Mali, peu de données sont disponibles sur la tuberculose chez les enfants. Quelques études parcellaires ont été conduites notamment à l'Hôpital du Point G au service de Pneumo-physiologie en 1994 (9), aux centres de santé de référence du District de Bamako de 2001 à 2006 (10) et au service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré en 2011 (11) au cours desquelles respectivement 30, 345 et 17 cas de tuberculose ont été colligés.

Les difficultés du diagnostic, les causes multifactorielles de la tuberculose infanto-juvénile et le manque de données constantes nous ont amené à faire cette étude sur la tuberculose de l'enfant de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali. A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective décrivant les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles et radiologiques de la tuberculose chez les enfants au Mali en général et à l'Hôpital du Mali en particulier ainsi que leurs antécédents médicaux.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Présenter une série de 12 cas de tuberculose chez les enfants de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- 1) Décrire les différentes formes de tuberculose chez les enfants.
- 2) Décrire la présentation clinique, la fréquence et la réponse au traitement chez les enfants atteints de tuberculose.
- 3) Analyser les difficultés de diagnostic rencontrées pour la confirmation de la tuberculose de l'enfant.
- 4) Identifier et tester la sensibilité des souches de mycobactéries isolées chez les enfants de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali.

3 GENERALITES

3.1 Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible, due à une mycobactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* appelé bacille de Koch (BK). La principale localisation de la tuberculose maladie est pulmonaire mais elle peut concerner n'importe quel organe (os, ganglions, système nerveux, plèvres, péritoine, organes génitaux) (12).

3.2 Historique de la tuberculose

La tuberculose est une maladie ancienne qui a été détectée il y a plus de 2500 ans sur des momies péruviennes et égyptiennes (13)(14)(15)(16).

Les tableaux I et II regroupent quelques grandes dates de l'histoire de la tuberculose.

Tableau I : Les dates de la découverte de tuberculose (14)(16)(17)(18)(19).

Nom	Année	Découverte
Laennec	1817	- Affirmation grâce à l'auscultation pulmonaire, de l'unité du processus tuberculeux. - Etablissement d'une liste des localisations extra- pulmonaires de la tuberculose.
Schonlein	1834	Utilisation pour la première fois du terme de "tuberculose".
Robert Koch	1882	Isolement du bacille responsable de la tuberculose en utilisant une méthode de coloration des produits pathologiques ; ce bacille portera désormais son nom: Bacille de Koch ou BK.
Ziehl et Neelsen	1882	Détermination de la méthode définitive de coloration.
Roentgen	1895	Découverte des rayons X, apportant une aide supplémentaire à l'identification précoce de l'atteinte pulmonaire de la maladie et permettant de révéler des formes latentes.
Calmette et Guerin	1921	Première vaccination par le BCG chez l'homme.

Tableau II : Les grandes dates de découverte des antituberculeux (16)(20)(21)(22).

Découvertes médicamenteuses		
Albert Schatz, Elizabeth Bugie et Selman Waksman	1943	La streptomycine : le premier antibiotique et le premier agent bactéricide efficace contre <i>M. tuberculosis</i>
Jorgen Lehmann	1948	L'acide para-amino salicylique (PAS) : bactériostatique
	1952	L'isoniazide : bactéricide , le premier médicament anti-mycobactérien par voie orale
	1954	La pyrazinamide
	1960	une résistance primaire à au moins un médicament
		L'éthambutol, Ethionamide
	1972	Les rifamycines : bactéricide
		(la cyclosérine, la kanamycine-1957, la capreomycine-1963 et l'amikacine-1976 ont joué un rôle important dans le traitement de la tuberculose résistante aux médicaments)
IUATLD –DOTS	1980	Recommandation de régimes intermittents de courte durée indiquant l'association de l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide pour la phase d'induction de 2 mois suivie de l'isoniazide et de la rifampicine pour la phase de continuation de 4 mois des 6 - régime quotidien mensuel.
Résistance aux antituberculeux	1970	L'apparition de TB-MR
	2006	Premier cas de tuberculose TB-UR
Nouveaux médicaments		Pretomanid -[en cours de développement] (PA-824), Delamanid -2006 (OPC-67683), Bedaquiline -2005(TMC-207), Moxifloxacin e-1999, Linezolid -1998, Gatifloxacin e-1992.

3.3 Epidémiologie

Globalement, en 2016, il y a eu environ 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose active dont 1,7 million de décès ; soit un nouveau cas de tuberculose toutes les 4 secondes et plus de deux décès par tuberculose chaque minute. Vingt-deux pays concentrent à eux seuls 80% de tous les cas de tuberculose. L'Inde et la Chine présentant près de 40% (26 et 12% respectivement). L'incidence de la tuberculose varie considérablement, passant de moins de 10 pour 100 000 habitants dans les pays développés comme le Japon, les États-Unis, l'Europe occidentale et l'Australie, à des taux supérieurs à 1000 pour 100 000 habitants en Afrique du Sud et au Swaziland en 2014 (5). Bien qu'elle soit limitée par une faible évaluation des cas et des rapports incomplets, selon l'OMS, la proportion d'enfants atteints de tuberculose est passée de 530 000 enfants en 2012 ; entraînant 74 000 décès chez les enfants non infectés par le VIH (et beaucoup d'autres parmi les enfants infectés par le VIH) à environ 1 million de cas dont 140 000 décès (23).

Six pays ont représenté 60% des nouveaux cas: l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud (5).

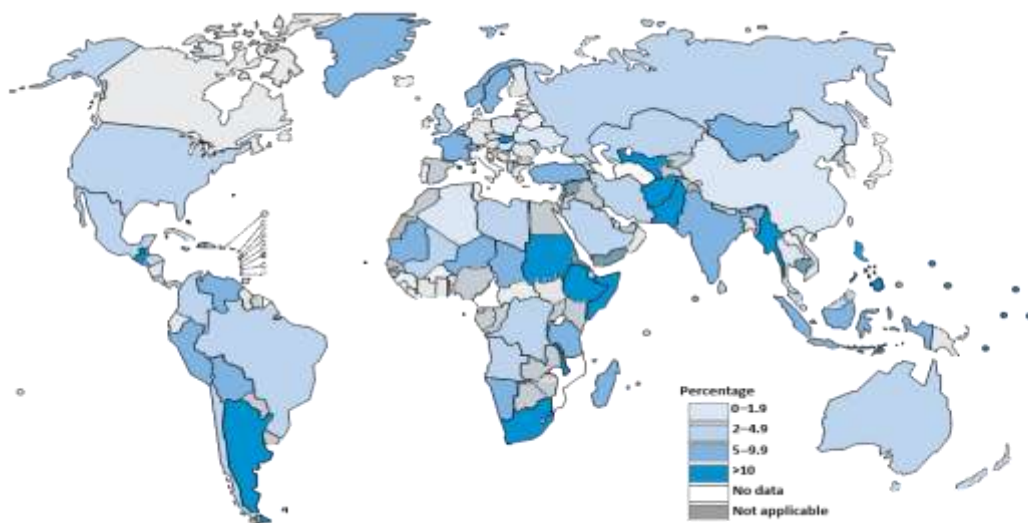


Figure 1 : Répartition des nouveaux cas de TB et de rechute chez les enfants (âgés de moins de 15 ans), 2015 (5).

En 2015, on a estimé à 480 000 le nombre de cas de tuberculose multi-résistante (TB-MR) dont 190 000 décès ; avec 3,3% de nouveaux cas et 20% de patients déjà traités (OMS). L'ultrarésistance représentait 10% des cas de multirésistance (5).

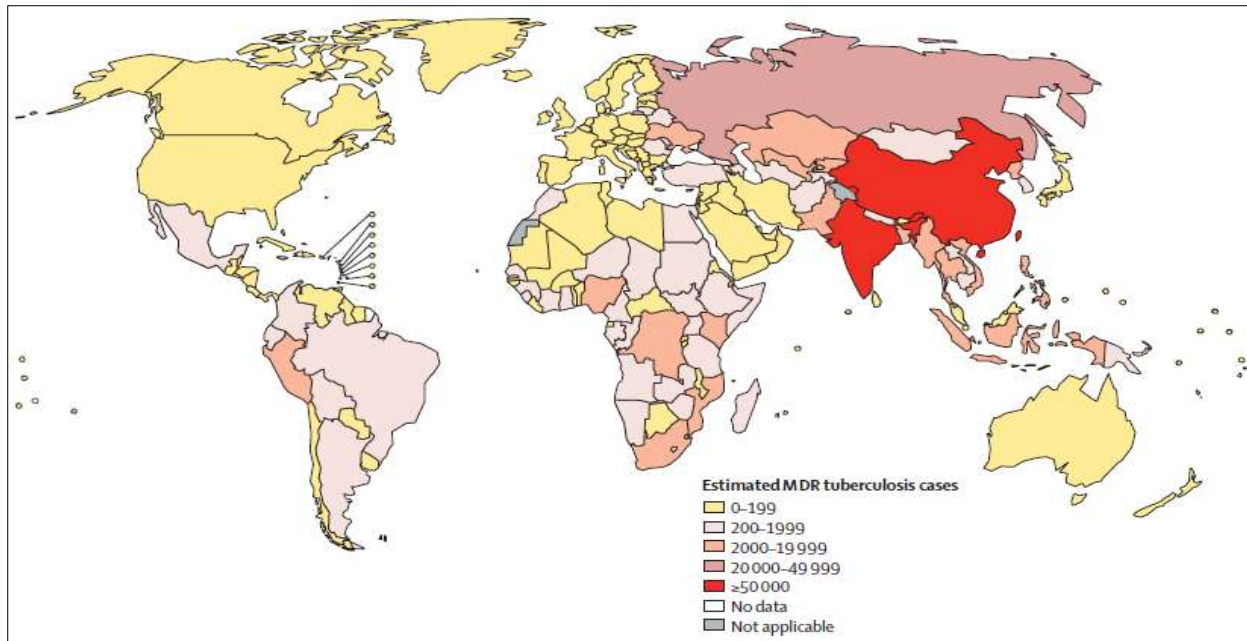


Figure 2 : Incidence de la tuberculose multi-résistante (5).

À l'échelle mondiale, en 2015, l'OMS estimait à 1,2 million le nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans qui étaient des contacts familiaux de cas de tuberculose pulmonaire confirmés par des analyses bactériologiques et qui étaient admissibles au traitement préventif contre la tuberculose selon les recommandations actuelles. En comparaison, seuls 87 236 enfants de ce groupe d'âge (7,1%) auraient commencé à recevoir un traitement préventif contre la tuberculose en 2015, sur la base de données provenant de 88 pays (5).

3.4 Agent pathogène

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) est l'agent infectieux responsable de la tuberculose (24)(25)(26)(27)(28)(29).

Les bacilles tuberculeux font partie du règne des bactéries, phylum des Actinobactéries, ordre des Actinomycétales, sous-ordre Corynebacterineae, la classe des Shizomycètes et à la famille des *Mycobacteriaceae*. Cette famille renferme un seul genre, le genre *Mycobacterium* comportant de nombreuses espèces (26). Etymologiquement <<*Mycobacterium*>> signifie <<bâtonnet champignon>> car ces bactéries peuvent former des extensions filamenteuses présentant parfois des branchements courts. Ces formes filamenteuses ramifiées sont rares et une faible perturbation suffit à les fragmenter en forme bacillaires ou coccoïdes (20).

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* regroupe les espèces *M. tuberculosis* (95%), *M. africanum*, *M. bovis* (1%), *M. microti*, *Mycobacterium pinnipedii*, *M. caprae* et *M. canettii*.

Le Genre *Mycobacterium* est composé de deux autres entités, *M. leprae* responsable de la lèpre et les mycobactéries commensales dites «atypiques» provoquant les mycobactérioses (13)(22).

3.4.1 Réservoir du *Mycobacterium tuberculosis*

Le réservoir exclusif est l'homme atteint de tuberculose active des voies respiratoires (poumon, larynx, cordes vocales, bronche) (30)(31)(32)(33). *M. tuberculosis* est l'agent principal de la tuberculose humaine mais il est capable d'infecter certaines espèces animales proches de l'homme. On ne le trouve pas dans la nature en dehors des produits contaminés par l'homme infecté (32).

3.4.2 Modes de transmission

La transmission est essentiellement respiratoire par inhalation d'aérosols de fines particules (mesurant en moyenne 1µm de diamètre) qui véhiculent le BK et pénètrent dans les alvéoles pulmonaires. La contagiosité augmente en cas de tuberculose pulmonaire, une période de contagiosité de 3 mois avant le diagnostic est retenue de façon consensuelle, qui peut être prolongée en cas de toux plus ancienne. Des cas de transmission par ingestion ou lors d'effraction cutanée ont été rapportés (22).

3.4.3 Caractères bactériologiques

3.4.3.1 Morphologie

Les mycobactéries sont des bacilles aérobies stricts, immobiles, non-sporulés, non-motiles mesurant 2 à 5µm de longueur et 0,2 à 0,5µm de largeur. Elles survivent en milieu aérobie ou micro-aérobie (mais pas anaérobie). Les mycobactéries sont des bacilles dits acido-alcool-résistants (BAAR) car ils sont mis en évidence par la coloration à la fuschine de Ziehl-Neelsen, où ils apparaissent comme de fins bacilles rouges sur fond bleu légèrement incurvés en virgule (**Fig.3**). Elles peuvent être colorées par la coloration à l'Auramine/Rhodamine. Elles sont mal colorées par la coloration de Gram mais elles sont classées parmi les bactéries à Gram positif avec une teneur élevée en G-C (59-66%).

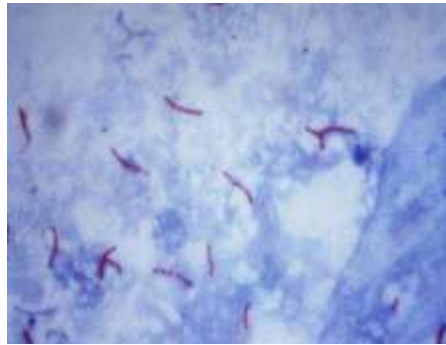


Figure 3 : *Mycobacterium tuberculosis* vu au microscope optique (100x) après coloration à la fuschine (Ziehl Neelsen) (23).

Le bacille de la tuberculose est très résistant et reste virulent un mois dans les crachats desséchés et plusieurs mois dans la terre. Il est sensible à la chaleur humide (121°C pendant au moins 15 minutes). Les mycobactéries sont très résistantes aux désinfectants en raison de la structure de leur paroi riche en lipides : le glutaraldéhyde, l'hypochlorite de sodium, l'éthanol à 70°, l'acide peracétique, les rayons X ou UV sont bactéricides vis-à-vis des mycobactéries mais avec des temps de contact plus longs qu'avec les autres bactéries (31).

3.4.3.2 Caractères cultureux

M. tuberculosis est à croissance lente, non pigmenté et apparaît comme une « chapelure » de couleur crème, souvent décrite comme « rugueuse, dure et buff ». L'ensemble du génome de *M. tuberculosis* (souche de laboratoire H37Rv) a été séquencé en 1998 (34).



Figure 4 : Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur le milieu solide de Lowenstein Jensen (34).

3.4.3.3 Caractères structuraux :

La membrane plasmique est composée d'une bicouche de phospholipides (bleu) et de protéines (vert). La couche granulaire (bleu clair) est accolée à la membrane plasmique dans le périplasma. Le peptidoglycane (rectangles noirs) et lié à l'arabinogalactane, lui-même lié à la mycomembrane (rouge). La couche externe est essentiellement composée de polysaccharides et de protéines (34) (35).

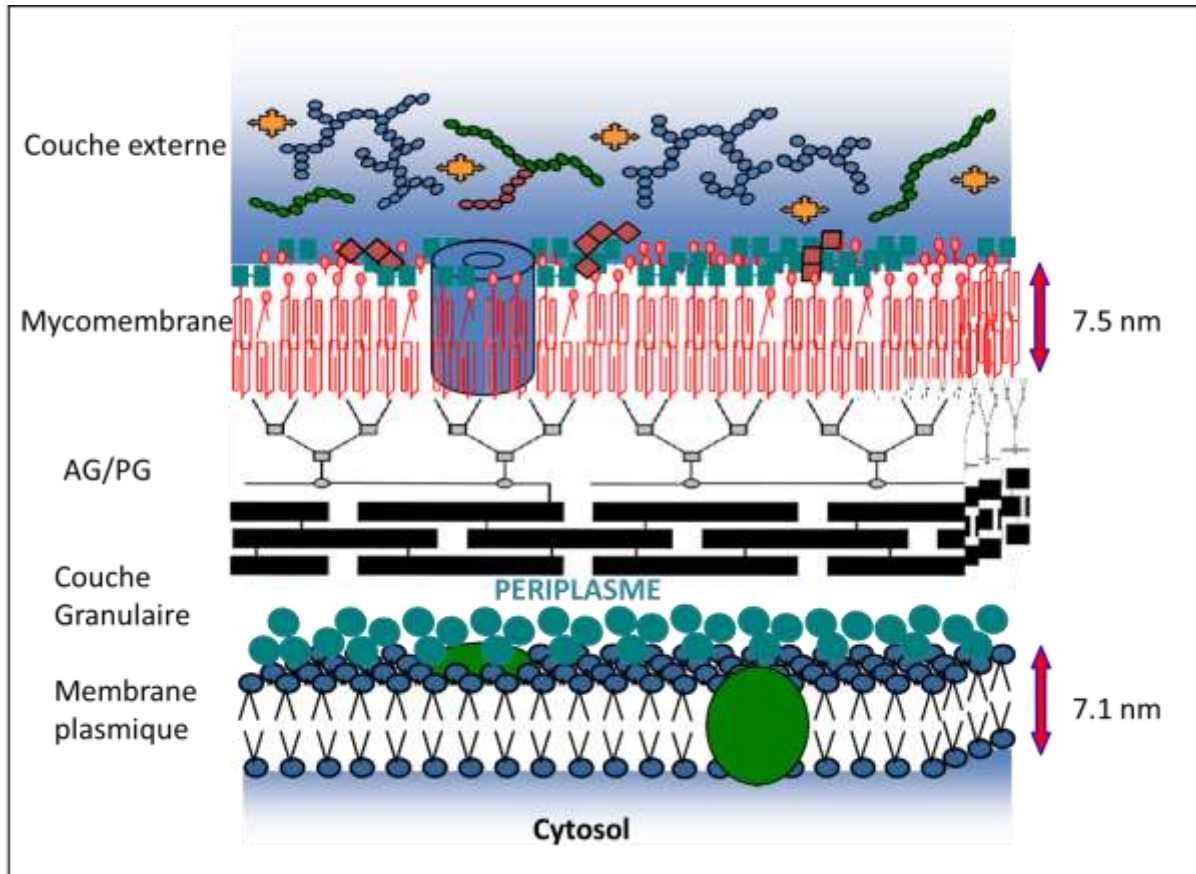


Figure 5 : Schéma de l'enveloppe mycobactérienne (35).

3.4.3.4 Caractères biochimiques

La présence de colonies sur les milieux solides (Coletsos et/ou Löwenstein Jensen) n'est pas systématiquement synonyme de B.K alors il est indispensable de procéder à l'identification des mycobactéries par des épreuves biochimiques sur les colonies. Les tests biochimiques utiles sont la Catalase, l'hydrolyse Tween 80, la production de Niacine, la Nitrate réductase, la Phosphatase acide, l'Arylsulfatase à 3 jours, l'Arylsulfatase à 10 jours, la Pyrazinamidase, la α -Esterase, la β -Esterase, la β -galactosidase, le profil d'acide mycolique, l'analyse d'hybridation ADN-ADN et la séquence d'ARN ribosomique 16S (29).

3.4.4 Pathogénicité

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) est l'agent pathogène clé de la tuberculose qui envahit et se réplique à l'intérieur du macrophage de l'hôte. L'agent pathogène intracellulaire, Mtb infecte principalement les macrophages pulmonaires humains. D'une manière générale, au cours de ce processus, les micro-organismes sont piégés dans les phagosomes, qui fusionnent avec les lysosomes et les formes phagolysosomes. Finalement, le processus digestif survenant à l'intérieur des résultats de phagolysosomes dans la destruction des micro-organismes envahis. Cependant, Mtb après les échappées phagocytées de ce mécanisme de défense par les macrophages infecte et survit dans l'environnement défavorisé. Mtb utilise les macrophages pour son propre processus de réplication. Les mécanismes de défense de Mtb reposent sur plusieurs stratégies de survie. Contrairement aux souches de mycobactéries non pathogènes, les souches de Mtb pathogènes préviennent le processus de maturation des phagosomes et empêche l'acidification des phagosomes. Ils inhibent également la formation du complexe lysosomes et phagosomes. En outre, la bactérie affecte l'apoptose des macrophages et supprime les réponses antimicrobiennes, aidant ainsi la bactérie à échapper aux phagosomes. La bactérie devient indétectable pour le système immunitaire inné, car l'antigène du CMH de classe II évite sa présentation. De cette manière, Mtb est capable de manipuler et de survivre dans l'environnement hostile pulmonaire ou d'autres parties des macrophages de l'hôte (1).

Les macrophages infectés acquièrent des caractéristiques de cellules épithéloïdes et giganto-cellulaires car ils produisent en excès des lipides par action directe du BK sur la chaîne métabolique lipidique cellulaire. Ces lipides vont servir de nutriments aux mycobactéries. Cette accumulation de lipides va conduire à la formation du caséum par éclatement de ces cellules géantes. La production de caséum est spécifique des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* permettant la transmission interhumaine par voie aérienne (32).

3.5 Facteurs favorisant la contamination

- Facteurs socio-économiques : pauvreté, malnutrition, guerres, migrations, toxicomanie, milieu carcéral ;
- Immunosuppression : VIH/SIDA, malnutrition aiguë et sévère, diabète, traitement immunosuppresseur chronique (stéroïdes, anticorps monoclonaux contre le facteur nécrotique tumoral), système immunitaire peu développé (enfants, troubles primaires de l'immunodéficiência), sujets âgés, transplantés d'organe solide ;
- Professionnel : agents de santé, mines, travailleurs de la construction, pneumoconiose (silicose)
- Natifs de pays de forte endémie (Inde, Indonésie, Chine, Nigeria, Pakistan et Afrique du Sud) et des continents endémiques (Afrique, Asie, Europe de l'Est et Amérique Latine et centrale) (31)(32)(36).

3.6 Particularités de la tuberculose de l'enfant

- La tuberculose de l'enfant est rare mais se présente sous formes cliniques fréquemment différentes de celles de l'adulte. Chez l'enfant en bas âge, les formes extra-pulmonaires prédominent, en particulier les atteintes ganglionnaires médiastinales et disséminées (miliaire et méningite). A l'âge scolaire les atteintes pulmonaires deviennent proportionnellement plus fréquentes et la tuberculose se présente sous une forme plus proche de celle de l'adulte.
- Une autre caractéristique de la tuberculose de l'enfant est la tendance au développement rapide de la maladie chez le sujet en bas âge, même immunocompétent, mais plus encore chez l'enfant immunodéprimé.
- La troisième caractéristique de la tuberculose de l'enfant est la difficulté liée à la confirmation bactériologique de la maladie, soit parce que l'atteinte est extra-pulmonaire, et le prélèvement de matériel pour un examen bactériologique est difficile ou impossible soit parce que les enfants atteints de formes pulmonaires ne produisent pas d'expectorations. Chez les enfants à l'âge préscolaire présentant des lésions suspectes sur le cliché thoracique, on effectue habituellement la recherche bactériologique à partir du liquide gastrique (37).

3.7 Différentes formes de tuberculose

Le diagnostic des formes cliniques est difficile chez les enfants en bas âge développant en priorité des formes extra pulmonaires de la maladie et les preuves bactériologiques étant rares. Les formes redoutées chez l'enfant sont la méningite et la miliaire tuberculeuses. Les formes cliniques contagieuses, similaires à celles de l'adulte, peuvent cependant s'observer à l'âge scolaire et à l'adolescence (37).

3.7.1 Tuberculose pulmonaire commune

La tuberculose pulmonaire et la lymphadénopathie intra thoracique associée sont les manifestations les plus fréquentes de la tuberculose chez les enfants. Les symptômes communs chez les enfants atteints de TB pulmonaire comprennent la toux non productive prolongée, la fièvre intermittente de bas grade, une dyspnée légère, l'anorexie, les symptômes constitutionnels, y compris la perte de poids ou l'incapacité à prospérer. Les cas de tuberculose primaire sont asymptomatiques dans 50% des cas, mais les caractéristiques radiologiques et la sensibilité à la tuberculine sont souvent présentes. Les symptômes sont plus susceptibles de se produire chez les nourrissons que chez les enfants d'âge scolaire. En particulier, chez les nourrissons atteints de tuberculose pulmonaire primitive, les symptômes et signes pulmonaires sont rares, bien qu'une respiration sifflante et une diminution des bruits respiratoires puissent accompagner l'obstruction bronchique locale. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques et se chevauchent avec de nombreuses autres formes de maladies pulmonaires. La tuberculose pulmonaire atteint habituellement les lobes supérieurs droit et gauche, où la ventilation est plus importante. Cela peut prendre la forme d'un complexe primaire avec lymphadénopathie associée tandis que la calcification et les lésions cavitaires ne sont pas fréquentes. L'atteinte pleurale est secondaire à une invasion directe de la cavité pleurale, entraînant un épanchement pleural et un empyème occasionnel. En vues frontales et latérales, la radiographie thoracique est l'un des outils très utiles pour le diagnostic de la tuberculose chez les enfants. Cependant, les résultats de la radiographie thoracique chez les enfants peuvent être variables et non spécifiques. Les observations radiologiques les plus courantes sont celles de la lymphadénopathie hilare ou subcarinale en absence de modifications parenchymateuses significatives. Le modèle radiologique adulte classique avec lésions cavitaires et infiltrats du lobe supérieur domine à l'approche de l'adolescent. La tomодensitométrie thoracique (TDM) offre une supériorité sur la délimitation du parenchyme, la lymphadénopathie, les lésions endobronchiques et la cavitation (38). C'est la forme excavée la plus productrice de bacilles, source de transmission à l'entourage (36).

La maladie post-primaire survient plus fréquemment chez les adultes et les adolescents. Il est rare chez les jeunes enfants. Dans les cas de maladie post-primaire, les symptômes typiques de la tuberculose sont accentués et la toux est plus productive, mais les signes physiques peuvent ne pas être prononcés ou même être absents même en présence de grosses cavités (36).

3.7.2 Tuberculose miliaire

Autrefois considérée comme tuberculose extra pulmonaire ; elle est maintenant classée comme tuberculose pulmonaire au vu des lésions au niveau du parenchyme pulmonaire.

Il s'agit d'une dissémination massive des bacilles dans l'organisme. De nombreux petits tubercules, semblables à des grains de mil, sont trouvés dans tous les organes. Cette forme atteint surtout les enfants et les personnes immunodéprimées.

Les symptômes ne sont pas spécifiques : perte de poids, fièvre, adénopathies, splénomégalie, toux, dyspnée, plaintes gastro-intestinales. Les enfants dénutris et les malades VIH-positif peuvent ne pas présenter de signes de la tuberculose.

En général le diagnostic est fait sur la base d'une image miliaire à la radiographie du thorax.

Le test à la tuberculine (Intradermoréaction) peut être négatif (39). La tuberculose disséminée, si elle n'est pas traitée, est associée à une mortalité infantile élevée (40).

3.7.3 Tuberculoses extra-pulmonaires

Il s'agit de l'ensemble des localisations de tuberculose en dehors du poumon. Les atteintes pleurales et médiastinales en font partie. Elles peuvent survenir à tout âge. La fréquence est élevée avec la survenue du VIH.

Les manifestations extra pulmonaires de la tuberculose sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et impliquent un large éventail de phénotypes (39). En général, la tuberculose extra pulmonaire est présente dans environ 30% des infections pédiatriques à *M. tuberculosis*, contre 15% des cas adultes (40).

3.7.3.1 Tuberculose ganglionnaire

Dans les pays où la tuberculose est endémique, elle est la cause la plus fréquente d'adénopathies. Il faut la suspecter chez tout patient qui présente des ganglions lymphatiques hypertrophiés, fermes, asymétriques, de plus de 2 cm de diamètre, indolores, froids, ou quand

un ganglion devient fluctuant ou fistulisé pendant plusieurs mois. Elle s'accompagne généralement de perte de poids.

Les ganglions cervicaux sont le plus souvent atteints et il est difficile de les distinguer cliniquement d'autres causes d'adénopathies telles que les adénopathies associées au VIH, les lymphomes et d'autres adénites infectieuses qui sont également courantes. Le diagnostic est fait par l'examen bactériologique des sécrétions ou du liquide d'aspiration et par la biopsie (39).

3.7.3.2 Tuberculose osseuse

La tuberculose osseuse s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne vertébrale thoracique (mal de POTT) (37). La radiographie osseuse, la TDM, et l'IRM permettent de rechercher les lésions (36).

La présence de signes inflammatoires biologiques est mise en évidence par la NFS, la VS, la CRP. La confirmation diagnostique est faite par l'histologie des fragments de biopsies osseuses en culture qui se réalisent en milieu spécialisé et montrent le granulome tuberculeux (39).

3.7.3.3 Tuberculose pleurale

L'épanchement pleural se produit dans 2 à 38% de tous les cas de tuberculose chez les enfants. L'épanchement pleural localisé accompagne habituellement l'infection primaire asymptomatique et se résorbe spontanément. Un épanchement pleural plus important et cliniquement significatif se produit, bien qu'il soit rare chez les jeunes enfants. Cette complication est généralement unilatérale mais pourrait également être bilatérale. La pleurésie tuberculeuse est plus fréquente dans la tuberculose post-primaire chez les adolescents ; et à cet âge, l'épanchement est para pneumonique. L'épanchement pleural se manifeste par un début aigu de fièvre, une douleur thoracique transitoire aggravée par une inspiration profonde et un essoufflement. Les signes d'épanchement pleural incluent la tachypnée, la diminution des bruits respiratoires, la matité à la percussion et, parfois, le décalage médiastinal. Le test cutané à la tuberculine est généralement positif dans 70% à 80% des cas (40).

3.7.3.4 Tuberculose péricardique

La péricardite tuberculeuse n'est présente que dans 0,5% à 4% des cas de tuberculose chez les enfants et se manifeste soit par invasion directe, soit par drainage lymphatique des ganglions

lymphatiques sous-carinaux. Il présente habituellement des symptômes non spécifiques, y compris une fièvre de bas grade, un malaise, des sueurs nocturnes et une perte de poids. Le liquide péricardique est typiquement sérofibrineux ou hémorragique et rarement positif à l'examen microscopique après la coloration Ziehl-Neelsen.

La culture du liquide péricardique pourrait être positive dans 30 à 70% des cas. Le rendement bactériologique de la biopsie péricardique est plus élevé que celui du liquide péricardique (40).

3.7.3.5 Tuberculose neuro-méningée

La méningite tuberculeuse est la deuxième manifestation extra pulmonaire de la tuberculose chez les enfants. Elle survient généralement chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans. Les principales caractéristiques cliniques sont la conscience altérée, les signes neurologiques focaux, la fièvre et les convulsions. Chez les nourrissons plus jeunes, les symptômes ne sont pas spécifiques, y compris la fièvre, l'agitation et une alimentation réduite. L'atteinte cérébelleuse est plus typiquement décrite chez les enfants que chez les adultes. Les résultats de la tomodensitométrie crânienne commune sont l'hydrocéphalie, l'amélioration basilaire et les modifications de l'ischémie cérébrale secondaire à une vascularite cérébrale et à une augmentation de la pression intracrânienne. Malgré les progrès de la chimiothérapie, la méningite tuberculeuse demeure la forme la plus sévère de TB extra pulmonaire avec un taux de mortalité significatif à 19% et des séquelles neurologiques dans 53% des cas (38).

3.7.3.6 Tuberculose des voies urinaires

La maladie commence habituellement silencieusement avec seulement une hématurie et une pyurie stérile. La dysurie et/ou la douleur abdominale du flanc sont associées à une maladie prolongée. La pyélographie intraveineuse montre souvent des lésions de masse unilatérales à l'intérieur du parenchyme rénal, de multiples défauts de remplissage, ainsi que des complications possibles telles que l'hydronéphrose, les uretères dilatés et le rétrécissement urétéral (40).

3.7.3.7 Tuberculose congénitale

La tuberculose congénitale était autrefois une forme rare de tuberculose, mais l'incidence dans les zones endémiques a augmenté, reflétant l'épidémie de TB-VIH. La transmission peut être transplacentaire ou périnatale après l'aspiration de l'agent pathogène à partir du liquide amniotique infecté d'une mère atteinte de tuberculose. Elle présente habituellement avant

trois mois une lymphadénopathie, une hépatosplénomégalie, une ascite, une tachypnée, des problèmes d'alimentation et un manque de prise de poids.

L'indice de suspicion est élevé par la tuberculose maternelle active au cours de la grossesse et la faible réponse du nouveau-né au traitement.

La confirmation peut être effectuée par un examen histopathologique du placenta. La mortalité est fréquente et survient dans les deux mois, car la maladie se propage rapidement. Cependant, avec une détection précoce et l'institution de six mois de thérapie combinée, le nourrisson répond bien au traitement antituberculeux (40).

3.7.3.8 Tuberculose digestive

L'entérite tuberculeuse et les rares ulcères tuberculeux indolores sur la muqueuse, le palais ou les amygdales associés à l'élargissement des ganglions lymphatiques régionaux sont inclus. Elle peut être transmise par la déglutition de matériels ou substances souillés par le MTBC ou par la voie hématogène, se présente sous forme de douleurs abdominales chroniques comme la diarrhée, la constipation, les douleurs, la fièvre de bas grade, la perte de poids et un test positif de sensibilité à la tuberculine. L'ulcère peu profond se forme dans les plaques de Peyer de l'iléon terminal et autour de l'appendice. La TB de l'œsophage est généralement dû à une forte ingestion d'inoculum de MTBC ou de fistule trachéo-œsophagienne chez un tuberculeux pulmonaire. La TB de l'œsophage et la parotidite tuberculeuse sont rares.

Il existe des caractéristiques associées d'adénite mésentérique qui peuvent être compliquées par une obstruction intestinale et une péritonite.

La péritonite pourrait résulter directement d'une dissémination hématogène, auquel cas elle sera généralisée plutôt que localisée. Parfois, une lésion de masse non-tendre peut résulter du matage des ganglions, de l'épiploon et du péritoine (40).

3.7.3.9 Tuberculose cutanée

La tuberculose cutanée constitue 1% à 2% des cas de tuberculose et se présente sous forme de lésions cutanées d'hypersensibilité et/ou de lésions causées par l'effet direct des agents pathogènes. Les véritables infections cutanées comprennent la tuberculose miliaire cutanée, la tuberculose primitive cutanée, la tuberculose cutanée orificielle. L'implication de la peau dans les ganglions lymphatiques ou la tuberculose ostéo-arthritique est appelé scrofuloderma (40).

3.7.3.10 Autres formes de tuberculose

Globalement, la tuberculose peut atteindre n'importe quel organe du corps. Les autres localisations peuvent être rénale, laryngée, cérébrale, ou hépatique. Ces formes de tuberculose sont rares chez les enfants et qui sont difficiles à diagnostiquer et impliquent des techniques plus complexes (40).

3.8 Pharmacorésistance

La tuberculose pharmacorésistante est un problème majeur et croissant qui englobe la tuberculose multi-résistante et la tuberculose ultra-résistante. Les souches TB-MR sont résistantes à l'INH et à la RMP, alors que la TB-UR est une forme de TB-MR également résistante aux fluoroquinolones et à au moins un des médicaments injectables de seconde intention (amikacine, kanamycine et capréomycine) (13). Les souches de TB-UR ont été signalées pour la première fois en 2006. Avec l'augmentation du nombre de cas de TB-MR dans le monde, il y a eu aussi un nombre croissant de TB-MR chez les enfants.

Le tableau clinique d'une TB-MR chez l'enfant est similaire au tableau clinique de toute forme de TB chez l'enfant (voir ci-dessus). Le diagnostic est très souvent fait sur des bases cliniques et radiologiques, car la confirmation bactériologique n'est pas toujours possible. Il y a un fort index de suspicion avec la présence de l'un des critères ci-dessous (41).

Critères importants de suspicion de TB-MR :

- Contact étroit avec une personne ayant une TB-MR connue ;
- L'enfant a pris un traitement de première ligne mais ne s'est pas amélioré au bout de deux mois (fin de la phase intensive) : persistance des symptômes, absence de prise de poids ou persistance d'un frottis positif ;
- Si l'enfant est en contact étroit avec une personne qui a été en échec de traitement antituberculeux ou qui est non observant à ce traitement, il faut essayer de savoir si cette personne a une TB-MR confirmée.

La résistance peut survenir à cause de l'un des éléments suivants : altérations du site de liaison des molécules médicament-cible ; perte d'enzymes activant les molécules de médicament ; changements de perméabilité au médicament, y compris efflux ; et la production d'enzymes inactivant les médicaments.

La résistance peut être primaire ou acquise. En cas de résistance primaire au médicament, le patient acquiert une souche résistante et peut la transmettre à d'autres. Chez les enfants, la

résistance primaire est plus fréquente que la résistance acquise, mais cette dernière survient surtout chez les enfants infectés par le VIH (41).

3.9 Diagnostic

3.9.1 Approches diagnostiques

Le diagnostic de la tuberculose chez les enfants est difficile ; ce défi peut être relevé par l'optimisation du diagnostic avec un spécimen de bonne qualité (42). Les enfants ont tendance à avoir une tuberculose paucibacillaire rendant la confirmation microbiologique rare. En conséquence, la plupart des décisions sont basées sur le diagnostic clinique qui repose sur une combinaison de signes, de symptômes, de résultats radiologiques et d'identification d'un cas contact TB et/ou occasionnellement la confirmation par la mise en évidence de lésions anatomopathologiques spécifiques (24).

Le tableau clinique et l'approche du diagnostic de la TB pulmonaire chez les enfants plus âgés (plus de 10 ans) et les adolescents sont similaires à ceux des adultes (41).

3.9.2 Signes cliniques

Les signes cliniques de la tuberculose maladie sont une association d'altération de l'état général avec cassure de la courbe de croissance (poids/taille), l'anorexie, amaigrissement, diminution d'envie de jouer et de l'activité et fléchissement scolaire chez l'enfant ; une toux persistante plus de 21 jours, dyspnée asthmatiforme sans amélioration après une antibiothérapie à large spectre ; une fièvre nocturnes prolongée de plus de 15 jours, des sueurs nocturnes et éventuellement des hémoptysies.

En raison de la lenteur de multiplication du bacille tuberculeux (temps de dédoublement d'environ 20 h), la maladie tuberculeuse est lentement évolutive. L'infection tuberculeuse latente est asymptomatique détectable par tests IDRT et IGRA (39)(30).

3.9.3 Radiographie pulmonaire

La radiographie du thorax est utile pour le diagnostic de la tuberculose chez les enfants mais les images souvent difficiles à interpréter, ne sont pas spécifiques et ne doivent pas constituer, à elles seules, le diagnostic (39).

3.9.4 Anatomopathologie

Elle est utile lorsqu'elle met en évidence un granulome épithélioïde et giganto-folliculaire dans un contexte évocateur. La présence de BAAR à la coloration de Ziehl-Neelsen

renforcent encore cette suspicion, mais la bactériologie est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer, en particulier, une mycobactérie non tuberculeuse (43).

3.9.5 Diagnostic bactériologique

La confirmation de la tuberculose repose sur la mise en évidence du BK dans les produits pathologiques. Les échantillons sont constitués d'expectoration chez le grand enfant ayant une toux productive. En cas de difficultés de recueil des expectorations, le tubage gastrique peut être pratiqué ; ce qui nécessite de garder l'enfant à jeun indemne de tout mouvement, et de placer une sonde gastrique. D'autres procédures plus invasives permettent aussi de recueillir des échantillons (les aspirations naso-pharyngées ; Biopsies, liquides de ponction, lavage broncho-alvéolaire, etc) (39).

L'examen direct est fait après la coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'Auramine et l'observation des bacilles tuberculeux se fait respectivement au microscope optique et au microscope à fluorescence.

Les milieux liquides sont faits pour la plupart avec la même base (7H9) et doivent être supplémentés avec des facteurs de croissance rendus sélectifs à l'aide d'un mélange d'antibiotiques (afin d'augmenter la spécificité de la culture) (22).

Les milieux liquides appropriés sont utilisés (milieu MGIT utilisé manuellement ou avec l'automate Bactec 960 (Becton Dickinson), milieu BacT/Alert 3D MP de l'automate BacT/Alert 3D (BioMérieux), VersaTREK system, milieu MB Redox) ; la détection de la multiplication bactérienne, basée sur des principes physicochimique (consommation d'oxygène détectée par une fluorescence à partir d'un composé fixé au fond du tube, le métabolisme bactérien qui produit une acidification du milieu avec virage d'un indicateur coloré ou une modification de pression) se fait au moins une semaine.

La culture permet de faire l'identification des mycobactéries isolées et de procéder à l'antibiogramme (44).

L'identification des cultures positives de BK est faite, soit par les techniques moléculaires (tests GenoType *Mycobacterium*), soit par la spectrométrie de masse (MALDI-TOF) ou par la détection immuno- chromatographique (TB Ag MPT64) (22)(44).

3.9.6 Techniques moléculaires

Des techniques d'amplification de l'acide nucléique de différents formats ont été validées pour le diagnostic de la TB, ce qui semble être recommandé pour les cas paucibacillaires, comme chez les enfants. Deux essais de PCR en temps réel imbriqués ont été approuvés par

l'OMS. Les tests de sonde de ligne sont déployés au niveau du laboratoire central; tandis que Gene Xpert MTB / RIF sont destinés aux laboratoires périphériques (40)(45).

3.9.7 Séquençage

Les souches non identifiées ou pour lesquelles une incertitude demeure font l'objet d'un séquençage. Le séquençage de l'ADNr 16S, des gènes *hsp65*, *rpoB* et *its* permet d'identifier la majorité des espèces d'intérêt médical après comparaison de la séquence obtenue auprès de banques de données disponibles sur Internet (Blast, Ridom) (44).

3.9.8 Diagnostic indirect : TCT et IFN- γ

Ces tests permettent de diagnostiquer l'infection tuberculeuse chez la plupart des patients asymptomatiques. Les tests d'infection tuberculeuse (TCT et IFN- γ) deviennent positifs pendant la stimulation de l'immunité à médiation cellulaire. Les résultats de IFN- γ sont interprétés de la même manière pour les enfants que pour les adultes (46).

3.9.8.1 Test cutané à la tuberculine : TCT *in vivo*

L'intradermoréaction à la tuberculine est le test standard pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Il est constitué d'un extrait de 5 unités tuberculiques de dérivé protéique purifié (PPD) stabilisé dans du Tween 80 obtenu à partir du filtrat de la culture des bacilles tuberculeux, stérilisé et concentré. La technique Mantoux est utilisée en administrant 0,1ml de PPD en intradermique dans le côté ventral de l'avant-bras. L'apparition immédiate d'une papule indique une technique correcte. Une réaction d'hypersensibilité retardée au TCT atteint habituellement un pic entre 48 et 72 h. Le diamètre de l'induration est mesuré 72 h après l'injection perpendiculairement à l'axe d'administration en millimètres. Le résultat est positif ou négatif. Chez les enfants de moins de 15 ans l'interprétation de la mesure dépend du contexte et du statut vaccinal. Elle est résumée sur le tableau ci-dessous (46) (47).

Tableau III : Interprétation de TCT chez les enfants moins de 15 ans (47)

	5 mm	5 – 9 mm	10 – 14 mm	≥ 15 mm
BCG datant moins de 10 ans	IDR négative	IDR post vaccinale	Zone de doute	IDR positive
Non vacciné ou BCG > 10 ans	IDR négative	Zone de doute	IDR positive	IDR positive
Tous les enfants	Virage = augmentation ≥ 10 mm dans entre 2 mois et 2 ans = infection tuberculeuse			
Tous les enfants	IDR phlycténulaire = infection tuberculeuse			

3.9.8.2 Tests pour la détermination de la production d'interféron gamma (IFN- γ) *in vitro*

Les techniques sont basées sur la détection de l'interféron gamma dans le sang (test de libération de l'interféron gamma [IGRA]), une cytokine clé dans le contrôle de l'infection tuberculeuse, qui est libérée en réponse à la stimulation *in vitro* des lymphocytes T sensibilisés par les antigènes spécifiques à *M. tuberculosis*. Actuellement, les antigènes de la région génétique RD1 sont utilisés pour la stimulation des cellules T : *antigène sécrétoire précoce cible 6* (ESAT-6) et *protéine de filtrat de culture*¹⁰ (CFP-10), et la région du gène de l'antigène RD11 : RV2654, présent dans le complexe *M. tuberculosis*, mais absent dans les deux BCG et la plupart des autres mycobactéries.

Il existe deux IGRA disponibles sur le commerce, QuantiFERON-TB Gold (QFT, Cellestis / Qiagen, Carnegie, Australie) et T-SPOT.TB (T-SPOT, Oxford Immunotec, Abingdon, Royaume-Uni).

Les techniques IFN- γ permettent de distinguer les individus infectés par *M. tuberculosis* de ceux vaccinés avec le BCG et ceux infectés par d'autres mycobactéries, à l'exception de tuberculose maladie (47)(46)(48).

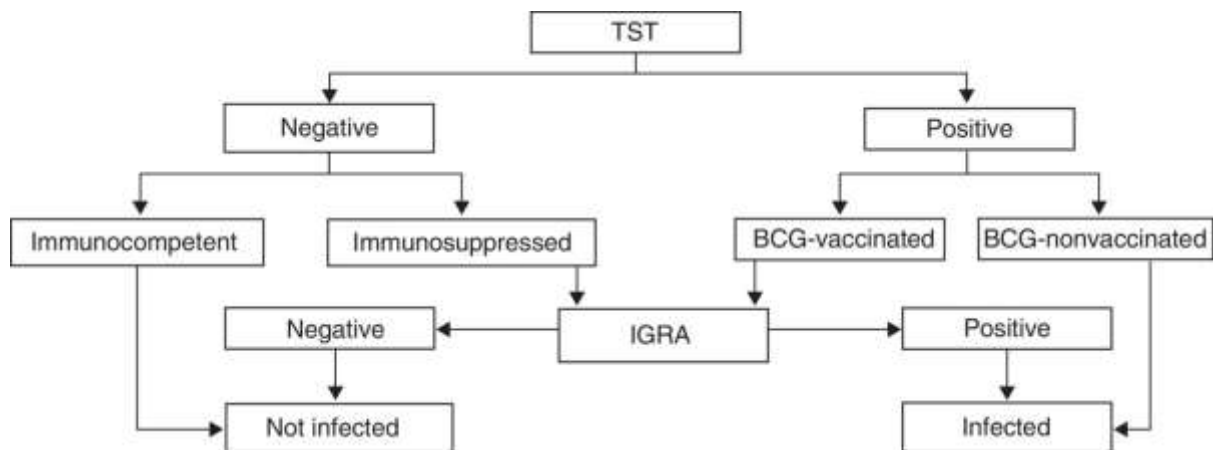


Figure 6 : Algorithme utilisation conjointe du test cutané à la tuberculine (TCT) et des techniques de détermination de l'interféron gamma (IGRA) pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse (47)(48).

3.9.9 Diagnostic différentiel

Comme les symptômes ne sont pas spécifiques, le diagnostic différentiel doit inclure la septicémie bactérienne, la pneumonie néonatale (virus, bactéries, *Candida*, *P. jirovecii*) et d'autres infections transmises verticalement (toxoplasmose, cytomégalovirus, rubéole, herpès, VIH) (48).

3.10 Prise en charge thérapeutique de la tuberculose

Les taux de guérison et de guérison probable chez les enfants sont de 80% à 90% comparés au succès du traitement chez les adultes de 48% à 62% (13).

3.10.1 Traitement curatif

Le principe du traitement de la tuberculose chez l'enfant est similaire que celui de l'adulte selon un schéma thérapeutique standardisé de courte durée, une posologie correcte selon l'OMS, le PNLT et l'UILTMR pour éviter les cas de rechute (39).

Les antituberculeux sont administrés une seule fois par jour par voies orale et/ou parentérale à jeun 1 heure avant ou 2 heures après le repas (optimisation absorption) (4).

L'OMS a recommandé le suivi régulier basé sur 3 axes : la tolérance, l'efficacité et l'observance du traitement antituberculeux (39).

Les médicaments antituberculeux essentiels utilisés au Mali sont l'isoniazide (H), la Rifampicine (R), la Streptomycine (S), la Pyrazinamide (Z) et l'Ethambutol (E) (39).

Au Mali, la streptomycine n'est pas utilisée chez les enfants car les injections douloureuses et des lésions irréversibles du nerf auditif sont possibles (39).

Tableau IV: Posologies recommandées chez les enfants et mode d'action des médicaments antituberculeux essentiels (39)

Médicaments	Abréviation usuelle	Dosage en mg / kg (min et max)	Mode d'action
Isoniazide	H, INH	5 (4-10)	(Pro-médicament) bactéricide inhibant l'énoyl-ACP réductase
Rifampicine	R, RMP	10 (8-12)	Bactéricide inhibant la synthèse de la paroi cellulaire mais plutôt l'ARN polymérase.
Pyrazinamide	Z, PZA	25 (20-30)	(Pro-médicament) inhibe la paroi cellulaire, l'acide gras synthétase
Ethambutol	E, EMB	15 (15-20)	Inhibe la paroi cellulaire, la synthèse de l'arabinogalactane.

Tableau V : Schéma thérapeutique des médicaments antituberculeux selon les catégories (39)

Catégorie de traitement	Groupes de maladies	Régimes de chimiothérapie	
		Phase d'attaque	Phase d'entretien
I	Nouveaux cas de TP frottis positif ; Nouveaux cas de TP à culture positive ; Nouveaux cas de TP frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires) ; Primo-infection avec opacité pulmonaire ; Formes sévères de TP et TEP.	2 RHZE	4 RH
II	Cas de TP déjà traités par un primo traitement ; Rechute ; Reprise évolutive après l'interruption prématurée ; Echec.	2 RHZES/ 1 RHZE	5 RHE
III	Primo-infection symptomatique sans opacité pulmonaire ; Nouveaux cas de TP frottis négatif mais à lésions parenchymateuses peu étendues ; Formes communes de TEP (adénopathies périphériques, pleurésies, ascite, tuberculose osseuse), chirurgie des séquelles de la Tb thoracique	2 RHZE	4 RH
IV	Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de la catégorie II) Cas de TP à bacilles multi résistants	Régimes standardisés ou individualisés de 2 ^{ème} ligne	

Le schéma de catégorie III : 2(RHZ) E/ 4(RH) est indiqué dans tous les cas confirmés de tuberculose de l'enfant de 0 à 15 ans (TPM+nc, TPM-nc, TPM0nc et TEP) sans tenir compte de l'état clinique de l'enfant.

Le cas de retraitement de l'enfant tuberculeux, le schéma opté est le suivant : 3(RHZ) E/ 5 (RH), 3((R60H30Z150) (R60H60) E100) /5 ((R60H30) + (R60H60) E100).

Les cas graves de tuberculoses osseuse et méningite doivent être traités dans un hôpital. Le traitement dure 12 mois dont la phase intensive en primo traitement comprend 2 mois et 3 mois pour les cas de retraitement, les phases de continuation sont respectivement de 10 mois et 9 mois (39)(49).

Deux schémas thérapeutiques pour la tuberculose latente sont possibles dont un schéma en monothérapie car inoculum bactérien faible :

- Isoniazide seule pendant 9 mois, en prise quotidienne de 10-20 mg/kg, maximum (max) : 300 mg ;
- Rifampicine et isoniazide pendant 3 mois, (isoniazide 10 mg/kg/j, max : 300mg et rifampicine 15mg/kg/j, max : 600mg).

Le traitement de la coinfection TB/VIH est identique que celui des enfants non infectés par le VIH. Il doit être associé par un traitement cotrimoxazole et antirétroviral avec leurs posologies adaptées aux enfants (39).

Il n'est pas nécessaire d'isoler l'enfant de sa mère sauf l'indication du Médecin ; maintenir l'allaitement.

Si la mère en pré-partum avec frottis positif, le nouveau-né doit être mis immédiatement sous un traitement curatif complet.

Si le frottis de la mère est positif en début de grossesse et négatif en pré-partum, le nouveau-né est mis sous la prophylaxie de l'INH (5mg/Kg/jour) pendant 6 mois.

Si la mère a toujours le frottis négatif alors il faut vacciner et surveiller le nouveau-né. C'est aussi valable pour une femme allaitante (39).

Il impose l'hospitalisation dans un service spécialisé, un respect strict des précautions complémentaires «Air», l'utilisation d'antituberculeux de 2^{ème} ligne, et une durée de traitement prolongée (18 à 24 mois) (4).

3.10.2 Traitement préventif

3.10.2.1 Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie repose sur l'un des trois schémas suivants : INH (5 mg/kg/j) pendant 9 mois (de 6 à 12 mois), ou INH (4-5 mg/kg/j) + RMP (10 mg/kg/j) pendant 3 mois, ou RMP (10 mg/kg/j) + PZA (20 mg/kg/j) pendant 2 mois, quel que soit le statut vaccinal et VIH ; 06 mois de traitement offrent une diminution significative du risque de réactivation mais moins marquée qu'un traitement de neuf mois. Le schéma de 2 mois n'est pas recommandé en première intention, compte tenu d'une toxicité accrue du PZA sans efficacité supérieure. Son utilisation doit conduire à une surveillance hépatique régulière. L'enfant sera vacciné par le BCG après la chimio prophylaxie (37)(50).

3.10.2.2 Vaccination par BCG

Le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est une souche *M. bovis* atténué de sa virulence. Le BCG ne confère pas une protection totale contre la tuberculose maladie chez l'enfant mais protège l'enfant contre les formes graves de la tuberculose. Il n'est pas recommandé chez les nourrissons infectés par le VIH en raison d'un risque élevé de maladie disséminée par le BCG et de l'accélération possible de la maladie à VIH. Le BCG est administré aux nourrissons à la naissance dans la plupart des régions où la tuberculose est endémique (13)(51).

La vaccination par le BCG est introduite dans le programme élargi de vaccination (PEV), le protocole vaccinal national au Mali et attribuée au centre national de l'immunisation (39).

4 MATERIEL ET METHODES

Pour évaluer la prévalence de la tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans, nous avons réalisé une étude prospective à l'Hôpital du Mali, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017 (1an). Les échantillons ont été acheminés et analysés au laboratoire du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako (CICM-Bamako).

4.1 Matériel

4.1.1 Cadre d'étude

- Service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali. Cet hôpital est un centre de 3^{ème} référence au Mali et est situé sur la rive droite du fleuve Niger dans le quartier de Missabougou en commune VI du District de Bamako. L'Hôpital du Mali est une structure née de la collaboration entre la République Populaire de Chine et celle du Mali. Il a été créé par la loi n°10-010 du 20 mai 2010 et inauguré en septembre 2010. Il comporte actuellement les services suivants : médecine et spécialités médicales, chirurgie et spécialités chirurgicales, urgences et réanimation, imagerie médicale, laboratoires de diagnostic médical, radiothérapie et pharmacie hospitalière. Il a une capacité de 132 lits. Au total 35267 patients ont consulté dans cet hôpital dont 3654 ont été hospitalisés en 2017.

Le service de pédiatrie est composé d'unités et de sous unités :

- L'unité d'hospitalisation composée des sous-unités de néonatalogie, de pédiatrie générale et des urgences pédiatriques,
- L'unité de consultation externe composée de 3 salles de consultation

Le service a une capacité de 37 lits. Le personnel est composé de neuf (9) agents nationaux, dont quatre pédiatres, un technicien supérieur, trois (3) infirmiers, un aide-soignant et une équipe chinoise composé d'un médecin pédiatre et une infirmière.

En 2017 au total 11354 enfants ont été reçus en consultation externe dont 983 ont été hospitalisés (Rapport annuel 2017 du conseil d'administration de l'Hôpital du Mali).

Les missions assignées au service de la pédiatrie sont le diagnostic et le traitement curatif chez les enfants, la prévention des maladies à transmission mère-enfant, les formations et les activités de recherche.

- Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Bamako (CICM-Bamako) a constitué notre cadre d'étude. Le CICM est situé dans le quartier de l'ex- base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux. Fruit de la collaboration entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux, le CICM a été mis en place suite à la signature de l'accord-cadre N° 0956/1899 du 18 février 2004 entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux ainsi que la convention du 16 janvier 2005 et son protocole annexe du 11 mai 2011 entre le Ministère de la Santé et la Fondation Mérieux. La pose de la première pierre du CICM a été effectuée le 15 janvier 2004 et son inauguration a eu lieu le 17 janvier 2005. Les activités du CICM ont effectivement démarré le 2 mai 2005.

Le CICM est organisé en plusieurs composantes : une administration générale ; un centre de formation et un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM). Ses activités portent sur le diagnostic biologique, la formation et la recherche. Les activités de diagnostic biologiques portent sur les examens biochimiques, hématologiques, immunologiques, parasitologiques et mycologiques, bactériologiques et virologiques.

Le CICM a pour mission de participer, tout comme les autres structures du Ministère de la Santé au développement sanitaire du Mali par le service rendu aux malades, la formation, la recherche et le renforcement des capacités dans le domaine du diagnostic biologique dans des conditions désintéressées au bénéfice de la population.

Les ressources humaines du CICM sont composées de 29 agents, répartis entre les services techniques du LRM (17 agents) et les fonctions de support administratif, financier et logistique (12 agents).

Le LRM se compose d'un laboratoire 1 qui offre le cadre et le matériel pour la réalisation des examens d'hématologie, de biochimie et d'immunologie et la salle 2 prend en charge les examens de microbiologie (bactériologie, mycologie et parasitologie). Les activités de biologie moléculaire se déroulent dans 3 pièces séparées : une salle d'extraction, une salle de préparation de « Mix » et la salle d'amplification. En outre, il existe 3 salles de prélèvements.

Le CICM dispose également d'un laboratoire de confinement P3 pour la culture et l'identification des mycobactéries ; et d'un laboratoire mobile pour le diagnostic des pathogènes émergents et dangereux.

Le CICM est également en partenariat avec le laboratoire eurofins/Biomnis de Lyon chez qui des analyses spécialisées non réalisables au CICM sont effectuées.

4.1.2 Type et période d'étude

Nous avons effectué d'une étude de série de cas qui s'est déroulée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017 soit une période d'une année.

4.1.3 Population d'étude

Tous les enfants âgés de 0-15 ans hospitalisés ou ayant consulté au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali pendant la période d'étude. Les enfants ont été classés par tranche d'âges, soit de < **1 ans** nourrissons, [**1- 4 ans**] petits-enfants, [**5-9 ans**] grands enfants et

[**10-15 ans**] adolescents.

4.1.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, tout enfant âgé de 0 à 15 ans dont les parents ont donné leur assentiment hospitalisé pour :

- Une toux persistante supérieure à 15 jours ;
- Une toux réfractaire à toute antibiothérapie ;
- Les manifestations cliniques ou localisées d'une tuberculose ;
- Malnutrition aigüe et sévère ;
- Intradermo-réaction à la tuberculine positive ;
- Pour des images radiologiques en faveur d'une tuberculose ;

4.1.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude les enfants

- Hospitalisés ou ayant consulté en dehors de la période d'étude ;
- Présentant d'autres suspicions de pathologie autre que la tuberculose ;
- Dont les parents n'ont pas donné leur assentiment ;
- Chez qui les prélèvements étaient impossibles.

4.1.4 Paramètres examinés

Les variables suivantes ont été étudiées :

- **Les variables sociodémographiques** comme l'âge, le sexe, la provenance, le statut social, les ATCD médico-chirurgicaux, la notion de contagé et la profession des parents.

- **Les variables cliniques et thérapeutiques** comme : le poids, la taille, les signes cliniques, la fonction respiratoire, la température corporelle, l'état nutritionnel, le délai d'apparition des symptômes, le traitement antibiotique avant l'admission et les éléments du traitement médical et/ou chirurgical, la durée d'hospitalisation, les complications et le devenir du malade.
- **Les variables biologiques** comme la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR), l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDRT), la numération formule sanguine (NFS), la protéine C réactive (CRP), le statut VIH, l'anatomie pathologie ;
L'anémie chez les enfants a été évaluée selon le taux d'hémoglobine par les données de l'OMS dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Valeurs seuils des taux d'hémoglobine chez les enfants selon l'OMS.

TRANCHE D'AGE	HEMOGLOBINE (g/l)	
	Pas d'anémie	Anémie
Enfants de 6 à 59 mois	110	100-109
Enfants de 5 à 11 ans	115	110-114
Enfants de 12 à 15 ans	120	114-119

- **Les examens radiologiques** comme la radiographie du thorax, la TDM, l'IRM et l'échographie.

4.1.5 Définition des cas

4.1.5.1 Confirmation du cas :

❖ Tuberculose pulmonaire :

Le diagnostic de confirmation de la tuberculose pulmonaire reposait sur :

- des ATCDT médicaux et des signes cliniques tels que : la notion de contagé tuberculeux, l'altération de l'état général, la fièvre nocturne, la toux chronique, dyspnée, présences des râles pulmonaires ;
- l'intra-dermoréaction à la tuberculine positive ;
- la présence des foyers à la radiographie du thorax en faveur d'une tuberculose

- la bacilloscopie du crachat ou du liquide gastrique positive.

❖ **Pleurésie tuberculeuse :**

Le diagnostic de confirmation de la pleurésie tuberculeuse reposait sur :

- des ATCDT médicaux et des signes cliniques tels que : la notion de contagé tuberculeux, l'altération de l'état général, la fièvre nocturne, la toux sèche, dyspnée, diminution ou abolition du mure-mure vésiculaire ;
- Intradermo-réaction à la tuberculine positive ;
- La présence d'une image d'épanchement pleural à la radiographie du thorax ;
- le liquide pleural exsudatif avec un nombre important de leucocytes à prédominance lymphocytaire et /ou ;
- la bacilloscopie du liquide pleural positive

❖ **Tuberculose ganglionnaire :**

Le diagnostic de confirmation de la tuberculose reposait sur :

- des ATCDT médicaux et des signes cliniques tels que : la notion de contagé tuberculeux, l'altération de l'état général, la fièvre nocturne, adénopathie inflammatoire qui a tendance à fistuliser ;
- la bacilloscopie positive et/ou
- la biopsie ganglionnaire montrant des lésions caractéristiques de la tuberculose.

❖ **Péricardite tuberculeuse ;**

Le diagnostic de confirmation de la tuberculose reposait sur :

- des ATCDT médicaux et des signes cliniques tels que : la notion de contagé tuberculeux, l'altération de l'état général, la fièvre nocturne, dyspnée, tachycardie, assourdissement des bruits du cœur ;
- la présence d'un épanchement péricardique à l'échographie cardiaque ;
- le liquide péricardique exsudatif avec un nombre important de leucocytes à prédominance lymphocytaire et/ou ;
- la bacilloscopie du liquide péricardique positive

4.1.5.2 Les différentes formes de tuberculose

La tuberculose pulmonaire

C'est toute confirmation faite par la bacilloscopie à partir d'un crachat ou un tubage gastrique.

La tuberculose miliaire :

Il s'agit d'une dissémination massive du bacille dans tout l'organisme. De nombreux petits tubercules semblables au grain de mil sont trouvés dans tous les organes. Cette forme de tuberculose atteint surtout les poumons, le foie et la moelle osseuse.

Les formes extra pulmonaires

Une forme extra pulmonaire est déterminée en fonction de la localisation autre que pulmonaire des lésions.

La tuberculose multifocale

Elle résulte de l'association de plusieurs formes de tuberculose.

4.1.6 Suivi

Les suivis ont été regroupés en trois phases :

- Phase 1 : constitue l'observation d'hospitalisation du tuberculeux et une consultation régulière par le médecin traitant chaque semaine après sa libération jusqu'à deux mois ;
- Phase 2 : le 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} mois, l'examen bactériologique et radiologique sont demandés pour l'évaluation du traitement ainsi que l'examen clinique ;
- Phase 3 : après le traitement de 6 mois, un contrôle est fait pour la confirmation d'un cas guéri, cas d'échec, cas de rechute, cas de décès ou cas de résistance.

4.1.7 Définitions des variables d'évolution

Nouveau cas

Malade jamais traité pour la tuberculose.

Guérison

Malade à frottis négatif au cours du 5^{ème} mois et du dernier mois de traitement.

Traitement achevé

Malade ayant reçu un traitement complet mais qui n'a pas eu de contrôles bactériologiques au 5^{ème} mois et au dernier mois de traitement

Echec

Malade ayant des frottis positifs au cours du 5^{ème} mois de traitement ou plus tard durant le traitement.

Rechute

Malade déclaré guéri après une cure complète de chimiothérapie correctement suivie, et dont l'expectoration contient à nouveau des bacilles (détectés par l'examen direct ou par la culture).

Décès

Malade décédé au cours du traitement, quelle que soit la cause du décès

Interruption du traitement

Malade ayant interrompu le traitement pendant deux mois consécutifs ou plus (autrefois classé comme « abandon » ou « perdu de vue »).

Transféré vers un autre secteur

Malade ayant été transféré vers un autre l'établissement de santé et pour lequel le résultat du traitement est inconnu.

TB-MR

Les souches TB résistantes à l'INH et à la RMP.

TB-UR

Forme de TB-MR également résistante aux fluoroquinolones et à au moins un des médicaments injectables de seconde intention (amikacine, kanamycine et capréomycine).

4.1.8 Analyse et interprétation des résultats

Les données ont été saisies sur Access et analysées par SPSS 16.0 ; l'interprétation et la comparaison des variables à partir de Khi carré. Tous les tests statistiques sont interprétés avec un seuil de signification de 5% et les intervalles de confiances à 95 % des proportions sont calculés par la méthode exacte binomiale.

4.1.9 Aspect éthique

Notre étude s'inscrit dans le cadre d'un travail d'exercice de thèse de Pharmacie. Il n'a pas encore été présenté devant un comité d'éthique, mais pourrait faire l'objet pour des besoins de publication. Par ailleurs, la confidentialité a été assurée par les numéros d'identification utilisés pour l'anonymisation des patients. Les références bibliographiques n'ont fait l'objet d'aucune modification. Les règles de bonnes pratiques de laboratoire ont été respectées à

travers l'Assurance Qualité du laboratoire. Les résultats des prélèvements positifs ont été systématiquement communiqués et ensuite envoyés par le laboratoire aux cliniciens pour la prise en charge rapide du traitement antituberculeux.

4.2 Méthodes

4.2.1 Prélèvements

Tous les prélèvements ont été effectués à l'hôpital du Mali, au service de pédiatrie.

4.2.1.1 Techniques de prélèvement d'échantillons pulmonaires

✓ Expectoration spontanée (grand enfant avec toux productive)

Deux prélèvements d'un volume minimal de 2 ml ont été fournis par les enfants capables d'expectorer. Les expectorations ont été faites dans un pot transparent de 50 ml à large ouverture à vis fournis par le laboratoire. Les deux échantillons ont été prélevés deux jours de suite, le matin au réveil. Les explications à l'appui pour les bonnes conditions de recueil de bon crachat ont été faites lors de la remise du pot aux parents.

✓ Tubage gastrique

Le tubage gastrique est appliqué chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats ou de les induire par expectoration provoquée. Il nécessite de garder l'enfant à jeun indemne de tout mouvement, et de placer une sonde gastrique. Il est pratiqué par une sonde gastrique munie d'une seringue de 50 ml. Le suc gastrique est aspiré et mis dans le crachoir.

4.2.1.2 Les prélèvements extra pulmonaires

✓ Urines

Les urines sont recueillies dans les mêmes pots, trois jours de suite le matin au réveil d'un volume de 40 ml. Les urines ne sont traitées qu'en présence d'une leucocyturie supérieure à 10 cellules/ μ l après observation à la cellule de Kova. Elles sont d'abord centrifugées et le culot est traité comme une expectoration.

✓ Pus, biopsies et liquide de ponction

Les pus et les liquides de ponction (liquide d'ascite, pleural, LCR, LBA) ont été recueillis dans des tubes stériles avec un couvercle à vis. Les abcès moins abondants en pus ont été prélevés sur écouvillons. Les pus, pour libérer les germes du mucus, subissent une étape de décontamination et fluidification. Les liquides de ponctions étant stériles, sont centrifugés et

le culot mis en suspension avec l'albumine bovine est directementensemencé et étalé sur lame pour l'examen direct. Les biopsies sont mises en suspension avec du NaCl à 0,9% et traitées comme les crachats.

4.2.2 Transport, enregistrement et conservation des échantillons

Les échantillons ont été transportés au LRM dans un sac de transport d'échantillons contenant des accumulateurs de froid pour maintenir la température basse. Leur transport est fait immédiatement dans les 2 heures qui suivent le prélèvement. Le bulletin d'analyse est enregistré à l'accueil avec le numéro d'identification du jour du laboratoire. Le code d'enregistrement pour la recherche des mycobactéries est BKSR. Le 1^{er} prélèvement est identifié par BK1 et le 2^{ème} par BK2. Les pots d'échantillon sont étiquetés par le numéro du bulletin et ont été conservés dans le réfrigérateur à +4°C avant le jour de la technique.

4.2.3 Méthodes de traitement des échantillons au laboratoire

4.2.3.1 Décontamination, fluidification, concentration

La méthode de décontamination-fluidification par la N-acétyl-cystéine + 2% NaOH ou méthode de Kubica a été utilisée. La N-acétyl-cystéine agit comme fluidifiant et la solution de soude à 2% agit pour limiter la prolifération des autres bactéries de la flore. Le mélange N-acétyl-cystéine + 2% NaOH est ajouté à volume égal à l'échantillon et maintenu à température ambiante pendant 15 minutes. Le tampon phosphate pH 6,8 est utilisé pour neutraliser la réaction de décontamination. Les tubes sont centrifugés pendant 15 mn à 3000 g à 4°C dans une centrifugeuse sécurisée. Le surnageant est versé dans une poubelle à déchets liquide et le culot est repris avec 1 ml de tampon phosphate. CF : **Mode opératoire en annexe 4.**

4.2.3.2 Etalement, coloration et observation microscopique des frottis

Une à deux gouttes de la suspension du culot est étalée sur une lame propre dégraissée et identifiée par le numéro de laboratoire. Les frottis sont séchés puis fixés sur une plaque chauffante pendant environ 1 heure. Ils sont colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen à froid avec le coffret « Kit Quick-TB ; RAL ; Ref : 361560-0000 ». La technique consiste à :

Recouvrir les lames avec la solution de fuchsine phéniquée RAL pendant 5 mn.

Rincer à l'eau pendant 30 secondes.

Recouvrir les lames avec le colorant d'Armand pendant 1 mn.

Rincer à l'eau et laisser sécher.

Les lames ainsi colorées et séchées passent à l'observation microscopique. La lecture est faite au microscope optique à l'objectif à immersion (100X). Les BAAR apparaissent sous forme de bâtonnets fins, souvent incurvés de couleur rouge/ou roses sur fond bleu.

Tableau VII : Dénombrement des mycobactéries par champs du microscope optique

Absence	0 BAAR/300 champs
1 + (rares)	1-9 BAAR/100 champs
2 + (quelques)	1-9 BAAR/10 champs
3 + (nombreux)	> 10 BAAR/ champ

4.2.3.3 Culture

Le reste de la suspension a été utilisé pour la culture en milieu liquide et solide. Pour chaque échantillon un milieu liquide et un milieu solide ont été inoculés. Le reste du culot est gardé dans un cryotube conservé à -20°C pour une utilisation future.

Deux instruments de cultures en milieu liquide ont été utilisés :

Le Système BacTAlert3D (bioMérieux)

Le kit de culture BacT/ALERT MP conçu pour ce système comprend un flacon de culture BacT/ALERT MP (Ref : 259797 ; bioMérieux) muni d'un bouchon amovible utilisé conjointement avec le supplément d'antibiotiques MB/BacT (Ref : 259760 ; bioMérieux). Les flacons ont été inoculés avec 0,5 ml de la suspension et incubés dans l'automate pour une durée de 42 jours. **Cf. Mode opératoire en annexe 5.**



Figure 7 : Le système BACTEC BacT/ALERT

Le Système BACTEC MGIT (Becton Dickinson)

Le supplément de croissance BACTEC MGIT est ajouté à chaque tube MGIT de façon à apporter les éléments essentiels à la croissance rapide des mycobactéries. La contamination peut être réduite par l'addition au bouillon de base BBL MGIT du supplément de croissance BACTEC MGIT/complexe d'antibiotiques MGIT PANTA avant l'inoculation avec un échantillon clinique. Chaque tube MGIT est inoculé avec 0,5 ml de la suspension et incubé dans l'automate pour une durée de 42 jours. **Cf. Mode opératoire en annexe 6.**



Figure 8 : Système BACTEC MGIT 960

Milieux solides :

Deux milieux solides ont été utilisés à savoir :

Le milieu solide utilisé est soit le milieu Löwenstein Jensen (bioMérieux) ; soit le milieu de Coletsos (bioMérieux). A l'aide d'une pipette pasteur, inoculer le tube identifié avec 2 gouttes de la suspension. Les tubes sont incubés à 37°C, inclinés et légèrement débouchés. Ils sont régulièrement observés la 1^{ère} semaine puis une fois par semaine pendant 8 semaines. **Cf. Mode opératoire en annexe 7.**

4.2.3.4 Identification

Les tests d'identification sont réalisés sur les flacons BacT/ALERT MP ; les tubes MGIT détectés positifs par les automates et confirmés à la coloration des BAAR au Ziehl-Neelsen. L'identification a été faite aussi sur les colonies présentes sur les milieux solides et confirmés à la coloration des BAAR au Ziehl-Neelsen.

4.2.3.4.1 Test Ag MPT64

Le test Ag MPT64 (SD BIOLINETB) est un test d'identification immuno-chromatographique rapide du complexe *Mycobacterium tuberculosis* basé sur l'anticorps monoclonal de souris anti-MPT64. Chaque test se présente sous forme de cassette avec une zone échantillon et une zone de lecture. Le test est réalisé à partir de milieux liquide et/ou solide positifs aux BAAR.

A partir d'un milieu liquide, prélever 100µl de bouillon et mettre dans le puits S du test.

A partir d'une culture sur milieu solide, préparer une suspension de 200µl avec 3-4 colonies dans du tampon et pipeter 100µl dans la zone de test S.

Dans les deux cas, lire la réaction au bout de 15 min. **Cf. Mode opératoire en annexe 8.**

4.2.3.4.2 Test Genotype MTBDRplus

Ce test permet d'identifier le MTBC et d'évaluer la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide en une seule phase. Les échantillons qui n'ont pas pu être identifiés seront testés par les kits Genotype *Mycobacterium* CM/AS qui permettent d'identifier les espèces de mycobactéries atypiques les plus courantes. **Cf. Mode opératoire en annexe 8.**

4.2.3.4.3 Le Kit Genotype *Mycobacterium* CM/AS

Ces deux kits permettent d'identifier les principales espèces de mycobactéries atypiques. Les espèces identifiées par le CM sont les suivantes : *M. avium ssp. M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum/M. ulcerans*, *complexituberculosis* et *M. xenopi*.

Les espèces identifiées par le kit AS sont : *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *Mszulgai*, *M. heckeshornense*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*.

Cf. Mode opératoire en annexe 8.

4.2.3.5 Sensibilité aux antibiotiques

4.2.3.5.1 Antibiogramme en milieu liquide (MGIT AST/SIRE)

Le système MGIT AST/SIRE est un test de sensibilité qualitatif de *Mycobacterium tuberculosis*, réalisé après l'identification. Les antibiotiques testés sont la Streptomycine (S), l'Isoniazide (I), la Rifampicine (R) et l'Ethambutol (E). La Pyrazinamide (PZA) peut aussi être testé avec le même principe. Le test est basé sur une comparaison de la croissance d'un isolat de *M. tuberculosis* dans un tube contenant un antibiotique avec celle obtenue dans un tube sans antibiotique (témoin de croissance)

Tableau VIII : Préparation du tube MGIT pour l'ensemencement

	Tubes MGIT				
	GC	S	I	R	E
Complément SIRE	800µL	800µL	800µL	800µL	800µL
Antibiotique SIRE	-----	100µL	100µL	100µL	100µL
C+ J1 ; J2	1/100 500µL	Pure 500µL	Pure 500µL	Pure 500µL	Pure 500µL
C+ J3 ; j4; j5	1/5 puis 1 /100 500µL	1/5 500µL	1/5 500µL	1/5 500µL	1/5 500µL

Cf. Mode opératoire en annexe 8.

4.2.3.5.2 Test Genotype MTBDR_{plus}

Le test permet la détection simultanée des gènes qui confèrent la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide à savoir la *KatG* et l'*inH* pour l'isoniazide ; et la *rpoB* pour la rifampicine. Le test Genotype MTBDR_{sl} est utilisé pour la recherche de la TB-UR.

Cf. Mode opératoire en annexe 8.

4.2.3.6 Conservation des souches

Toutes les souches de mycobactéries isolées au cours de l'étude ont été conservées au niveau de la souchothèque pour une utilisation future.

A partir du milieu liquide, 1 ml de bouillon est prélevé et centrifugé dans un tube eppendorf. Le surnageant est jeté et le culot conservé dans un cryotube à vis de 1,8ml et gardé entre -20 et -80°C.

A partir d'un milieu solide, quelques colonies sont prélevées et resuspendues dans du glycérol dans un cryotube à vis de 1,8 ml et gardé entre -20 et -80°C.

4.2.4 Contrôle de qualité

4.2.4.1 Contrôles de qualité interne

Toutes les étapes pré analytiques, analytiques et post analytiques font l'objet de contrôle de qualité. La qualité des prélèvements est évaluée par rapport au volume et l'aspect afin d'augmenter les chances de recouvrement des mycobactéries.

Le laboratoire dispose d'une série de souches de référence pour évaluer la qualité des cultures et des frottis.

- *M. tuberculosis* ATCC 27294 (sensible à toutes les molécules)
- *M. tuberculosis* ATCC 35820 (résistante à la Streptomycine)
- *M. tuberculosis* ATCC 35822 (résistante à l'Isoniazide)
- *M. tuberculosis* ATCC 35838 (résistante à la Rifampicine)
- *M. tuberculosis* ATCC 35837 (résistante à l'Ethambutol)
- *M. bovis* BCG ATCC 35735
- *M. kansasii* ATCC 12478
- *M. avium* ATCC 15769
- *M. fortuitum* ATCC 6841
- *M. gordonae* ATCC 35758
- *M. intracellulare* ATCC 13950

Ces souches sont utilisées pour effectuer le contrôle de qualité des tests d'identification, des antibiogrammes, et du génotypage des mycobactéries.

Ces souches sont gardées et sécurisées dans le laboratoire de confinement P3 du CICM.

4.2.4.2 Contrôles de qualité externe

Le LRM est inscrit dans une démarche qualité en vue d'une accréditation à la norme ISO15189. L'évaluation externe de la qualité (EEQ) pour la tuberculose s'effectue avec le « **Line Probe Assay Quality Assurance Program** » débuté en 2010 en collaboration avec le

Réseau international des laboratoires Christophe et Rodolphe Mérieux à travers le monde utilisant un test moléculaire d'hybridation inverse. Le programme comporte un envoi annuel de six échantillons à identifier et à caractériser.

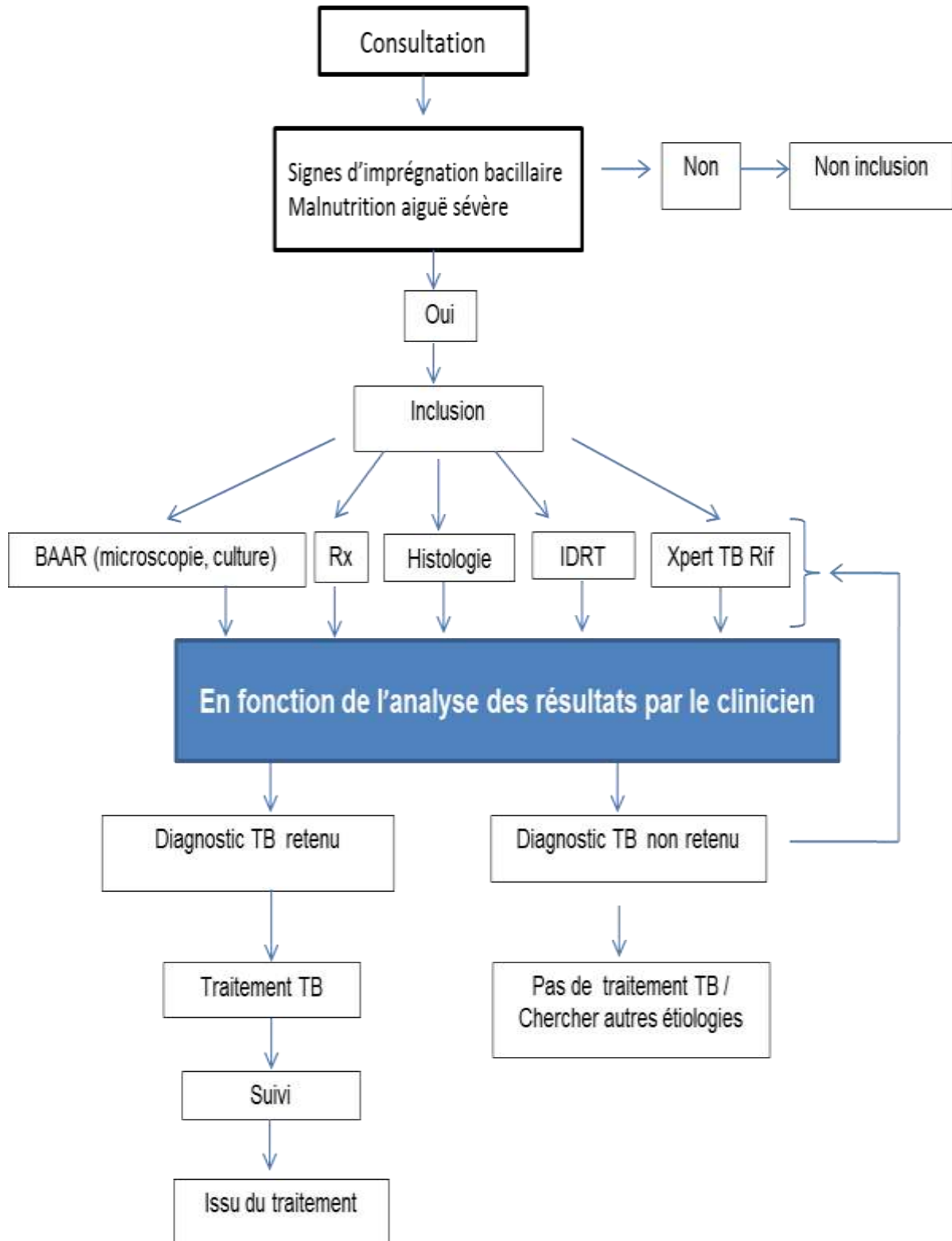


Figure 9 : Logigramme de notre méthodologie

5 RESULTATS

5.1 Résultats globaux

Notre étude s'est déroulée entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2017 soit une période d'un an. Durant la période d'étude, 11354 patients ont consulté au service de pédiatrie de l'HDM sur lesquels 60 enfants ont répondu aux critères d'inclusion et ont été retenus dans notre étude. 58 patients (96,7%) étaient hospitalisés et les autres ont été consultés en ambulatoire. Le diagnostic de tuberculose a été retenu chez 12 enfants, soit une fréquence de 0,1%. Notre étude a porté sur ces 12 enfants dont les caractéristiques seront décrites.

5.2 Caractéristiques sociodémographiques

Tableau IX : Fréquence selon la profession du père.

Profession du père des enfants	Effectifs	Pourcentage
Cultivateur	7	58,3%
Ouvrier	2	16,8%
Enseignant	1	8,3%
Etudiant	1	8,3%
Pêcheur	1	8,3%
Total	12	100,0%

Les enfants des cultivateurs étaient plus représentés, soit 58,3% et toutes les mères étaient des ménagères à 100%.

Tableau X : Fréquence selon la provenance des enfants

Provenance	Effectifs	Pourcentage
Rurale	6	50,0%
Urbaine	6	50,0%
Total	12	100,0%

La provenance rurale et urbaine était identique chez tous les enfants soit 50,0% chacune.

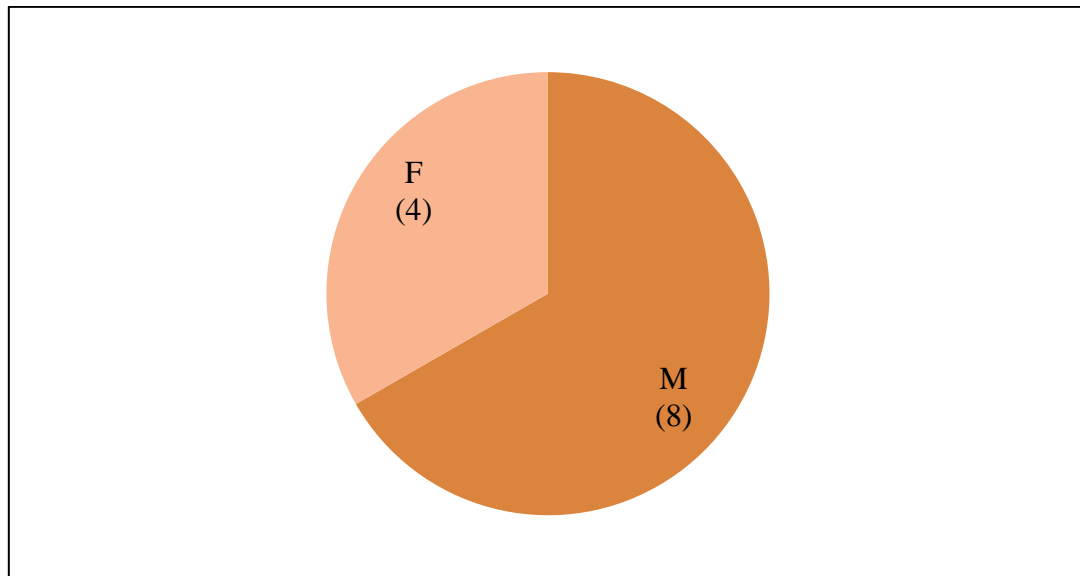


Figure 10 : Répartition des 12 enfants par sexe.

Le sexe masculin était le plus représenté, soit 66,7% avec un sex-ratio de 2.

Tableau XI : Répartition des enfants en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
< 1 an	1	8,3
[1- 4 ans]	1	8,3
[5-9 ans]	6	50,0
[10-15 ans]	4	33,4
Total	12	100,0

La tranche d'âge de 5 à 9 ans considérée comme les grands enfants était la plus représentée avec 50% suivie par les adolescents de 10 à 15 ans avec 33,3%. La moyenne d'âge pour les deux sexes était de 8,4 ans avec des extrêmes de 7 mois et de 13 ans.

Tableau XII : Fréquence selon le statut scolaire

Statut Scolaire	Effectifs	Pourcentage
Non scolarisé	5	41,7%
Elève	3	25,0%
Ecole coranique	2	16,7%
Age préscolaire	1	8,3%
Nourrisson	1	8,3%

Total	12	100,0%
-------	----	--------

Les enfants non scolarisés étaient les plus représentés, soit 41,7% ; suivi par les élèves à 25% et ensuite les enfants de l'école coranique avec 16,7%.

5.3 Résultats descriptifs des 12 cas

5.3.1 Présentation du cas 1 : b0223059, S.D.

Il s'agissait d'une fille de 8 ans hospitalisée pour toux chronique et amaigrissement.

Ses parents sont des paysans sans ATCD médico-chirurgicaux connus. Ils vivent dans un village sans eau potable ni électricité. Selon sa maman, il n'y avait pas de notion de contagion dans la famille mais la prévalence de la tuberculose est élevée dans leur village.

SD est le 4^{ème} d'une fratrie de 6 enfants. Il y a eu 2 décès dans la fratrie dont les causes n'ont été connues. Elle a été hospitalisée en décembre 2016 pour les mêmes motifs.

SD a reçu les vaccins du programme élargi de vaccination, notamment le BCG.

Le début de la maladie remontait à un an environ marqué par une altération progressive de l'état général, toux chronique, fièvre intermittente motivant des séries de consultations dans leur centre de santé communautaire sans succès. Devant l'apparition d'une gêne respiratoire sa famille a jugé nécessaire de l'amener à l'Hôpital du Mali pour une prise en charge.

A l'admission :

- le poids était à 16 Kg, Température à 38,2°C ;
- l'état général était altéré avec Z-score < -3 ;
- le thorax était symétrique avec tirage intercostal, la spo2 : 92% sous air présence de râles bronchiques et crépitants dans le champ pulmonaire droit ;
les bruits du cœur étaient audibles avec une fréquence cardiaque à 107/mn. Il n'y avait pas de souffle ;
- l'abdomen était souple sans masse palpable, transit normal ;
- sur le plan neurologique, elle était consciente bien orientée et cohérente.

Le reste de l'examen ne révélait pas de grande particularité.

La radiographie du thorax demandée en urgence a montré une image de broncho-pneumopathie bilatérale avec une réaction pleurale à gauche.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à 141000/mm³ avec une anémie 5,7g/dl.



Figure 11 : La radiographie du thorax de face du patient n° b0223059 en faveur d'une broncho-pneumopathie inflammatoire bilatérale avec pleurésie gauche de faible abondance.

L'intradermo-réaction à la tuberculine était positive à 8 mm. La Sérologie VIH était négative.

L'examen microscopique des frottis d'expectorations a montré des BAAR et la culture sur milieu liquide a montré des BARR caractéristiques de *M. tuberculosis*.

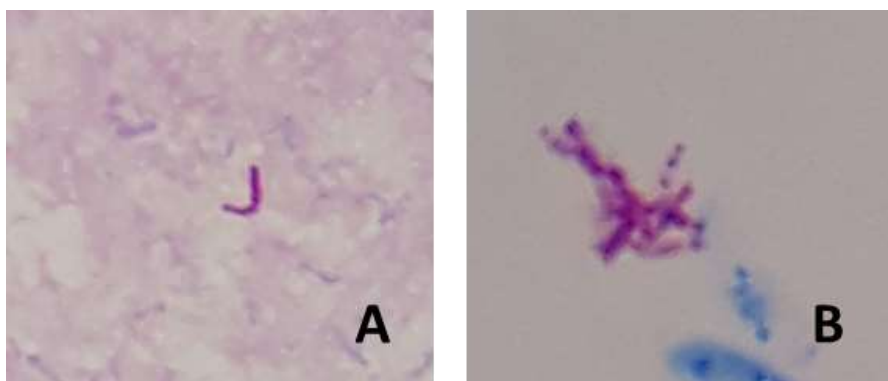


Figure 12 : Observation microscopique de patient n° b0223059

La présence de BAAR après la coloration Ziehl-Neelsen à froid au microscope optique avec l'objectif X100 à l'immersion ; A : examen direct et B : milieu liquide.

Il s'agissait d'une tuberculose pulmonaire. Le test Genotype MTBDR*plus* (Hainlifescience) a identifié *Mycobacterium tuberculosis* sensible aux antituberculeux de la première ligne.

L'enfant a été traité selon le protocole de prise en charge de la tuberculose du programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) au Mali. L'enfant a été mis sous traitement antituberculeux **R60H30Z150** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

Une prise en charge nutritionnelle et une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) ont été instaurées.

Au bout d'une semaine de traitements la famille a demandé la sortie contre tout avis médical car elle avait encore besoin d'oxygène. Quelques jours après la sortie nous avons appris son décès au village.

5.3.2 Présentation du cas 2 : b0221073, S.S.

Il s'agissait d'une fille, âgée de 8 ans non scolarisée domiciliée à Selingué, hospitalisée du 30 janvier 2017 au 07 février 2017 dans le service de pédiatrie de l'HDM pour détresse respiratoire sur un tableau d'anasarque. Ses parents n'avaient pas d'ATCD médicaux connus.

Cette fille était le 4^{ème} enfant d'une fratrie de 7 avec 4 vivants, 2 décès et une grossesse en cours. S.S était à sa première hospitalisation et avait reçu les vaccins du programme élargi de vaccination. Il n'y avait pas de notion de tuberculose dans la famille.

Le début de la maladie remontait à un mois environ, marqué par une douleur abdominale, des œdèmes du visage et une fièvre non quantifiée. Sa famille l'a traité d'abord avec des décoctions sans succès. Ses parents ont ensuite consulté dans leur centre de santé communautaire qui nous a référé pour une prise en charge.

A l'entrée le poids était à 21 kg et la température à 35,5°C. Elle avait des œdèmes généralisés

Elle avait une détresse respiratoire, la fréquence respiratoire était à 36 cycles / mn, Po2 : 78% sous air.

Les examens complémentaires réalisés montraient un taux d'hémoglobine à 11,5 g/dl ; hématicrite à 34,5% et les globules blancs à 22000/mm³. La CRP était positive à 23 mg/l. La sérologie VIH et ASLO étaient négatifs.

L'aspect de TDM thoracique était en faveur de pneumopathie cavitaire gauche compliquée associée à quelques foyers tuberculeux.

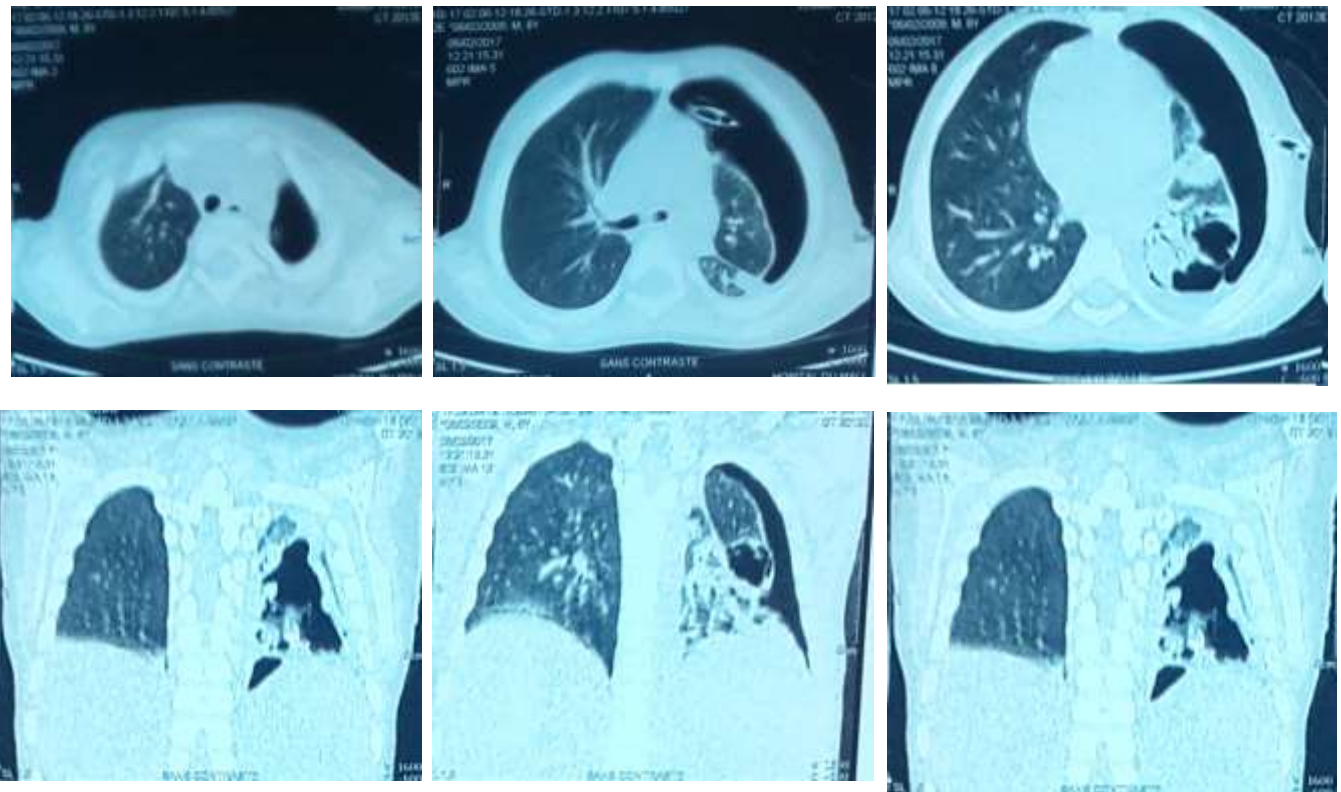


Figure 13 : Tomodensitométrie (TDM) thoracique de patient n° b0221073, coupes axiale et coronale en fenêtre pulmonaire.

Montrant un pneumothorax gauche compressif sur une pneumopathie chronique inflammatoire.

L'examen direct, le GeneXpert MTB/Rif et la culture sur milieux solide et liquide réalisés pour la recherche de BAAR étaient négatifs.

Le diagnostic retenu était une tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

L'enfant a été mis sous traitement antituberculeux le 05 janvier 2017, sous le régime **R60H30Z150** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien. S.S est décédé le 07 janvier 2017 soit deux jours après le début du traitement antituberculeux. C'était un cas de décès.

5.3.3 Présentation du cas 3 : b0307066, N. D.

Il s'agissait d'une fille de 08 ans scolarisée, domiciliée à Daoudabougou dans la commune V de Bamako au Mali. Elle a été admise du 27 février au 21 mars 2017 pour altération de l'état général, toux chronique et hémoptysie de petite abondance.

Son père est un ouvrier âgé de 40 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux connus et sa mère ménagère, 34 ans, 01 césarienne comme antécédents médico-chirurgicaux connus. **N.D** est le 4^{ème} enfant d'une fratrie de 6. Selon sa mère elle a reçu les vaccins du programme élargi de vaccination : le BCG (cicatrice du vaccin visible sur son avant-bras gauche), DTCP, Hib, Hépatite B, rougeole et fièvre jaune.

Le début de la maladie remontait à trois mois marqué par une toux sèche intense, fièvre nocturne non quantifiée, sueurs nocturnes, céphalées, perte de poids motivant les parents à consulter dans un cabinet privé où elle a reçu un traitement non spécifié par la famille sans succès. Vu la persistance des symptômes et l'adjonction d'une hémoptysie, elle a été référée au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali pour sa prise en charge.

A l'entrée, l'examen clinique a montré un poids à 13 kg et la taille à 102 cm avec un IMC à 12,5 kg/m² (famine), un mauvais état nutritionnel (Z-score < -3), une hyperthermie à 38,2°C. Sur le plan respiratoire, le thorax était symétrique, il y avait une polypnée à 48 cycles /min, Spo₂ à 91% sous air et des râles bronchiques (*ronchi*) dans les deux champs pulmonaires. Elle avait une tachycardie régulière sans bruit surajouté.

A l'admission la numération formule sanguine a montré une anémie à 7,7g/dl, microcytaire normochrome, une hyperleucocytose à 11500/mm³ à prédominance polynucléaires neutrophiles (PN), une thrombocytose à 720000/mm³.

La protéine C réactive positive à 120, 44 mg /l.

L'intradermo-réaction à la tuberculine était négative.



Figure 14 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0307066

Cliché évoquant une pneumopathie inflammatoire diffuse, évolutive, hypertrophie compensatrice droite et une pleuro-pneumopathie gauche très évoluée en faveur d'une tuberculose pulmonaire.

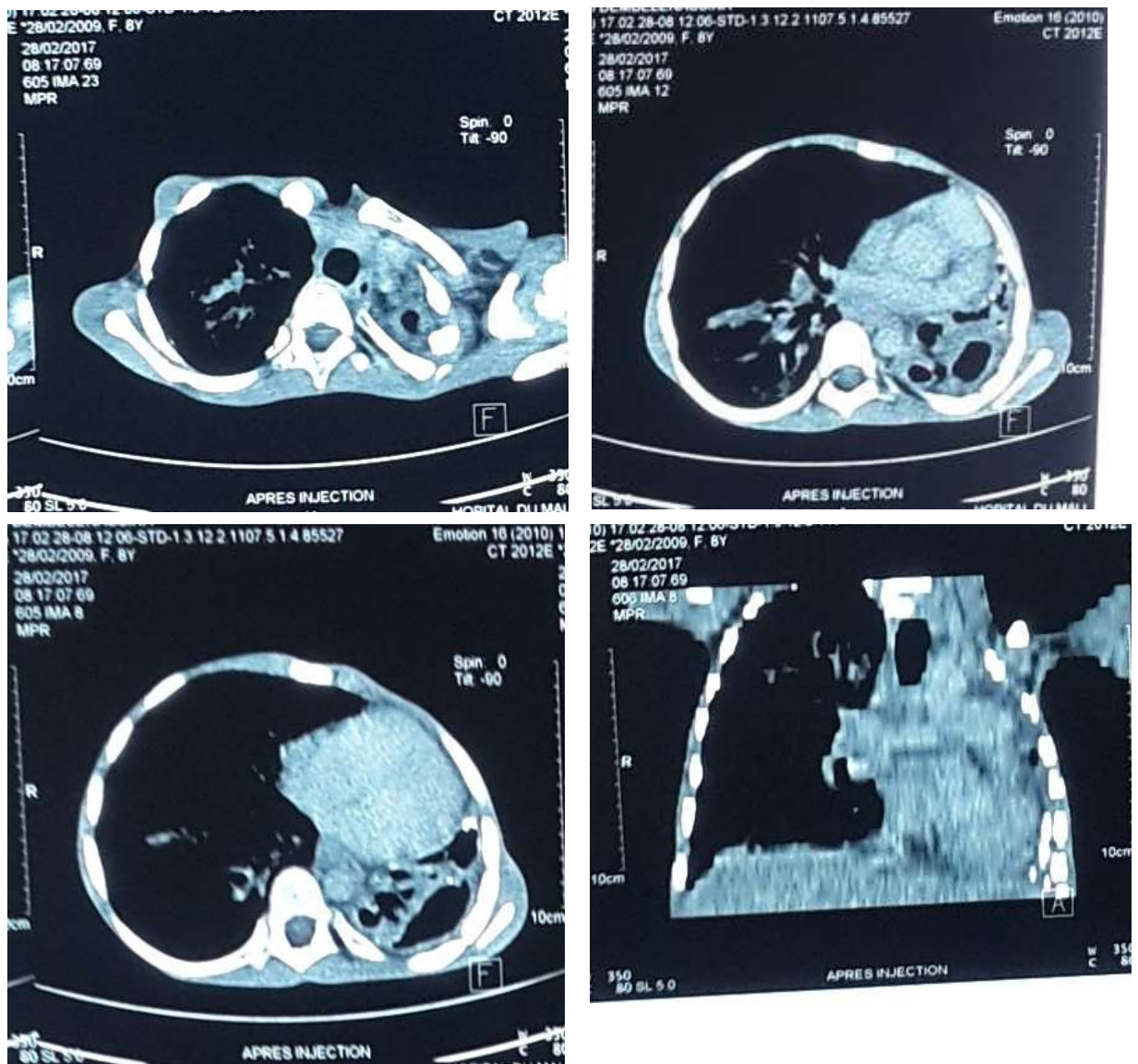


Figure 15 : Tomodensitométrie thoracique du patient n° b0307066, coupes axiales en fenêtrage médiastinale

Montrant :

- Destruction quasi-totale du poumon gauche ;
- Attraction du médiastin vers la gauche ;
- Hypertrophie compensatrice du poumon droit.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire a été confirmé dans le liquide de tubage gastrique par la présence de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct aussi bien qu'à la culture.

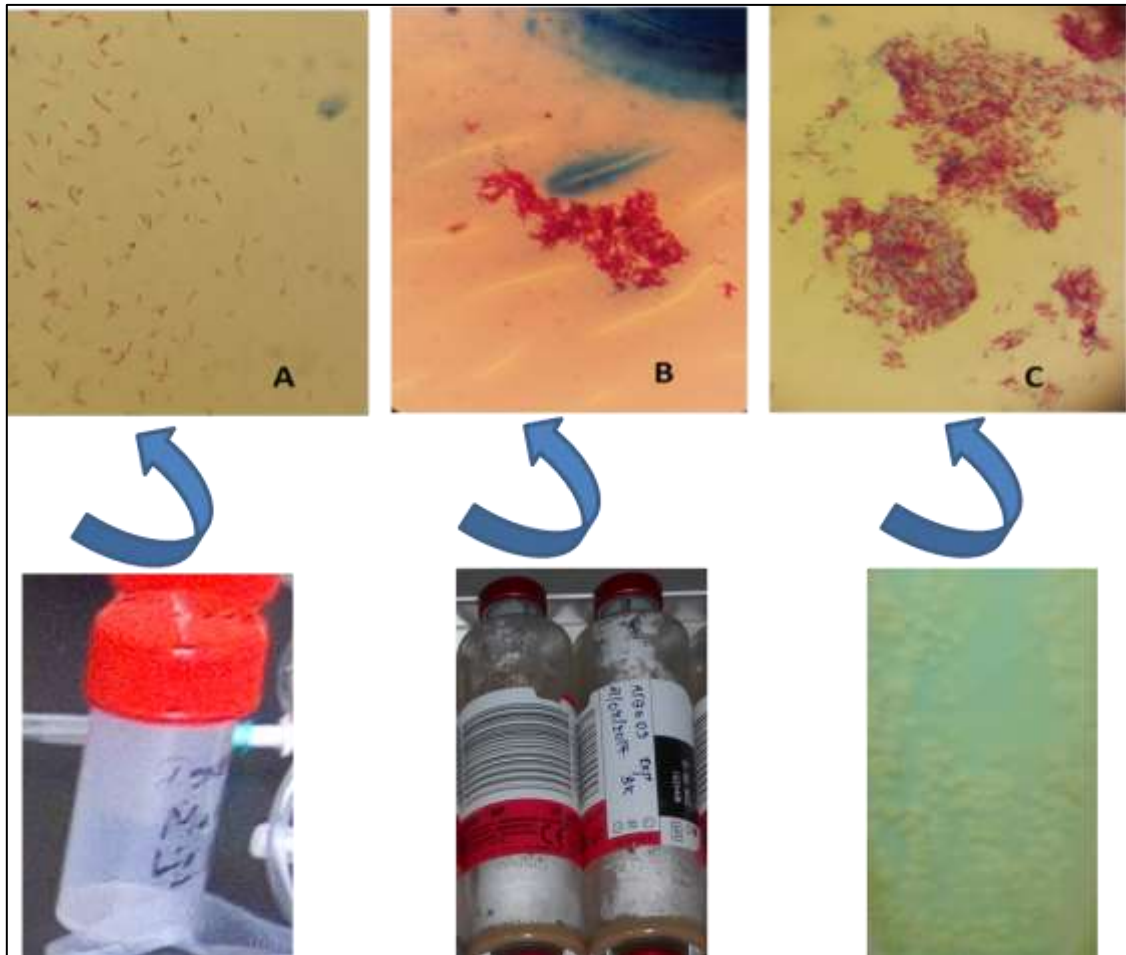


Figure 16 : BAAR après la coloration de Ziehl-Neelsen à froid au microscope optique avec l'objectif X100 à l'immersion chez le patient n° b0307066.

A : examen direct ; B : milieu liquide et C : milieu solide.

Le test Genotype MTBDR_{plus} (Hainlifescience) a identifié *Mycobacterium tuberculosis* sensible aux antituberculeux de la première ligne.

L'enfant a été mis sous traitement antituberculeux **R60H30Z150** mg en raison de 2 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 2 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

Au cours de l'évolution à J7 de traitement, nous avons observé une apyrexie, une amélioration des signes respiratoires et une reprise progressive de l'alimentation et du poids. Elle sort avec un poids de 15 kg avec un rendez-vous hebdomadaire puis mensuel pendant 6 mois.



Figure 17 : Photo du patient n° b0307066 au cours de son traitement

La recherche du Bacille de Koch (BK) dans le liquide gastrique à la fin du traitement est revenue négative. La radiographie de contrôle n'était pas totalement normale. Elle montrait encore quelques lésions caractéristiques de la tuberculose.

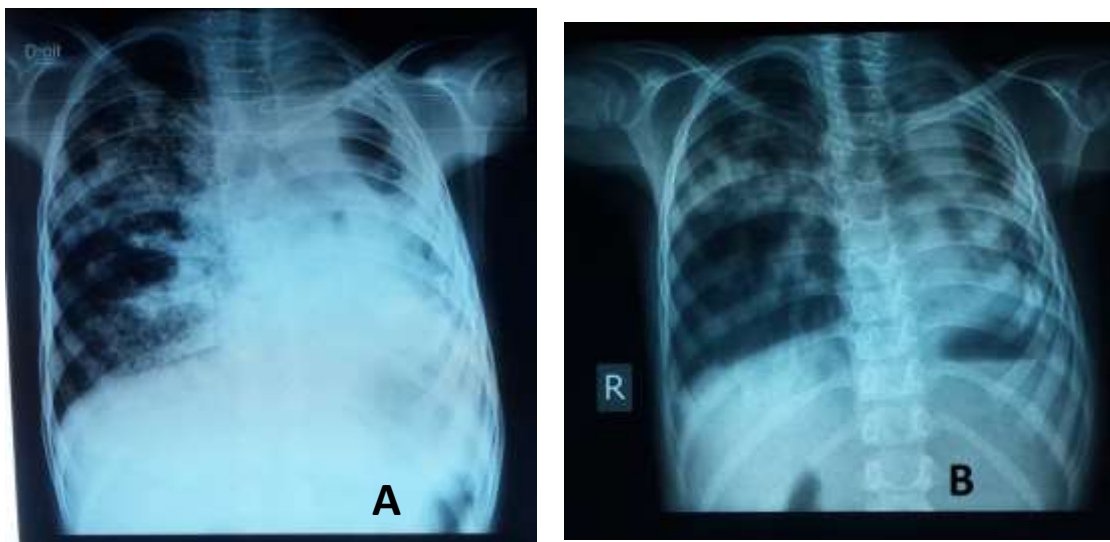


Figure 18 : Radiographies thoraciques de face d'initiale et de contrôle du patient n° b0307066

(A) : Radiographie initiale du 23-02-2017 évoquant une pneumopathie inflammatoire diffuse, évolutive, hypertrophie compensatrice droite et une pleuro-pneumopathie gauche très

évoluée. (B) : Radiographie de contrôle du 15-05-2017 comparé au cliché initial, il existe une nette régression dans les champs pulmonaires droits et le début d'extension pulmonaire gauche.

L'évolution du traitement était favorable avec un IMC à 14,4 kg/m² (famine).

Lorsque nous avons appelé son père en novembre 2017 pour les nouvelles de sa fille qu'il nous a informé qu'elle décédés dans un tableau inconnu.

5.3.4 Présentation du cas 4 : b0324016, A.C.

Il s'agissait d'un garçon, âgé de 13 ans, hospitalisé du 20/03/2017 au 24/04/2017 dans le service de pédiatrie de l'HDM pour altération de l'état général, toux chronique ; référé par l'hôpital du Point G pour la pleurésie venant du village Tandiana, commune de Dialakoroba, cercle de Kati et de région de Koulikoro au Mali.



Figure 19 : Photo du patient n° b0324016 avant son traitement (1) et à gauche illustrations montrant la présence d'abcès ganglionnaires (2).

Ses parents n'avaient pas d'ATCD médicaux connus.

Notre patient était le 1^{er} enfant d'une fratrie de 4 dont 3 vivants et 1 décédé.

Les vaccins du programme élargi de vaccination étaient incorrects selon la mère. La cicatrice BCG était absente sur l'avant-bras gauche. Il n'y avait pas de notion de contagie tuberculeux dans son entourage.

Le début de la maladie remontait à 4 mois environ marqué par une toux sèche et des adénopathies fermes douloureuses qui ont motivé ses parents à une consultation le 16/02/2017 dans un centre médical de Tandiana et le 28/02/2017 au CSCOM de Kolondjeba effectuant des traitements sans succès. La persistance et l'aggravation de la maladie ont motivé ses parents à consulter dans un cabinet de soins à Baco-djicoroni à Bamako qui l'a ensuite référé à l'hôpital du Point G pour la pleurésie. L'hôpital du Point G l'a ensuite référé pour la pleurésie pour une prise en charge correcte.

A l'entrée, l'enfant avait un mauvais état général, le poids à 22 kg et un IMC à 12,8 kg/m² et une hépatomégalie. La fréquence respiratoire était à 17 cycles / mn, Po₂ :96% sous air.

L'examen anatomo-pathologie a montré des lésions compatibles avec une adénite tuberculeuse caséuse exsudative. (**Fig. 20**)

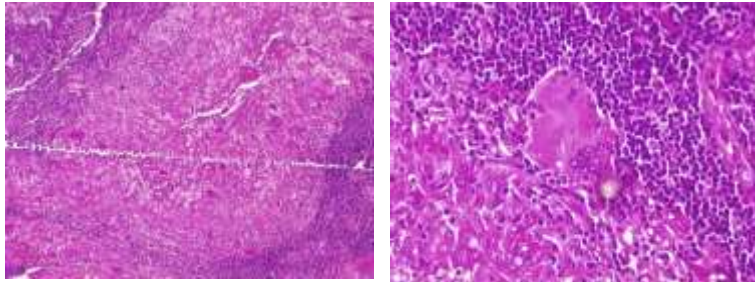


Figure 20 : L'examen anatomo-pathologie du patient n° b0324016

Ganglion avec granulome giganto-cellulaire et nécrose caséuse (une adénite tuberculeuse caséuse exsudative. HES (hémalun – éosine – safran)

La radiographie du thorax a révélé une pleurésie droite de petite abondance. (**Fig. 21**)



Figure 21 : Radiographie thoracique de face du patient n° b0324016 d'une pleurésie droite de moyenne abondance avec une broncho-pneumopathie inflammatoire gauche.

La numération formule sanguine était normale avec un taux de globules blancs à $27,1 \cdot 10^9/l$; les plaquettes à $755 \cdot 10^9/l$, hémoglobine à 6,4g/dl et hématocrite à 19,4%.

L'intradermo-réaction à la tuberculine est revenue négative. La sérologie VIH et le test AgHbs étaient négatifs.

Les prélèvements du tubage gastrique (02 fois), liquide pleural (01 fois) et liquide d'ascite (01 fois) ont été négatifs à l'examen bactériologique pour la recherche du bacille tuberculeux.

Le prélèvement de biopsie ganglionnaire a montré à l'examen direct la présence de quelques rares bacilles acido-alcoolo-résistants. AC était confirmé pour la tuberculose ganglionnaire.

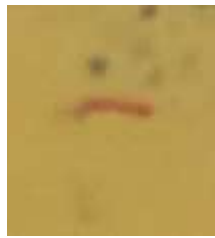


Figure 22 : Observation au microscope optique x100, la présence de quelques rares BAAR après la coloration de Ziehl-Neelsen à l'examen direct du patient n° b0324016.

A la culture, les mycobactéries n'ont pas poussé sur les milieux solide et liquide.

Après un drainage chirurgical, A.C a été mis sous traitement antituberculeux **R60H30Z150** mg en raison de 4 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** en raison de 4 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

L'évolution a été marquée par l'amélioration des signes cliniques et la disparition des énormes abcès sur le corps du malade. Au cours de son suivi, les crachats étaient négatifs à l'examen.



Figure 23 : Photo du patient n° b0324016 ; A : avant le traitement ; B : après le traitement

Un mois après la fin du traitement, un abcès ganglionnaire s'est installé sur lequel a été trouvé quelques rares bacilles acido-alcool-résistants. L'IMC était à 12,8 kg/m² à l'entrée et 18,1 kg/m² à la sortie. Le traitement d'A.C était considéré comme un cas d'échec et a été mis en retraitement antituberculeux le 06 juillet 2017, le régime **R150H75Z400E275** mg à raison 2 comprimés par jour pendant 2 mois et **R150H75** mg à raison 2 comprimés par jour pendant 4 mois.

5.3.5 Présentation du cas 5 : b0414041, M.W.

Il s'agissait d'un enfant de 11 ans, élève coranique hospitalisé pour pleurésie droite de grande abondance.



Figure 24 : Photo du patient n° b0414041 avant le traitement

Ses parents n'avaient pas d'ATCD médicaux connus.

Notre patient était le 1^{er} enfant d'une fratrie de 5 et il vivait dans un internat d'école coranique. Il a reçu les vaccins du programme élargi de vaccination. Il n'y avait pas la notion de contagion.

Le début de la maladie remontait à un mois environ, marqué par la notion de fièvre vespérale, anorexie, asthénie, douleur thoracique et gêne respiratoire. Ces symptômes ont motivé des consultations dans le CSCom puis le CSRéf de leur localité sans succès. Il a été alors référé à l'hôpital pour une meilleure prise en charge.

A l'admission le poids était à 34 kg, la température à 37°C, la taille à 166 cm, IMC à 12,3 kg/m² (famine) avec une altération de l'état général. La fréquence respiratoire était à 24 cycles / mn, Po₂ :94% sous air, mure-mure vésiculaire diminué à droite. L'intradermo-réaction à la tuberculine était positive à 22 mm. A la numération formule sanguine il y avait une anémie à 10,3 g/dl microcytaire, normochrome, les leucocytes 5300/mm³ et les plaquettes à 202000/mm³. La protéine C réactive était positive à 64 mg/l. La sérologie VIH était négative.

La radiographie du thorax réalisée en urgence a révélé une pleurésie droite de grande abondance qui a été ponctionnée et amenée au laboratoire.

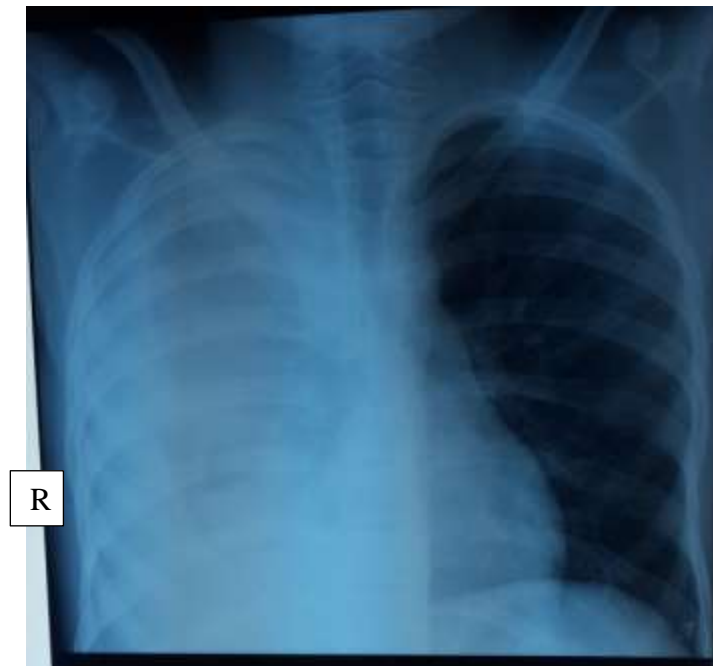


Figure 25 : Radiographie du thorax du patient n° b0414041 (08-04-2017) d'une pleurésie droite de grande abondance.

L'examen microscopique a montré de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct et à la culture.

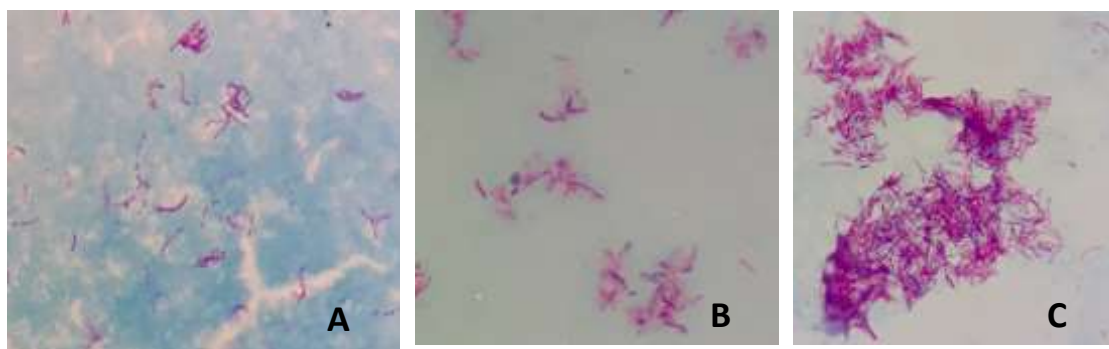


Figure 26 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0414041

La présence de BAAR après la coloration de Ziehl-Neelsen. (A) examen direct ; (B) culture sur le milieu liquide et (C) culture sur milieu solide.

Le diagnostic de tuberculose pleurale était pour MW. Un drainage chirurgical associé à un traitement antituberculeux **R150H75Z400E275**mg en raison de 2 comprimé chaque matin à

jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R150H75** mg en raison de 2 comprimé chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

L'évolution a été marquée par l'amélioration des signes cliniques et radiologiques. Vu le 17-04-2018, MW avait un IMC à 17,2 kg/m² (maigre) et une radiographie du thorax normale faite le 07-03-2018.

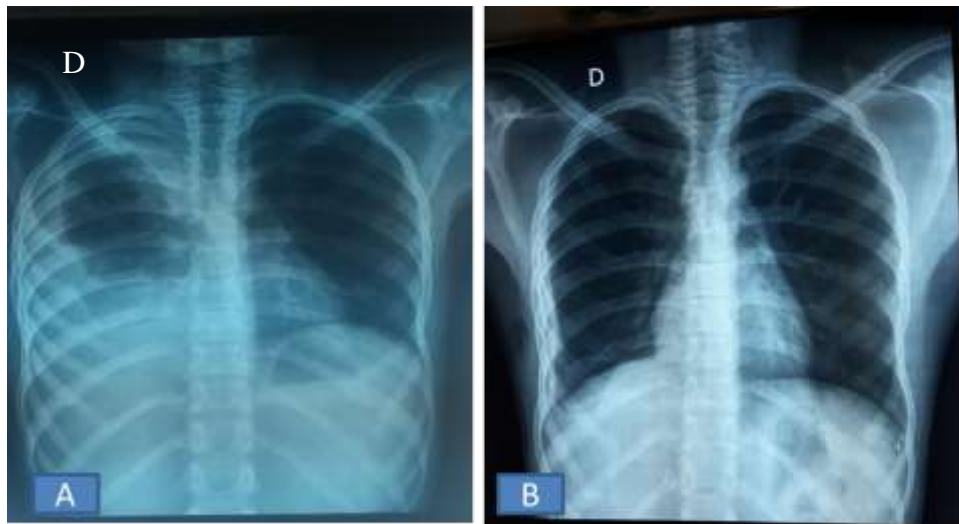


Figure 27: Radiographie du thorax de face du patient n° b0414041.

(A) Cliché intermédiaire debout (08-04-2017) montrant une opacité de ténacité hydrique occupant la quasi-totalité de la plèvre droite en rapport avec une pleurésie de grande abondance. (B) Radiographie de contrôle du 07-03-2018 comparé au cliché initial, il existe une nette diminution de la pleurésie droite avec persistance d'une lame d'épanchement pleural. L'évolution du traitement est satisfaisante.



Figure 28 : Photo du patient n° b0414041, (A) avant le traitement, (B) après le traitement

M.W. était considéré comme cas guéri.

5.3.6 Présentation du cas 6 : b0627058, M T.

Il s'agit d'un nourrisson de 7 mois, hospitalisé dans le service de pédiatrie pour pâleur sur malnutrition aiguë sévère. Sa maman est une primipare de 20 ans sans antécédents médico-chirurgicaux notables. Le bébé est issu d'une grossesse suivie jusqu'à terme sans incidents majeurs. Il est né par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine. C'était un bébé de petit poids de naissance selon la mère. Les vaccins étaient en cours et la cicatrice du vaccin BCG présente sur la face externe de l'avant-bras gauche. Il n'y avait pas de notion de contag tuberculeux dans son entourage.

Le début de la maladie remontait à la période néonatale marqué par des épisodes de rhinobronchites à répétition associée à une altération progressive de l'état général. Il a été d'abord traité par les tradithérapeutes puis les agents de santé de leur localité sans succès. Devant la dégradation de son état nutritionnel il a été référé à la pédiatrie pour une meilleure prise en charge.

L'examen clinique à l'admission a révélé le poids à 5 kg et la taille à 62cm avec un IMC à 13 kg/m² (famine), une fièvre à 38,7°C, un mauvais état nutritionnel avec un Z-score < -3. Il présentait un faciès « *vieillot* », des plis de dénutrition, des cheveux roux, fins et cassants associés à une pâleur conjonctivale marquée.

Sur le plan respiratoire : il y avait une bonne ampliation thoracique, une saturation de l'oxygène à 96% sous air et des râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires.

Sur le plan neurologique : la conscience était normale et son développement psychomoteur était normal pour son âge.

A l'admission quelques examens complémentaires ont été demandés. La numération formule sanguine a montré une anémie sévère à 3,6 g/dl microcytaire normochrome avec une hyperleucocytose à 22000/mm³ à prédominance lymphocytaire. La goutte épaisse à la recherche de *Plasmodium falciparum* était négative. La glycémie était à 3,85 mmol/l. L'hémoculture et la sérologie HIV étaient négatives.

La radiographie du thorax a révélé des micronodules disséminés dans les deux champs pulmonaires faisant évoquer une miliaire tuberculeuse bilatérale.



Figure 29 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0627058 du 21-06-2017.

Image radiographique d'une pneumopathie alvéolaire para biliaire et lobaire supérieure droite avec une bronchite bilatérale. Les lésions sont en faveur d'une broncho-pneumopathie infectieuse probable.

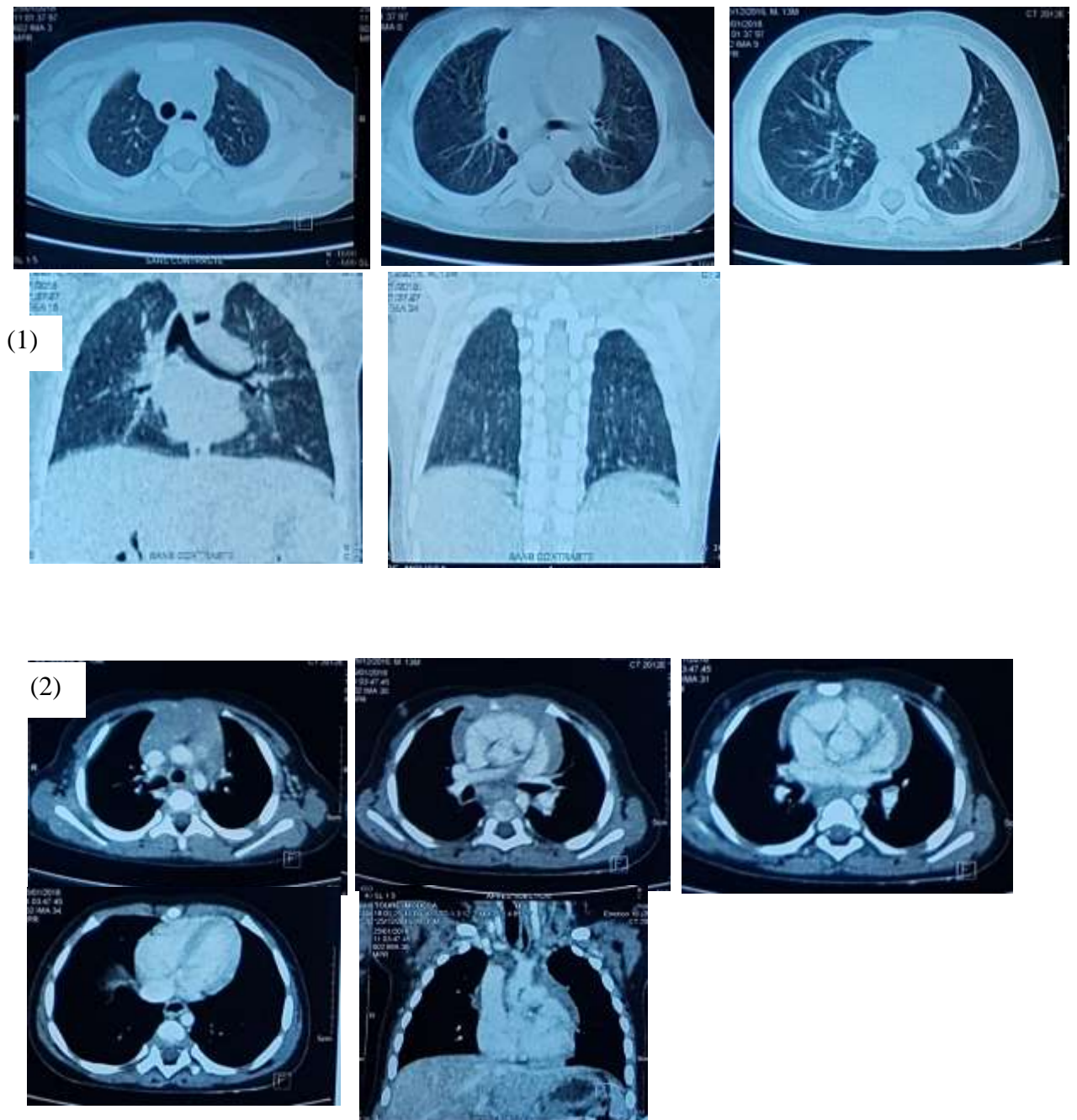


Figure 30 : TDM thoracique du patient n° b0627058, (1 : Fenêtre pulmonaire ; 2 : Fenêtre médiastinale)

Montrant une augmentation du médiastin antérieur à densité tissulaire d'allure inflammatoire.

L'évolution du traitement est favorable.

L'IDR à la tuberculine est revenue négative.

La recherche de BAAR dans le liquide gastrique réalisée trois fois se sont avérées négatives. Cependant le GeneXpert MTB/Rif a détecté le *Mycobacterium tuberculosis* sensible à la rifampicine à bas niveau.

Le 30-06-2017 un traitement antituberculeux a été associé avec du **R60H30Z150** mg en raison de 01 comprimé chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 01 comprimé chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien. Une prise en charge nutritionnelle et une transfusion sanguine ont été instaurées.

Au cours de l'évolution nous avons observé une amélioration des symptômes cliniques et une reprise pondérale IMC à 17,5 kg/m² (maigreur) avec un bon état général et les autres examens étaient sans particularités. La radiographie du thorax de contrôle est revenue normale. Le résultat du frottis de contrôle du liquide gastrique est revenu négatif.



Figure 31 : Photos du patient n° b0627058 après son traitement

M.T. était considéré comme cas guéri.

5.3.7 Présentation du cas 7 : b0308046, Y.D.

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin âgé de 3 ans qui était à sa deuxième hospitalisation dans le service de pédiatrie de l'HDM pour une pleurésie et douleur thoracique venant du village de Bancoumana, cercle de Kati au Mali.

Ses parents ont tous la sérologie VIH positive. Ils n'avaient pas d'ATCD chirurgicaux connus. Y.D est le 3^e enfant d'une fratrie de 4, dont il est le seul survivant. Il n'avait pas d'ATCD médicochirurgicaux connus, ni la notion de contagé. Les vaccins du programme élargi de vaccination sont corrects selon la mère mais la cicatrice BCG est absente sur l'avant-bras gauche.

Le début de la symptomatologie remonterait à 1 an environ marqué par une toux, une fièvre avec anorexie et ballonnement motivant les parents à consulter dans un Centre de Santé Communautaire de Bancoumana puis au Centre de Santé de Référence de Kangaba d'où il a reçu des traitements non spécifiques sans succès. Devant la persistance des symptômes, il a été référé au CHU Gabriel Touré puis transféré à l'HDM avec le diagnostic d'épanchement pleural pour une meilleure prise en charge.

A l'admission le poids était à 13 Kg, la taille à 91.5 cm, l'IMC à 15,4 kg/m², le périmètre crânien à 50 cm, la température à 37,8°C, Z-score à -3. Les conjonctives étaient bien colorées.

Le thorax était harmonieux, le mure-mure vésiculaire était bien perçu, pas de râles. Les BDC étaient bien perçus sans souffle. Le ventre était souple il n'y avait pas de masses palpables.

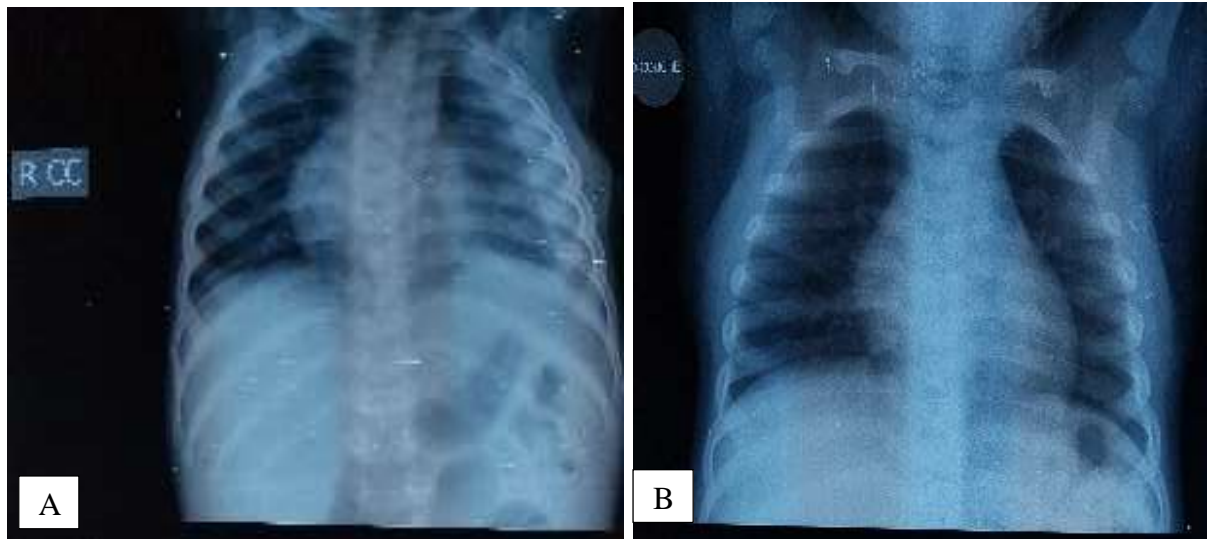


Figure 32 : Radiographie du thorax de face (initiale et contrôle) du patient n° b0308046

Cliché initial (A) du 14-03-2017 montrant d'une pleurésie gauche de moyenne abondance refoulant le poumon à droite ; comparé au cliché de contrôle (B) du 16-01-2018 donnant la disparition de la pleurésie. L'évolution était passable.

L'IDR à la tuberculine était positive à 10 mm. La sérologie VIH était positive.

L'examen microscopique du liquide gastrique était négatif au BAAR. La culture sur les milieux liquide et solide a monté de nombreux Bacille Acido-Alcool-Résistants.

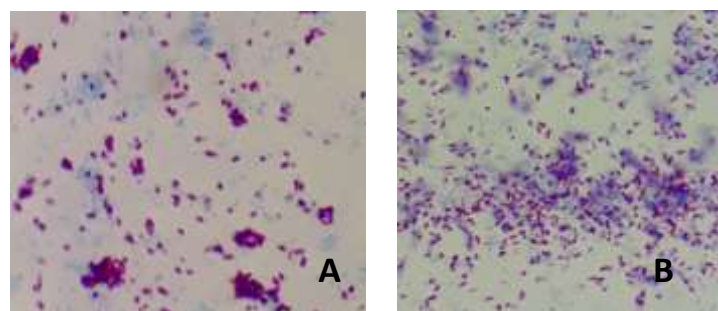


Figure 33 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046, après coloration de Ziehl-Neelsen.

(A) Culture sur milieu liquide ; (B) culture sur milieu solide.

YD était classé parmi les formes de tuberculose pulmonaire. Le test Genotype *Mycobacterium* CM/AS (Hainlifescience) a identifié *Mycobacterium specie* (une mycobactérie atypique) et n'a pas été mis sous traitement antituberculeux.

Il répondait bien au traitement antibiotique non spécifique (cotrimoxazole sirops 5ml 2 fois par jour pendant 7 jours). Son examen de contrôle fait le 08/03/2017 était normal. L'examen microscopique direct et la culture sur les milieux solide et liquide sont devenus négatifs au laboratoire. L'enfant se portait bien. P= 13 kg et T= 92 cm avec un IMC à 15,4 kg/m² (famine). Y.D était considéré comme un cas guéri.

5.3.8 Présentation du cas 8 : b0421030, M.T.

Il s'agit d'un garçon âgé de 10 ans scolarisé, domicilié à Garantigibougou dans le District de Bamako. Il a été hospitalisé dans le service de pédiatrie de l'HDM pour toux et douleur thoracique.

Ses parents n'avaient pas d'ATCD chirurgicaux connus.

MT est le 3^{ème} enfant d'une fratrie de 5 sans ATCD médicochirurgicaux connus.

Les vaccins du programme élargi de vaccination sont corrects selon la mère. La cicatrice BCG n'était pas visible sur l'avant-bras gauche. Il n'y avait pas de notion de contagé familiale mais MT vivait dans un internat d'école coranique.

Le début de la maladie remonte à un mois environ marqué par une fièvre intermittente, toux et douleur thoracique traité au village sans succès. Sa maman a jugé nécessaire de l'amener à l'HDM pour meilleure prise en charge.

A l'admission, l'enfant avait un poids à 25 kg, taille à 138 cm avec IMC à 13,1 kg/m² (famine) et sa température était à 40°C. La fréquence respiratoire était à 44 cycles par minute. Il y avait la présence de perlèche buccale, inflammation de la gorge et des adénopathies axillaires bilatérales mobiles et inodores.

La radiographie du thorax de face était en faveur d'une pneumonie du lobe moyen droit.

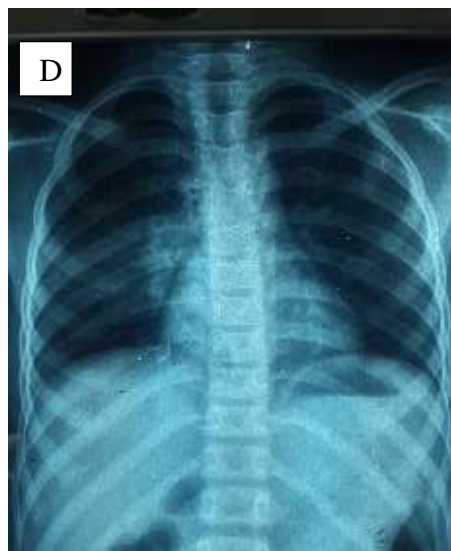


Figure 34 : Radiographie du thorax du patient n° b0308046 du 19-04-2017 montrant une pneumonie flanche lobaire aigüe du lobe moyen droit

La numération formule sanguine a montré une hyperleucocytose à 18900/mm³ et une anémie à 9,8 g/dl. La sérologie VIH était négative, l'IDR à la tuberculine était également négative.

Deux tubages gastriques ont été réalisés, et tous négatifs à l'examen microscopique direct.

La culture sur le milieu liquide a montré de nombreux bacilles acido-alcool-résistants.



Figure 35 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046 après la culture sur le milieu liquide.

Montrant la présence de nombreux BAAR après coloration de Ziehl-Neelsen.

MT a été classé parmi les formes de tuberculose pulmonaire. MT a été mis sous traitement antituberculeux avec le régime **R150H75Z400E275** mg en raison de 2 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R150H75** mg en raison de 2 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

Après l'instauration du traitement, le test Genotype *Mycobacterium* CM/AS (Hainlifescience) a identifié *Mycobacterium phlei* (une mycobactérie atypique). Malgré ce fait, l'enfant a suivi son traitement antituberculeux jusqu'à terme.



Figure 36 : Photo du patient n° b0308046 après son traitement

Au cours de l'évolution nous avons observé une apyrexie, une reprise de poids, IMC était à 22,1 kg/m² (normal) avec disparition des symptômes.

L'examen radiographique de contrôle n'a pas montré de lésions évolutives.

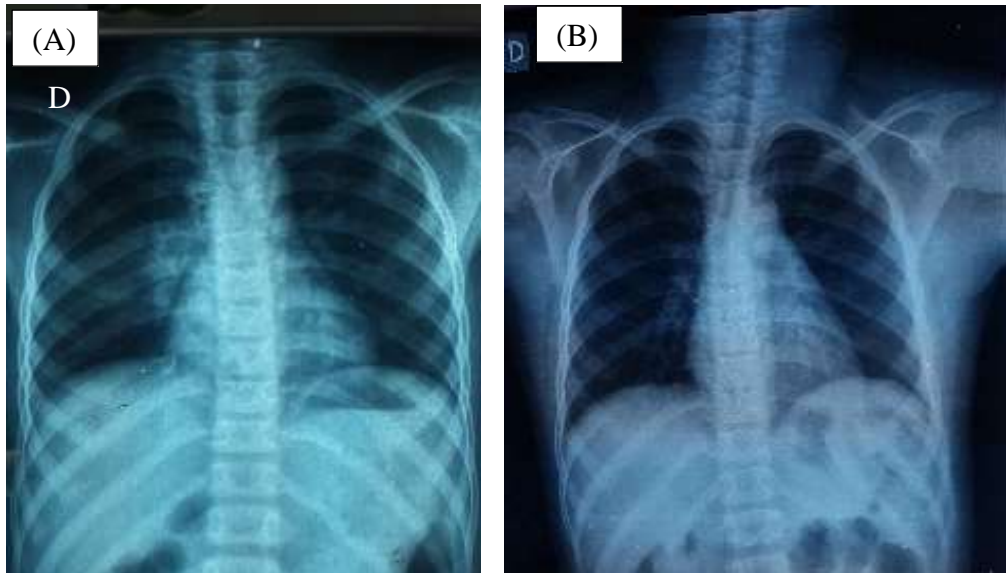


Figure 37 : Radiographie du thorax du patient n° b0308046 (A : initiale et B : contrôle)

Cliché initial (A) du 15-04-2017 en faveur d'une PFLA du lobe moyen droit, comparé au cliché de contrôle (B) du 21-12-2017 redevenant normal.

L'examen bactériologique de contrôle était négatif. MT était considéré comme un cas guéri.

5.3.9 Présentation du cas 9 : b0721052, B.F

Il s'agit d'une fille de 13 mois, domiciliée du village de Falakan, cercle de Kita dans la région de Kayes. B.F était hospitalisée du 21 juin 2017 au 19-juillet-2017 au service de pédiatrie à l'HDM pour altération de l'état général et toux.



Figure 38 : Photo du patient n° b0721052 au cours de son traitement

Ses parents n'avaient pas d'ATCD médicaux connus. La recherche de BAAR était négative chez sa maman.

Cette fille était le 11^{ème} enfant d'une fratrie de 11 avec 9 vivants et 2 décès. L'enfant est issue d'une grossesse non suivie. Elle est née à domicile sans assistance médicale. Elle n'était pas vaccinée par le BCG.

Le début de la maladie remontait à un mois environ, marqué par une toux et une détresse respiratoire motivant une consultation au CSREF de Kita où elle a reçu des traitements pendant 2 semaines. Ces traitements l'ont légèrement amélioré. Devant l'apparition des œdèmes le CSREF de Kita l'a référé à l'HDM pour une meilleure prise en charge.

A l'admission il pesait 5 kg avec une taille de 70 cm, l'IMC à 10,2 kg/m² et une température à 37,3°C.

Son état général était altéré avec un Z-score < -3 avec des plis de dénutrition et des cheveux fins cassants. Il y avait des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet.

Sur le plan respiratoire : elle avait la fréquence respiratoire à 46 cycles / mn, une saturation de l'oxygène à 94% sous air et un tirage intercostal.

Sur le plan cardiovasculaire : il y avait une tachycardie régulière à 170 battements par minute et un assourdissement des bruits du cœur.

Sur le plan digestif : il y avait une ascite de grande abondance avec une hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen clinique n'avait pas de grande particularité.

La radiographie du thorax demandée en urgence a montré une cardiomégalie et une ascite de grande abondance.



Figure 39 : Aspect radiographique d'une cardiomégalie du patient n° b0721052

L'échographie cardiaque a confirmé une péricardite de grande abondance.



Figure 40 : Echo cœur du patient n° b0721052 d'une péricardite de grande abondance

L'IDR à la tuberculine était négative.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à 10300/mm³ avec une anémie à 9 g/dl avec des plaquettes à 381000/mm³. La CRP était à 0,02 mg/l et la sérologie VIH était négative.

L'examen direct du liquide gastrique et de l'ascite sont revenus négatifs.

Le test GeneXpert MTB/RIF et l'examen bactériologique (examen direct et la culture) réalisés sur le liquide d'ascite étaient négatifs.

La cytologie de biopsie de pièce opératoire était en faveur d'une inflammation aiguë du péricarde circonférentielle supposée d'origine tuberculeuse.

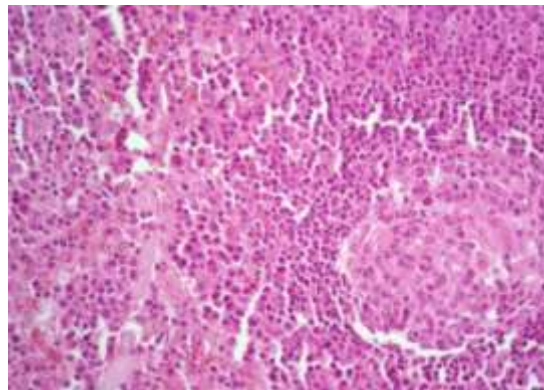


Figure 41 : L'examen anatomo-pathologique du patient n° b0721052 montrant de granulome giganto-cellulaire et nécrose caséuse en faveur d'une péricardite tuberculeuse

Un traitement associant un drainage péricardique, un traitement nutritionnel et un traitement antituberculeux a été instauré le 06 juillet 2017.

Le régime **R150H75Z400E275** mg à raison 1 comprimé par jour pendant 2 mois et **R150H75** mg à raison 1 comprimé par jour pendant 4 mois.

L'évolution a été marquée par l'amélioration de la détresse respiratoire, une diminution des besoins en oxygène une fonte des œdèmes et une reprise progressive de l'alimentation.

Le 02 aout 2017, elle avait un poids de 5 kg, une température à 37°C. Elle a été son transférée au CSRéf de Kita. Leur adresse téléphonique ne répond pas du coup nous n'avons plus ces nouvelles. B.F était considérée comme un cas de transfert.

5.3.10 Présentation du cas 10 : b0717069, M.D

Il s'agissait d'une fille de 8 ans non scolarisée venant du village de Lamain, cercle de Djèma dans la région de Kayes. Elle a été hospitalisée du 14 juillet 2017 au 31 août 2017 pour détresse respiratoire sur toux chronique.



Figure 42 : Photo de face du patient n° b0717069 avant le traitement

Ses parents n'avaient pas d'ATCD médicaux connus.

MD était le 5^{ème} enfant d'une fratrie de 7 avec 4 vivants, 1 avortement et 3 décès. Elle était à sa première hospitalisation et avait reçu les vaccins du programme élargi de vaccination selon sa mère mais la cicatrice BCG n'était pas visible sur son avant-bras. Il y avait une notion de contagion tuberculeuse familiale.

Le début de la maladie remontait à trois mois environ, marqué par une toux chronique et une détresse respiratoire. Après des consultations dans leur Centre de Santé Communautaire sans succès, les parents ont décidé de l'amener à l'HDM pour une meilleure prise en charge.

A l'admission pesait 18 kg avec une taille de 87 cm et une température à 38,7°C.

Elle avait un bon état général avec un IMC 23,8 kg/m² (corpulence normale).

Au niveau de la peau et des phanères elle présentait un œdème des membres inférieurs (OMI), une pyodermite peu étendue.

Elle avait une dyspnée intense avec une fréquence respiratoire à 44 cycles / une saturation de l'oxygène à 89% sous air.

Il y avait une ascite de moyenne abondance, une hépatomégalie douloureuse avec reflux hépato jugulaire. Le reste de l'examen clinique était normal.

La radiographie du thorax a montré des miliaires dans les deux champs pulmonaires et une cardiomégalie.

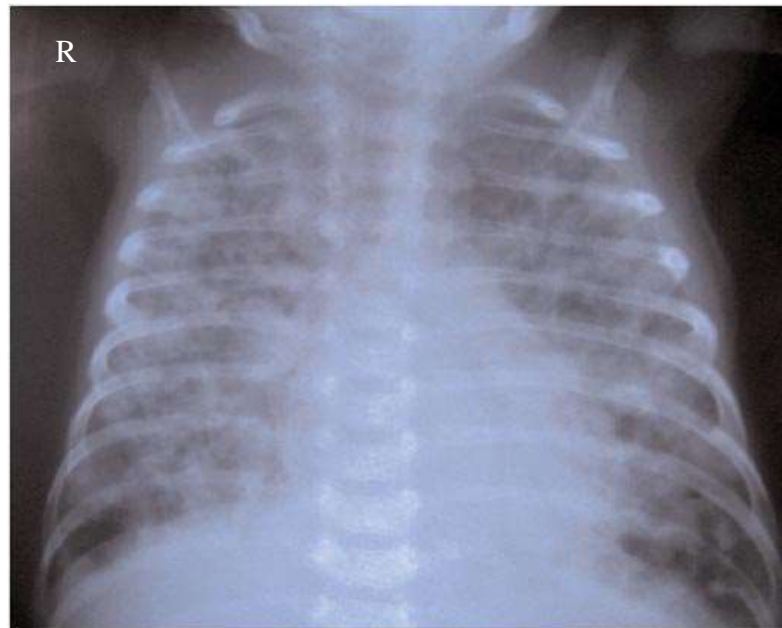


Figure 43 : Radiographie du thorax de face du patient n° b0717069 montrant des images reticulo-nodulaires diffuses

L'échographie cardiaque a montré une dilatation importante des cavités droites avec une HTAP et un épanchement péricardique modéré. Le diagnostic retenu était une tuberculose miliaire à microscopie négative.

A l'admission l'hémogramme réalisé a montré un taux d'hémoglobine à 11 g/dl ; hématocrite à 33% ; globules blancs à 7200/mm³ et les plaquettes à 116000/mm³. La protéine C réactive était positive à 100 mg/l. L'examen bactériologique du liquide d'ascite était négatif à la culture. La goutte épaisse était positive à 100 trophozoïdes.

L'examen direct et la culture sur milieux solide et liquide réalisés pour la recherche de BAAR étaient négatifs dans les échantillons prélevés (liquide d'ascite, tubage gastrique, sang, pus).

M.D a été mise sous :

- Oxygène : quantité suffisante pour une saturation supérieure à 95%

- un traitement antituberculeux le 11 août 2017 sous le régime **R60H30Z150** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien ;
- Captopril : 3 mg/Kg/j en 2 administrations par voie orale ;
- Prednisolone : 2 mg/Kg/j en IVD pendant 6 semaines ;
- Transfusion du concentré globulaire : 20ml/Kg/j sur 3 heures ;
- Traitements nutritionnels

L'évolution a été marquée par la persistance de la détresse respiratoire et une augmentation des besoins en oxygène. Malgré son état clinique sa famille a demandé la sortie contre notre avis à la veille de la fête de Tabaski pour aller fêter à la maison. Nous avons appelé ses parents le 01 décembre 2017 pour avoir les nouvelles de MD, ils nous ont informé qu'elle est décédée.

5.3.11 Présentation du cas 11 : b0731053, O.B.

Il s'agissait d'un garçon de 10 ans scolarisé, domicilié à Moribabougou dans le District de Bamako. Il a été hospitalisé du 29 Juillet 2017 au 15 Aout 2017 pour altération de l'état général, hyperthermie, toux et dyspnée.



Figure 44 : Photo du patient n° b0731053 au cours de son traitement

Ses parents n'avaient pas d'ATCD chirurgicaux connus. O.B est le 7^{ème} enfant d'une fratrie de 7, ses frères et sœurs se portent bien. Dans ses ATCD médicochirurgicaux nous avons noté 2 hospitalisations dont la première hospitalisation était le 05 Avril 2015 à l'hôpital du Mali pour pneumonie franche lobaire aigue compliquée d'une anémie sévère. O.B a reçu les vaccins du programme élargi de vaccination selon sa mère. La cicatrice BCG est présente sur son avant-bras gauche. Il n'y a pas la notion de contage tuberculeux dans son entourage.

Selon sa maman 2 mois après son hospitalisation pour toux fébrile et anémie, la toux a repris accompagnée d'une fièvre vespérale non quantifiée et un amaigrissement motivant une consultation à l'Hôpital du Mali où une radiographie du thorax a été demandé en urgence qui a montré un foyer de pneumonie (**fig. 45**).

Il a été alors hospitalisé encore pour des explorations.



Figure 45 : Radiographie du thorax du patient n° b0731053.

Cliché en faveur d'une pneumopathie alvéolaire inflammatoire occupant plus 70% du champs pulmonaire droit : pneumopathie infectieuse évolutive.

A l'admission, son poids était de 20 kg et sa température à 39°C. Son état général était mauvais avec des conjonctives colorées.

Le thorax était symétrique, une détresse respiratoire, saturation à 89% sous aire avec des râles crépitants dans le champs pulmonaire droit.

Les bruits du cœur étaient audibles avec un souffle systolique modéré.

L'abdomen était souple il n'y avait pas de masse palpable.

Sur le plan neurologique, il était conscient bien orienté et cohérent.

Le reste de l'examen clinique ne révèle de grandes particularités.

L'hémogramme a montré une hyperleucocytose à 23200/mm³ avec une anémie inflammatoire à 5,4 g/dl et une thrombopénie à 70000/mm³, la CRP était positive au latex.

La sérologie VIH et l'IDRT étaient négatives ; La goutte épaisse a montré 175 trophozoïdes par millilitre de sang.

L'examen direct du liquide gastrique a montré la présence de nombreux BAAR.



Figure 46 : Observation au microscope optique x100 du patient n° b0308046 à l'examen direct.

O.B a été traité pour la tuberculose pulmonaire, le 11 Août 2017 sous le régime **R60H30Z150** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une hémoptysie de grande abondance à J3 de traitement nécessitant une transfusion de concentré globulaire, du plasma frais congelé et une oxygénothérapie.

Il est malheureusement décédé le 15 Aout 2017 dans un tableau de choc hémorragique induit par son hémoptysie de grande abondance.

5.3.12 Présentation du cas 12 : b1031083, A.K.

Il s'agit d'un enfant de 5 ans non scolarisé, domicilié à Sélingué dans la région de Sikasso. Il a été hospitalisé dans le service le 30 Octobre 2017 pour altération de l'état général et adénopathie cervicale bilatérale.

A.K était à sa première hospitalisation. Il a reçu les vaccins du programme élargi de vaccination. La cicatrice BCG n'était visible sur l'avant-bras gauche. Il n'y avait pas de notion de contact tuberculeux dans son entourage.

AK est le 4^{ème} enfant d'une famille de 4 enfants, 3 vivants et 1 décès.

Le début de la maladie remontait à environ 1 an marqué par une polyadénopathie cervicale motivant des séries de consultation au centre de santé communautaire de Sélinké sans succès. C'est lors d'une activité humanitaire des médecins bénévoles dans leur localité dans le cadre du mois de la solidarité qu'il a été amené à l'Hôpital du Mali pour une exploration plus approfondie.

A l'admission le poids était à 12 Kg, la température à 37,6°C, la taille à 92 cm, IMC à 14,2 kg/m² (famine) et le périmètre crânien à 50 cm.

Son état général était bon et les conjonctives étaient bien colorées.

Son thorax était symétrique avec une fréquence respiratoire à 64 cycles par minute, une et présence des râles crépitants dans les 2 champs pulmonaires.

Sur le plan cardio-vasculaire il y avait une tachycardie régulière.

L'abdomen était souple avec une hépatomégalie homogène indolore.

Il y avait une polyadénopathie indolore cervicale, axillaire, inguinale et sus-claviculaire.

Pour étayer son diagnostic nous réalisons des examens complémentaires.

L'IDR à la tuberculine était positive à 18 mm.

La NFS a montré une hyperleucocytose à 271000/mm³ avec une anémie inflammatoire à 8,3 g/dl. La CRP était à 30 mg/l. La sérologie VIH était positive.

Deux prélèvements d'expectoration effectués étaient négatifs à l'examen direct ainsi qu'à la culture sur les milieux liquide et solide.

Le test moléculaire du diagnostic rapide GeneXpert MTB/Rif a détecté le *Mycobacterium tuberculosis* à bas niveau et la résistance à la rifampicine n'était pas détectée.

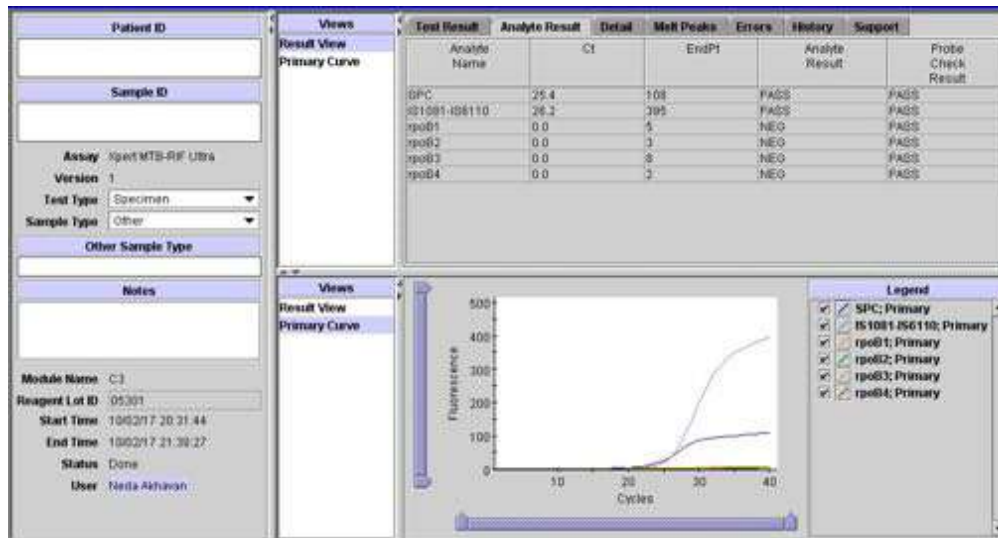


Figure 47 : GeneXpert MTB/Rif du patient n° b1031083 : *Mycobacterium tuberculosis* détecté à bas niveau et la résistance non détecté à la rifampicine.

A.K a été traité pour la tuberculose pulmonaire, sous le régime **R60H30Z150** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant deux mois en phase intensive et de **R60H60** mg en raison de 3 comprimés chaque matin à jeun pendant quatre mois en phase d'entretien. Il a été transféré à sa localité pour sa prise en charge. Son traitement a été arrêté à moins d'un mois à cause des effets secondaires des médicaments. La radiographie de contrôle a montré une pneumopathie alvéolaire basale droite qui est plus évoluée, comparée à l'initiale.

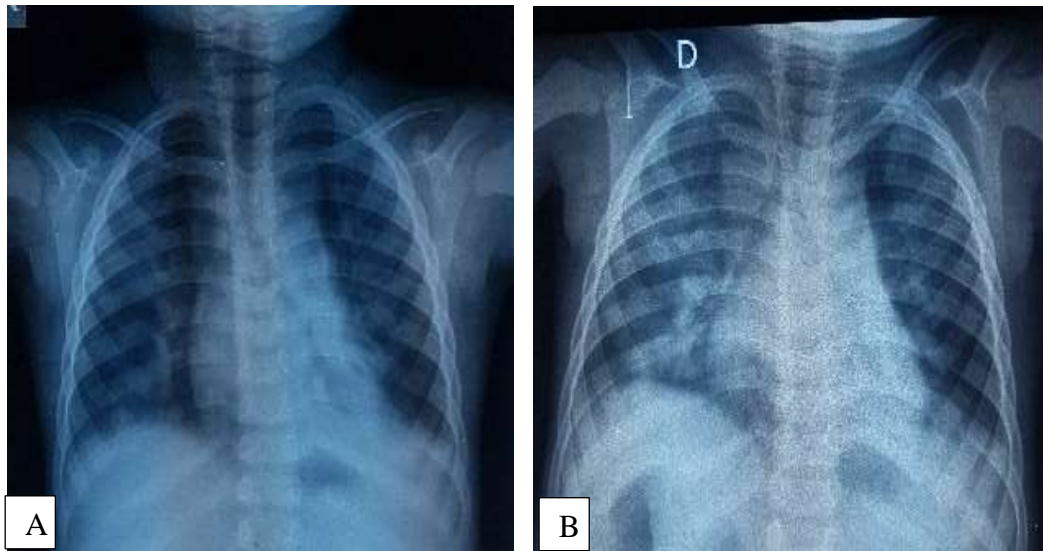


Figure 48 : Radiographie thoracique de face (initiale et contrôle) du patient n° b1031083
Cliché initial (A) du 01-11-2017 mettant en évidence d'une pneumopathie alvéolaire
(inflammatoire) basale droite qui est plus évoluée sur le cliché de contrôle (B) du 20-02-2018



Figure 49 : Photo du patient n° b1031083 avant son transfert

AK a été transféré au CSRef de Ouélessébougou pour le reste de sa prise en charge.

5.4 Résultats cliniques et analytiques

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la notion de contagé

Notion de contagé	Effectifs	Pourcentage
Oui	2	16,7%
Non	10	83,3%
Total	12	100,0%

La notion de contagé a été trouvée chez seulement 2 patients soit 16,7% des cas.

Tableau XIV : Fréquence des symptômes retrouvés chez les 12 enfants

Symptômes	Fréquence		Pourcentage	
	Non	Oui	Non	Oui
Toux	2	10	16,7	83,3
Fièvre	3	9	25,0	75,0
AEG	3	9	25,0	75,0
Dyspnée	6	6	50,0	50,0
Anorexie	8	4	66,7	33,3
Douleur thoracique	8	4	66,7	33,3
Vomissements	10	2	83,3	16,7
Asthénie	11	1	91,7	8,3
Céphalée	11	1	91,7	8,3
Sueurs nocturnes	11	1	91,7	8,3
Ballonnement	11	1	91,7	8,3
Au moins un symptôme	7	5	58,3	41,7

La toux était le symptôme le plus rencontré à 83,3% chez les 12 enfants de notre étude suivie de la fièvre, l'altération de l'état général, la dyspnée furent respectivement 75,0% ; 75,0% et 50,0%. C'étaient aussi des symptômes fréquents motivant la consultation.

Tableau XV : Fréquence des signes cliniques retrouvés à l'examen clinique des 12 enfants

Signes cliniques	Fréquence		Pourcentage	
	Non	Oui	Non	Oui
Pâleur	3	9	25,0	75,0
Amaigrissement	3	9	25,0	75,0
Présence de râles	6	6	50,0	50,0
Hépatomégalie	7	5	58,3	41,7
MV diminué	8	4	66,7	33,3
Adénopathie	9	3	75,0	25,0
OMI	9	3	75,0	25,0
Ascite	10	2	83,3	16,7
Splénomégalie	10	2	83,3	16,7

Les signes cliniques les plus représentés étaient pâleur, amaigrissement, présence de râles, l'hépatomégalie respectivement 75,0%, 75,0%, 50%, 41,7%.

Tableau XVI : Répartition des 12 enfants selon le délai avant la consultation à l'HDM

Durée de la maladie	Effectifs	Pourcentage
1-3 mois	6	50,0%
4-12 mois	2	16,7%
>12 mois	4	33,3%
Total	12	100,0%

Tous les enfants tuberculeux ont été vu plus d'un mois après le début des symptômes et 33,3% des enfants après 1 an. Le délai moyen était de 4,3 mois et les durées extrêmes étaient de 1 mois et 2 ans.

Tableau XVII : Répartition des 12 enfants selon le nombre d'hospitalisation

Nombre d'hospitalisation	Effectifs	Pourcentage
1	5	41,7
≥ 2	7	58,3
Total	12	100,0

Tous les 12 enfants étaient hospitalisés parmi lesquels 58,3% ont été ré hospitalisés (≥ 2).

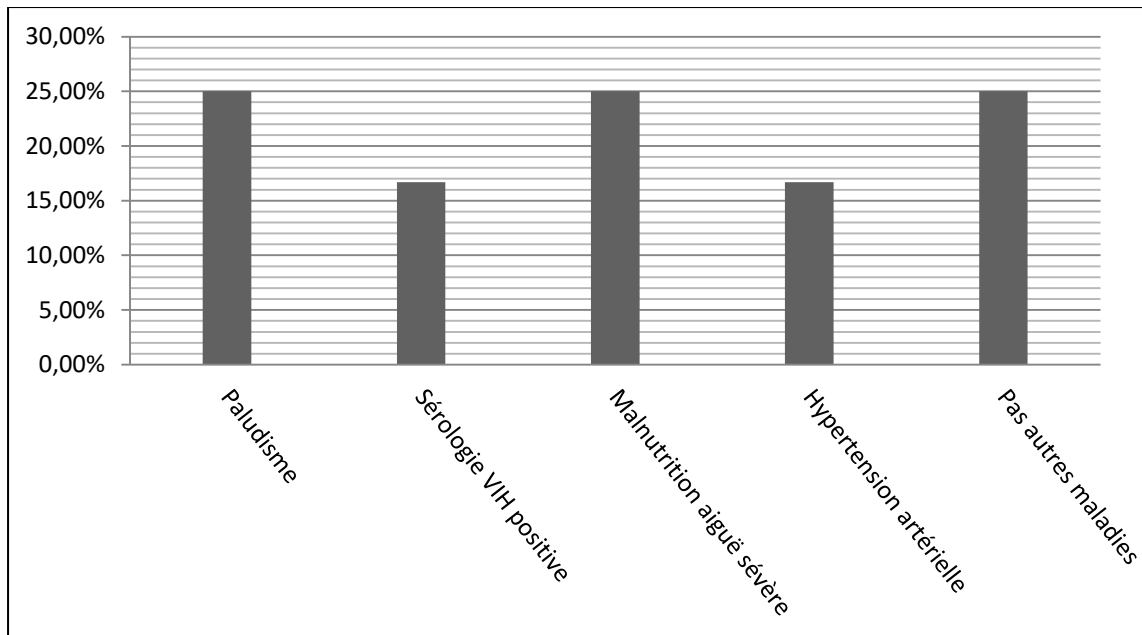


Figure 50 : Fréquence des maladies associées à la tuberculose chez les 12 enfants à l'HDM

Le paludisme et la malnutrition aiguë sévère étaient les maladies les plus associées, soit 25% pour chacun ; suivis par le VIH et l'HTA soit 16,7% pour chacun.

Tableau XVIII : Fréquence de l'anémie chez les 12 enfants

Anémie	Effectifs	Pourcentage
Pas d'anémie	1	8,3
Anémie	11	91,7
Total	12	100,0

Dans notre étude, 91,7% des enfants avaient l'anémie.

Tableau XIX : Répartition des 12 enfants selon le statut vaccinal au BCG et selon la réponse à l'IDRT

			IDRT		Total
			Négative	Positive	
BCG	Non	Effectif	2	0	2
		% dans BCG	100,0%	0,0%	100,0%
		% du total	16,7%	0,0%	16,7%
	Oui	Effectif	5	5	10
		% dans BCG	50,0%	50,0%	100,0%
		% du total	41,7%	41,7%	83,3%
Total		Effectif	7	5	12
		% dans BCG	58,3%	41,7%	100,0%
		% du total	58,3%	41,7%	100,0%

P= 0,318

La moitié des enfants vaccinés par le BCG était positive à l'intradermo-réaction à la tuberculine, soit à 50%.

En fonction du carnet de vaccination du PEV, la présence ou l'absence de la cicatrice et les renseignements fournis par les parents de l'enfant ; 83,3% des enfants tuberculeux ont reçu le vaccin BCG et 16,7 % n'ont pas été vaccinés.

La réaction à l'IDRT a été négative dans 58,3% des cas.

Tableau XX : Répartition des 12 enfants selon la confirmation bactériologique de la tuberculose et selon la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Microscopie		Total
	positive	Négative	
Biopsie	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)
Expectoration	4 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (33,3%)
Liquide d'ascite	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Liquide d'ascite et Tubage gastrique	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Tubage gastrique	3 (25,0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)
liquide pleural	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)
Total	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12(100,0%)

L'expectoration et le tubage gastrique ont été les échantillons les plus fournis avec 33,3% chacun.

L'examen bactériologique a mis en évidence les bacilles acido-alcool-résistants chez 09 enfants, soit 75%.

Tableau XXI : Répartition des 12 enfants selon la réponse à l'IDRT et selon l'observation microscopique

			Microscopie		Total
			Positive	Négative	
IDRT	Négative	Effectif	4	3	7
		% dans IDRT	57,1%	42,9%	100,0%
		% du total	33,3%	25,0%	58,3%
	Positive	Effectif	5	0	5
		% dans IDRT	100,0%	,0%	100,0%
		% du total	41,7%	,0%	41,7%
Total		Effectif	9	3	12
		% dans IDRT	75,0%	25,0%	100,0%
		% du total	75,0%	25,0%	100,0%

P= 0,159

Tous les enfants positifs à l'IDRT étaient confirmés à la recherche du BAAR au laboratoire, soit 100%.

Tableau XXII : Répartition des 12 enfants par l'observation microscopique et par le statut vaccinal

			BCG		Total
			Non	Oui	
Microscopie (BAAR)	Positive	Effectif	1	8	9
		% dans BCG	11,1%	88,9%	100,0%
		% du total	8,3%	66,7%	75,0%
	Négative	Effectif	1	2	3
		% dans BCG	33,3%	66,7%	100,0%
		% du total	8,3%	16,7%	25,0%
Total		Effectif	2	10	12
		% dans BCG	16,7%	83,3%	100,0%
		% du total	16,7%	83,3%	100,0%

P= 0,455

Les BAAR ont été observés dans 88,9% de 10 enfants vaccinés.

La tuberculose à microscopie positive était représentée à 75% des cas confirmés.

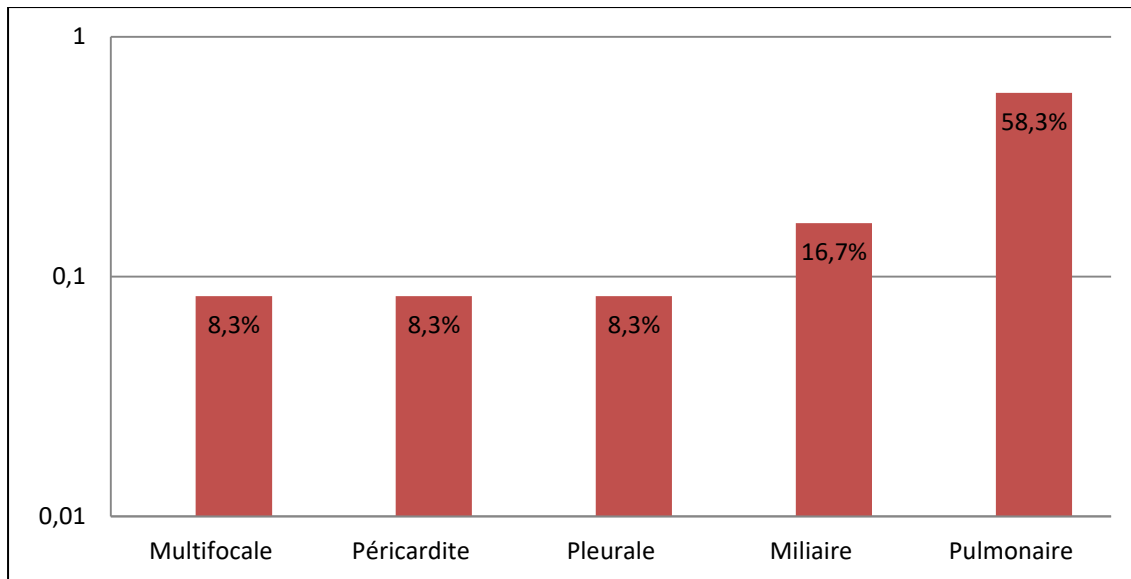


Figure 51 : Répartition selon les différentes localisations des lésions chez les 12 enfants.

La localisation pulmonaire fut la forme la plus représentée avec 58,3%, suivi de la forme miliaire soit 16,7%.

Tableau XXIII : Répartition des 12 enfants selon la localisation de la TB et le résultat de la microscopie

			Microscopie		Total
			positive	Négative	
Localisations	Extra pulmonaire	Effectif	3	2	5
		% pour microscopie	60,0%	40,0%	100,0%
		% du total	25,0%	16,7%	41,7%
	Pulmonaire	Effectif	6	1	7
		% pour microscopie	85,7%	14,3%	100,0%
		% du total	50,0%	8,3%	58,3%
Total		Effectif	9	3	12
		% pour microscopie	75,0%	25,0%	100,0%
		% du total	75,0%	25,0%	100,0%

$$\chi^2=1,029 \quad \text{ddl}=1 \quad P=0,364$$

La tuberculose pulmonaire représentait 85,7% des cas de tuberculose à microscopie positive. La tuberculose extra pulmonaire à microscopie positive représentait 60%.

Tableau XXIV : Répartition des 12 enfants en fonction de la détection des mycobactéries

Détection des mycobactéries	Effectif	Pourcentage
Complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4	33,3
Mycobactéries atypiques	2	16,7
Non isolées	6	50,0
Total	12	100,0

Les mycobactéries ont été détectées chez 6 enfants, soit 50% des cas.

Tableau XXV : Positivité des tests du diagnostic chez les 12 enfants diagnostiqués pour la tuberculose

Test	ED	M. liquide	M. solide	Ag MPT64	PCR (HAIN)	GeneXpert
	n = 12	n = 12	n = 12	n = 5	n = 6	n = 4
Positif (N)	6	5	5	2	4	2
%	50,0	41,7	41,7	40,0	66,7	50,0

Le test diagnostic GeneXpert MTB/Rif a confirmé 02 MTBC, soit 50,0% des échantillons testés.

5.5 Traitement et évolution

Tableau XXVI : Répartition selon le schéma thérapeutique utilisé chez les 12 enfants

Traitements	Fréquence	Pourcentage
2RHZ / 4RH	7	58,4
2RHZE / 4RH	4	33,3
Non fait	1	8,3
Total	12	100,0

Dans notre étude, le schéma thérapeutique 2(R60H30Z150) / 4(R60H60) était utilisé dans 58,3% pour le traitement des enfants.

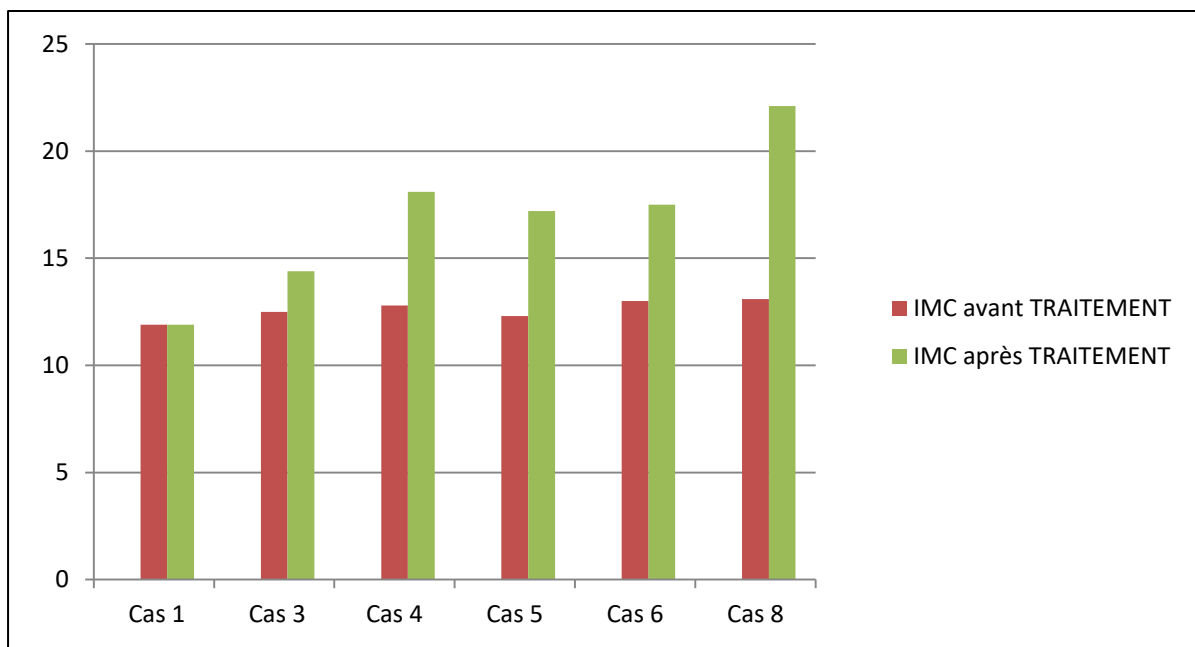


Figure 52 : Evolution de l'IMC de 06 patients après traitement

A l'entrée, tous les enfants avaient un IMC compris entre 10 et 15 kg/m². Une progression de l'IMC a été constatée, 5 enfants en dessous de la valeur de corpulence normale (maigreur) et 01 enfant à corpulence normale.

Tableau XXVII : Répartition des 12 enfants selon le résultat du traitement antituberculeux

Réponse au traitement antituberculeux	Effectifs	Pourcentage
Décédé	5	41,7%
Guéri	4	33,3%
Transféré	2	16,7%
Echec	1	8,3%
Total	12	100,0%

Le nombre de décès d'enfants atteints de tuberculose représentait 41,7% et le taux de guérison était à 33,3%.

Les 2/4 d'enfants infectés par *Mycobacterium tuberculosis* étaient décédées dans notre étude.

Dans notre étude, les enfants atteints de tuberculose évoluaient bien sous traitement antituberculeux au moment de leur hospitalisation. Nous avons déploré cinq (05) décès qui sont entre autre : 03 décès en phase intensive et 02 décès en phase d'entretien. Trois (03) enfants ont été guéris de tuberculose après la négativation du frottis à l'examen bactériologique et la disparition des signes cliniques et radiologiques. Un (01) patient n'a pas répondu au traitement, un cas d'échec confirmé par la présence de BAAR dans une biopsie ganglionnaire. Deux (02) patients ont été transférés dans d'autres centres de santé pour le reste du traitement.

6 DISCUSSIONS

6.1 Les limites de l'étude

La plupart des enfants s'infectent au contact de sujets adultes malades atteints surtout de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Nous n'avions pas pu rechercher la notion de contagement tuberculeux chez les 12 enfants par le diagnostic bactériologique ou radiologique. Cela peut s'expliquer par le manque de financement nécessaire pour la réalisation de cette étude.

Nos données sont difficilement comparables à la plupart des études menées sur la tuberculose chez les enfants en Afrique en particulier et dans le monde de façon générale à cause du manque de données ou incomplètes, la durée de l'étude, le diagnostic et le suivi des cas au cours du traitement. Les études menées étaient essentiellement basées sur les résultats de l'observation microscopique.

6.2 Résultats globaux

A notre connaissance, cette étude est la 4^{ème} étude sur la tuberculose chez les enfants au Mali. Elle a porté sur 60 enfants venus en consultation au cours de l'année 2017 au service de pédiatrie de l'HDM sur lesquels le diagnostic de tuberculose a été retenu chez 12 (soit une fréquence de 0,1%) ce qui concorde avec les données de l'OMS au Mali en 2016 dont l'incidence de la TB chez les enfants de 0 à 14 ans était estimée à 0,95% (52). Cette fréquence est sensiblement proche de celle de Morba en 2011 avec 0,2% (11). Des fréquences variables encore plus élevées que la nôtre ont été rapportées par différents auteurs : 5,5 % par Koueta et coll au Burkina Faso en 2011 ; 11 % par Sassan en 1994 et 29,7 % par Cisse L. en 1999 en Côte d'Ivoire ; 36 % par Kumar en Inde en 2007 et 46,6% par Walters en Afrique du Sud en 2008 (53).

Morba A. et coll. ont trouvé 17 cas sur une période d'un an au service de pédiatrie au CHU Gabriel Touré en 2011 (11). En 2006, Cissé A. et coll ont étudié 345 cas sur une période de 6 ans dans les 6 centres de santé de référence du District de Bamako. Safiatou et coll ont trouvé 30 cas en 1994 au service de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital du Point G sur une période de 6 ans (9).

Koueta et coll. au Burkina Faso ont été trouvés 22 cas vivants avec le VIH sur une période de 6 ans au CHU Pédiatrique Charles de Gaulle de Ouagadougou en 2011 (53).

Au Niger, Soumana et coll. ont colligé 29 cas sur une période de 2 ans en 2011 dans les deux Hôpitaux nationaux et au Centre National (54).

Au Mexique en 2016, José et coll. ont traité 93 dossiers de tuberculose chez les enfants traités dans un hôpital de niveau tertiaire au Mexique sur une période de 3 ans (55).

Le nombre de cas dans notre étude est moins élevé par rapport à l'ensemble des littératures précédentes (9)(10)(11)(55)(56)(57). Cette différence du nombre de cas pourrait s'expliquer par le fait que notre étude a été menée dans un seul service et sur une période d'une année.

6.3 Caractéristiques sociodémographiques

Le sexe ratio était de 2. Dans notre étude, on a trouvé une prédominance masculine à 66,7% identique à celui de Soumana et coll. en 2011 au Niger. Notre taux est proche de ceux trouvés par Morba et coll. en 2011 ; Cissé A. en 2009 ; Cissé L. en 1999 et coll. en Côte d'Ivoire ; de Soumana au Niger en 2016 et de José au Mexique en 2016 qui avaient trouvé une prédominance masculine de 70,6% ; 56,2% ; 66,6% ; 58,6% et 58% respectivement. Contrairement à ceux de Koueta et coll. en 2008 et Safiatou en 1994 qui ont trouvé une prédominance féminine de 63,6 % et 60% respectivement. L'explication probable pourrait être que les garçons sont plus actifs et mobiles dans la société que les filles donc plus à risque de contamination.

L'âge moyen des patients était de 8,4 ans ; ce qui est supérieur à ceux trouvés par Morba et coll. en 2011 (6,7 ans) ; Soumana et coll. en 2016 (4 ans) et légèrement inférieur à ceux de Cissé A. et coll. en 2009 (9,8 ans) et de José (7 ans). La tranche d'âge de 5 à 9 ans considérée comme les grands enfants était la plus représentée avec 50% similaire à celles trouvées par Safiatou en 1994 de 5 à 9 à 36,7% et Koueta en 2008 de 5 à 9 ans à 59%. Notre tranche la plus représentée était différente à celles de Cissé A. en 2009 de 11 à 15 ans avec 52,2% ; Morba et coll. en 2011 de 0 à 5 ans avec 47,1% ; de Cissé L. 1999 en Côte d'Ivoire de 0 à 4 ans avec 60,7% et Soumana en 2016 de 1 à 4 ans avec 50%. Ce qui peut justifier la faible fréquence des enfants moins de 4 ans dans notre étude.

La majorité des enfants de cette étude avait des pères cultivateurs, soit 58,3% et leurs mamans des mères au foyer, soit 100%. Ces chiffres sont différents de ceux obtenus par Morba avec de pères commerçants 41,2% et mères au foyer à 88,2%. Le Mali étant un pays en voie de développement, l'agriculture est moins développée et les cultivateurs n'ont pas le plus souvent assez de moyen pour subvenir à leurs besoins. La provenance rurale et urbaine était identique chez tous les enfants soit 50,0% chacune. L'habitation rurale ou urbaine n'avait pas d'influence sur la population étudiée. L'étude de Koueta au Burkina Faso en 2008

a trouvé 61,5 % d'orphelins d'au moins un parent vivant dans des conditions socio-économiques défavorisées. Tout ceci nous confirme le niveau socio-économique bas qui peut être un facteur de risque favorisant pour la tuberculose chez les enfants.

Dans notre série de cas, les enfants non scolarisés représentaient (41,7%); suivi par les élèves à 25% et les enfants de l'école coranique avec 16,7%. Safiatou et coll. en 1994 ont montré 30,7% des pères pratiquant l'école coranique dans son étude. La scolarisation peut être un moyen de protection des enfants contre les maladies car à l'école, un enfant malade est rapidement identifié pour sa prise en charge.

6.4 Résultats cliniques et analytiques

La notion de contagion a été retrouvée seulement chez 2 patients soit 16,7% avec une source de contamination familiale dans les deux cas. Ce résultat est inférieur à ceux de Morba et coll en 2011 ; Safiatou et coll en 1994; Soumana et coll en 2016 au Niger qui ont retrouvé une notion de contagion dans 53% ; 43,3% et 27,6% respectivement avec une prédominance familiale. Il est supérieur à 6,4% trouvé par José et coll en 2016 au Mexique. Le faible taux de notre étude peut s'expliquer par la non réalisation de recherche de contagion à l'entourage de l'enfant malade par des tests de diagnostic bactériologique et radiologique.

Les symptômes et les signes les plus retrouvés sont dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXVIII : Comparaison des symptômes et des signes retrouvés chez les enfants avec d'autres études

Symptômes	Notre étude	Morba	Safiatou	Soumana	José
Et	2017, 12 cas	2011, 17 cas, 1 an	1994, 30 cas, 6 ans	Niger 2016 29 cas, 2 ans	Mexique 2016, 93 cas 3ans
Signes	1 an				
Toux	83,3%	100%	93,3%	16,0%	70%
Fièvre	75,0%	100%	90,0%	26,0%	48,3%
AEG	66,7%	58,8%	76,7	16,0%	37,6%
Dyspnée	50,0%	-	16,6	-	18%
Douleur thoracique	33,3%	35,3%	-	-	-
Adénopathies	25,0%	17,6%	43,3%	11,0%	25,8%
Hépatomégalie	41,7%	17,6%	-	2,0%	20%

Splénomégalie	16,7%	17,6%	-	1,0%	13%
---------------	-------	-------	---	------	-----

Ces symptômes et ces signes sont les plus documentés dans la plupart des données (Kouéta et coll au Burkina en 2011 ; Ponctual et coll en France 2004).

Le délai moyen avant la consultation des enfants à l'HDM était de 4,3 mois. Nos enfants ont tous été vu après un délai supérieur ou égal à un mois après le début des symptômes et 33,3% après 1 an. Les durées extrêmes étaient de 1 mois et 2 ans. Cependant au Mexique, José G. V. et coll ont trouvé un délai moyen de 3 semaines après le début des manifestations cliniques. Les retards avant la consultation des enfants à l'HDM peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, soit par les difficultés liées aux diagnostics de la tuberculose chez les enfants qui ont passé dans plusieurs centres de santé, soit par la négligence des parents au profit des traitements traditionnels, soit par le manque de moyen des parents pour le traitement de leur enfant à cause de la pauvreté.

Dans notre série de cas, tous les enfants étaient hospitalisés parmi lesquels 58,3% ont été ré hospitalisés (≥ 2). Ces ré-hospitalisations étaient dues à une altération de l'état général de l'enfant quelques jours voire quelques mois après exéat. Ces complications peuvent être liées, soit à la prise irrégulière des médicaments, soit aux effets secondaires des antituberculeux, ou soit à une dénutrition due au niveau socio-économique bas de leurs parents. D'où la nécessité d'une hospitalisation absolue du début jusqu'à la fin (6 mois au moins) pour une meilleure observance du traitement. Le paludisme et la malnutrition aiguë sévère étaient les maladies les plus associées, soit 25% pour chacun. Ces 2 pathologies peuvent affaiblir l'enfant et le traitement de la tuberculose sera difficile. Notre taux de malnutrition était inférieur à celui de 58,6% trouvé par Soumana et coll au Niger en 2016. La coïnfection VIH était de 16,7% comparable à ceux de Morba et coll en 2011 (11,8%) et de José au Mexique en 2016 (11%); par contre tous les patients testés par Soumana et coll au Niger pour la sérologie VIH était négative similaire à celui trouvé par Safiatou et coll en 1994 et proche de celui de José en 2016 (0,9%). Tous les cas associés au VIH positif (100%) étaient retrouvés chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire. Cela est confirmé par José au Mexique en 2016. Ces chiffres pourraient s'expliquer par la faible prévalence du VIH/SIDA dans les pays respectifs. L'HTA était présente chez 16,7% de nos enfants.

Dans cette étude, 10/12 (83,3%) des enfants ont reçu le vaccin BCG sur lesquels la moitié (50%) avait une IDRT positive. Beaucoup d'autres auteurs ont trouvé des taux de vaccination comparables ; Kouéta en 2008 avec 91% (enfants vivant avec le VIH) au Burkina ; Safiatou et coll en 1994 avec 66,7% ; Soumana en 2016 avec 65, 5% ; Morba en 2011 avec 58,8% et

José en 2016 avec 97%. Ce qui pourrait s'informer que le vaccin BCG ne confère pas une protection totale.

La réaction à l'IDRT était négative dans 58,3% sur l'ensemble des cas. Alors que Kouéta en 2008 au Burkina Faso avait trouvé 20/21 (95,2%) l'IDRT négative. Cette réaction négative à l'IDRT peut s'expliquer par l'absence l'interaction immunitaire chez les sujets immunodéprimés. L'IDRT ne peut pas différencier l'infection tuberculeuse et la tuberculose maladie. L'IDRT négative n'exclut pas la tuberculose. Dans notre contexte, l'IDRT négative chez les enfants vaccinés peut s'expliquer soit, par une déficience du système immunitaire, soit par une mauvaise vaccination.

L'expectoration et le tubage gastrique ont été les échantillons les plus fournis avec 33,3% pour chacun. L'examen bactériologique des BAAR était positif dans 75% des cas. Tous les échantillons d'expectoration (100%) étaient positifs à l'examen microscopique expliquant ainsi une forte bacilloscopie positive dans les expectorations. Notre résultat positif aux BAAR à la microscopie était proche de celui de Cissé A. en 2009 (66,3%) et plus élevé que ceux de Morba et coll 2011; de Soumana et coll au Niger en 2016 et de José et coll au Mexique en 2016 qui ont trouvé respectivement 46,7% ; 50% et 29,0%. Le taux élevé de bascilloscopie positive pourrait s'expliquer dans notre étude par le respect du nombre et la qualité des échantillons ; par l'application stricte des modes opératoires du traitement des échantillons cliniques.

Dans notre série, nous avons trouvé 58,3% de cas de tuberculose pulmonaire contre 41,7% de tuberculose extra pulmonaire. Nos résultats étaient comparables à ceux de Morba et coll qui ont trouvé 64,7% pour les formes pulmonaires et 35,3% pour les formes extra pulmonaires.

Tableau XXIX : Comparaison de quelques études de tuberculose pédiatrique en fonction des formes cliniques

Tuberculose	Notre étude 2017 12 cas, 1 an	Morba, 2011 17 cas, 1 an	Safiatou 1994 30cas, 6 ans	Soumana Niger, 2016 29 cas, 2 ans	José, Mexique 2016 93 cas, 3ans
Pulmonaire	58,3%	64,7%	43,3%	20,6%	30,1%
Miliaire	16,7%	-	-	-	16,1%
Pleurale	8,3%	-	-	-	-
Ganglionnaire	-	23,5%	26,6%	-	24,7%
Péricardite	8,3%	-	-	6,9%	-
Péritonéale/ Intestinale	-	-	-	13,8%	5,3%
Méningée	-	-	-	-	12,9%
Ostéo- articulaire	-	11,7%	10,0%	24,1%	7,5%
Multifocale	8,3	-	6,7%	13,7%	-
Cutanée	-	-	-	-	2,1%

Ce sont des formes cliniques de tuberculose les plus retrouvées chez les enfants dans les études réalisées. Dans l'ensemble de ces études, les formes cliniques pulmonaire, ganglionnaire et ostéo-articulaire sont les plus représentées.

La technique moléculaire (PCR) et le test du diagnostic GeneXpert MTB/Rif ont permis d'identifier 04 *Mycobacterium tuberculosis* pharmacosensibles (33,3%). *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent principal responsable de la tuberculose. Notre résultat est supérieur à celui trouvé par José au Mexique en 2016 (7%). Dans notre série de cas, il a été isolé 02 mycobactéries atypiques (*Mycobacterium specie* et *Mycobacterium phlei*) responsables de mycobactériose. Les mycobactéries n'ont pas pu être isolées dans la moitié des cas, soit 50,0%. Il n'existe pas assez d'études menées sur l'identification et l'antibiogramme des

souches de mycobactéries isolées chez les enfants. D'où la nécessité de faire une identification car tout examen positif aux BAAR n'est pas égal à la tuberculose.

6.5 Traitement et évolution

Le schéma thérapeutique 2RHZ / 4RH de catégorie I a été utilisé dans 58,3% des cas pour le traitement des enfants dans notre étude. Le traitement antituberculeux a conduit à un très faible taux de guérison de 33,3%, inférieur à ceux trouvés par Morba et coll en 2011 (70,5%) et par Cissé A. et coll en 2009 (42,6%). Notre faible taux de guérison pourrait s'expliquer par la mauvaise observance au cours du traitement antituberculeux des enfants.

Six (06) enfants avaient un IMC compris entre 10 et 15 kg/m² < 18,5 kg/m² confirmant un état d'insuffisance pondérale. Une progression de l'IMC a été constatée après le traitement antituberculeux. Cinq (05) enfants étaient toujours en dessous de la valeur d'IMC normale (maigreur) et un (01) enfant à corpulence normale. Plusieurs raisons pourraient expliquer le gain de rapport poids/taille² pendant le traitement antituberculeux, y compris l'augmentation de l'appétit et de l'apport alimentaire, la réduction de la consommation d'énergie par l'alitement. Ce gain sur l'IMC peut protéger les enfants contre la progression de la tuberculose et améliorer le pronostic vital. Nos résultats sont similaires à plusieurs études menées chez les adultes et les enfants comme ceux de Aparco et coll en 2012 au Pérou (56), Aibana et coll en 2016 au Pérou (57). Certaines études ont rapporté des informations sur l'apport nutritionnel pendant le traitement antituberculeux montrant ainsi le gain de poids corporel supplément plus élevé par rapport à un groupe témoin (56) ; l'apport alimentaire pourrait donc contribuer à la réussite du traitement antituberculeux.

Nous avons à déplorer un taux de mortalité élevé à 41,7%, supérieur à ceux trouvés par Morba en 2011 et Cissé A. en 2009 qui ont trouvé respectivement 17,6% et 6,1%. Cette élévation du taux de mortalité pourrait être due à des complications liées à la vulnérabilité de l'enfant, les contraintes sociales, des pathologies associées, à l'alimentation inadéquate, aux effets secondaires des médicaments (antituberculeux) ou à la complication de la tuberculose au stade avancé. Cela pourrait aussi signifier en partie l'implication de la tuberculose dans la mortalité infanto-juvénile élevée au Mali qui occupe la troisième place derrière la Somalie et la Sierra Leone avec respectivement 176‰, 180‰ et 185‰ rapporté par Doumbia et coll en 2011 (58). La réussite du traitement antituberculeux des enfants pourrait être amélioré par leur hospitalisation du début jusqu'à la fin du traitement pour une meilleure observance.

7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 Conclusion

La tuberculose chez les enfants est un problème de santé mal connue dans le monde. Il n'existe pas de données suffisantes sur la tuberculose chez les enfants. L'évaluation de la tuberculose pédiatrique au Mali se heurte à de nombreux problèmes tels que la difficulté diagnostique, le manque de moyens, le manque de communication entre les agents de santé dans nos services de pédiatrie et le PNLT.

Dans notre étude, la combinaison des examens biologique, anatomopathologique et radiologique ont permis de diagnostiquer la tuberculose chez les enfants avec une prédominance de la forme pulmonaire. La fréquence de la tuberculose était faible au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali avec un taux de mortalité élevé. Cette mortalité pourrait être due à des complications liées à la vulnérabilité de l'enfant, les contraintes sociales, des pathologies associées, à l'alimentation inadéquate, aux effets secondaires des médicaments (antituberculeux), à la complication de la tuberculose au stade avancé.

Les pathologies associées étaient le paludisme, le VIH, la malnutrition, l'HTAP et l'anémie. Nous avons isolé 04 *Mycobacterium tuberculosis* sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine, 01 *Mycobacterium phlei* et 01 *Mycobacterium specie*. Nous n'avons pas identifié le genre *Mycobacterium* dans 50% des cas. Il ressort dans notre étude que l'hospitalisation améliore le taux de survie des enfants.

Il est nécessaire de renforcer la surveillance épidémiologique des adultes atteints de tuberculose pour garantir la détection et le traitement précoces afin de réduire l'incidence des cas de tuberculose chez les enfants. D'autres études plus approfondies chez les enfants doivent être menées afin de mieux cerner la problématique de la tuberculose pédiatrique.

7.2 Recommandations

Au Ministère de la Santé et Hygiène Publique (MSHP)

Créer un centre de prise en charge des enfants atteints de maladie chronique.

Au Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)

Mettre à la disposition des enfants tuberculeux plusieurs formes de médicament pédiatriques pour une meilleure prise en charge ;

Accompagner les enfants tuberculeux avec les apports nutritionnels du début jusqu'à la fin de leur traitement.

A l'Hôpital du Mali (HDM)

La mise en place d'un programme fixe pour le suivi des enfants tuberculeux du début jusqu'à la fin de leur traitement antituberculeux ;

Maintenir la collaboration avec le CICM pour le meilleur diagnostic de la tuberculose.

Au Centre d'Infection Infectiologie Charles Mérieux (CICM) de Bamako

Continuer l'investigation dans les études de la tuberculose chez les enfants et élargir la population d'étude afin de pouvoir fournir des données à l'usage national et international ;

Faire la recherche du contamineur (notion de contagion) de l'enfant infecté par l'agent responsable de la tuberculose par l'examen bactériologique ;

La mise en place d'un dispositif GeneXpert[®] MTB/RIF ou GeneXpert[®] MTB/RIF Ultra dans le cadre du diagnostic de la tuberculose surtout chez les enfants.

Initiation de méthode de séquençage du génome entier pour améliorer le diagnostic de la tuberculose.

Aux parents d'enfants

Faire consulter les enfants dès qu'ils tombent malade ;

Suivre correctement l'observance du traitement des enfants du début jusqu'à la fin.

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Khusro A, Aarti C, Agastian P. Anti-tubercular peptides: A quest of future therapeutic weapon to combat tuberculosis. *Asian Pac J Trop Med.* nov 2016;9(11):1023-34.
2. Marco S, Debra A, Alimuddin zumla. L'éradication de la tuberculose par rapport au contrôle. *mars 2017;56:10-3.*
3. Bhembe NL, Jaja IF, Nwodo UU, Okoh AI, Green E. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in slaughtered cattle in Eastern Cape, South Africa. *Int J Infect Dis.* août 2017; 61:27-37.
4. gtbr2016_executive_summary_fr.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_fr.pdf-ua=1
5. WHO | Global tuberculosis report 2016 [Internet]. WHO. 2017 [cité 14 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
6. 2017 OMS | Tuberculose [Internet]. WHO. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>
7. Lutte contre la tuberculose au Mali : Les chiffres alarmants ! — Maliweb [Internet]. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: <http://mali-web.org/sante/lutte-contre-la-tuberculose-au-mali-les-chiffres-alarmants>
8. Diafouka M. Dépistage et développement d'approches optimisées pour le diagnostic de la tuberculose [Internet]. <http://www.theses.fr>. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/s152502>
9. Safiatou AR. Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose chez les 0-15 ans dans le service de pneumo-physiologie de l'Hôpital National du Point G, et du dispensaire antituberculeux de Bamako, (à propos de 30 cas) [Internet] [ECOLE NATIONALE DE MEDICINE ET DE PHARMACIE DU MALI]. [Mali]: 1994 [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/1993/pdf/93M18.pdf>

10. Cissé A. Aspects clinique et épidémiologique de la tuberculose chez les enfants de 0 à 15 dans les six centres de santé de référence du district de Bamako. [Internet] [Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie De l'Université de Bamako]. [Mali]: 2009 [cité 15 déc 2017]. Disponible sur:
<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M120.pdf>
11. Morba A. La tuberculose dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré à Propos de 17 cas [Internet] [FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE]. [Mali]: UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB); 2011 [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/cgi-bin/fmpos/wxis/fmpos/theses/iah/>
12. item_155_TUBERCULOSE-1.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2017]. Disponible sur:
http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/05/item_155_TUBERCULOSE-1.pdf
13. Faddoul D. Childhood Tuberculosis. *Adv Pediatr.* 1 août 2015;62(1):59-90.
14. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect.* 1 mars 2014;20(3):196-201.
15. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 1 nov 2006;100(11):1862-70.
16. AMOURAK S. LA TUBERCULOSE INTESTINALE CHEZ L'ENFANT (A propos de 06 cas) [FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE]. [FES]: UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH; 2010.
17. Burki T. The unfinished history of tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 1 juin 2013;13(6):484.
18. Vasava MS, Bhoi MN, Rathwa SK, Borad MA, Nair SG, Patel HD. Drug development against tuberculosis: Past, present and future. *Indian J Tuberc* [Internet]. 14 avr 2017 [cité 18 juill 2017]; Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001957071630316X>
19. Shampo MA, Rosenow EC. A History of Tuberculosis on Stamps. *Chest.* 1 août 2009 ;136(2):578-82.

20. K. KATZELMA YAYA Walou B. LA FRÉQUENCE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE EN MILIEU CARCÉRAL DE BAMAKO [Pharmacie]. Université de Bamako ; 2004.
21. Myriem T. LA TUBERCULOSE PERITONEALE CHEZ L'ENFANT (A PROPOS DE 11 CAS). UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT; 2016 atlas.
22. Martin C, Denis F. Mycobactéries. In: Bactériologie médicale. 3e édition. Paris: Elsevier; 2016. p. 460-87.
23. Dorothee H, Maxine C, Jeremy F. Tuberculosis in Adults and Children - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: http://login.research4life.org/tacsgr1www_ncbi_nlm_nih_gov/pubmed/26937536
24. Orikiriza P. Amélioration du diagnostic de la tuberculose de l'enfant pour les pays à haute prévalence de coinfection tuberculose et VIH [Internet]. <http://www.theses.fr>. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/s167915>
25. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mars 2017;17(3):285-95.
26. Gilles P. MYCOBACTERIES TUBERCULEUSES. In: PRECIS DE BACTERIOLOGIE CLINIQUE. 2e édition. Paris: ESKA; 2007. p. 1251-66.
27. Bâ Bréhima S. ETUDE DE LA PROBLEMATIQUE DIAGNOSTIQUE DE LA TUBERCULOSE EN MILIEU HOSPITALIER [Médecine]. [la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie au Mali]: UNIVERSITE DE BAMAKO; 2007.
28. 10.1016@j.pneumo.2015.03.004.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: <http://dabamirror.scihub.bz/0a9516b3b005cc5ff006ae7dba30fc78/10.1016@j.pneumo.2015.03.004.pdf>
29. Ali Akbar V, Parissa F. Front Matter - Atlas of Mycobacterium Tuberculosis [Internet]. [cité 14 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012803808601001X>

30. Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose campus.cerimes.fr - Recherche Google [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: https://www.google.fr/search-source=hp&q=D%C3%A9marche+du+diagnostic+microbiologique+d%27une+tuberculose+campus.cerimes.fr&oq=D%C3%A9marche+du+diagnostic+microbiologique+d%27une+tuberculose+campus.cerimes.fr&gs_l=psy-ab.3...5095.5095.0.6916.1.1.0.0.0.598.598.5-1.1.0....0...1..64.psy-ab..0.0.0.C8uNDtqV0kw
31. Fiche_Tuberculose.pdf [Internet]. [cité 21 août 2017]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/dms/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_Tuberculose-1/Fiche_Tuberculose.pdf
32. Adigun R, Bhimji S. Tuberculosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 [cité 14 août 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
33. Bacille de Koch BK. Agent pathogène. [cité 21 août 2017]; Disponible sur: http://www.inrs.fr/dms/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_Tuberculose-1/Fiche_Tuberculose.pdf
34. Daffé M. The cell envelope of tubercle bacilli. Tuberculosis. 1 juin 2015;95:S155-8.
35. Cantaloube S. Architecture et essentialité des complexes de biosynthèse des acides mycoliques de la bactérie pathogène Mycobacterium tuberculosis [Internet]. Toulouse 3; 2010 [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2010TOU30003>
36. ecnpilly2016-ue6-155.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-155.pdf>
37. Jean-pierre Z, Petter H, Marc M, Otto B. Manuel de la TUBERCULOSE. deuxième édition. Ligue pulmonaire suisse; 2007. 80 p.
38. Ki HP, Shingadia D. Tuberculosis in children. Paediatr Child Health. 1 mars 2017;27(3): 109-15.

39. Traoré K, Keita L, Cissé TA. GUIDE TECHNIQUE DE LA TUBERCULOSE A L'USAGE DES PERSONNELS DE SANTE. Programme Nationale de Lutte contre la Tuberculose PNLT au MALI; 2014.
40. Kalu EI, Ojide CK, Nwadike VU, Korie FC, Ibeneme CA, Okafor GC. Childhood tuberculosis in sub-Saharan Africa: A call to action. *Asian Pac J Trop Dis.* 1 oct 2015;5(10):757-66.
41. Chabala C, Ms P E, SM G, YK H, L M, E O, et al. Guide de L'Union pour le diagnostic et la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Troisième édition. France; 2016. 43 p.
42. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol.* juin 2016;54(6):1434-41.
43. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose - EM|consulte [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143749>
44. Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8): 1034-47.
45. Niaina R, Marie SR, Juan CP, Anandi M. Exploration de la tuberculose par des tests moléculaires sur l'ADN isolé à partir de lames de microscopie des frottis. *Int J Infect Dis.* mars 2017; 56: 248-52.
46. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol.* juin 2016;54(6):1434-41.
47. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Arch Bronconeumol.* mai 2010;46(5): 255-74.
48. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, Del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. [Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (i): Epidemiology and diagnosis. Congenital tuberculosis]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. oct 2015;83(4):285.e1-8.

49. Francis V, Michael LR. Tuberculose guide pratique à l'usage des medecins, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. 2014e éd. Veronique Grouzard; 2014. 303 p.
50. Billy C, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC - Mal Infect. 1 mai 2004 ;1(2) : 81-98.
51. Tsai K-S, Chang H-L, Chien S-T, Chen K-L, Chen K-H, Mai M-H, et al. Childhood Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Vaccination. *Pediatr Neonatol*. 1 oct 2013;54(5):295-302.
52. Profil de la tuberculose au Mali 2017 OMS. Consulté le 1 janvier 2018.
https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=ML&outtype=html.
53. Kouéta, F, et G Ouédraogo. TUBERCULOSE CHEZ LES ENFANTS INFECTES PAR LE VIH SUIVIS AU CHU PEDIATRIQUE CHARLES DE GAULLE DE OUAGADOUGOU (BURKINA FASO). *MALI MEDICAL* TOME XXVI, n° N°4 (2011): 44-49.
<http://malimedical.org/2011/44d.pdf>
54. Soumana, A, et M Kamaye. LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT : A PROPOS DE 29 CAS COLLIGES DANS DEUX HOPITAUX DE NIAMEY ET AU CENTRE NATIONAL ANTITUBERCULEUX. *MALI MEDICAL* TOME XXXI, n° N°4 (2016):1-8.
<http://web.a.ebscohost.com/abstract.direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=04647874&AN=121297325&h=s8LGpwrR89vDFdGgXKCXvsdhJ8QQ8YCik%2bHuWKLkT9MoMenwie8howSXRR9bLtibZz5bXjfHmyzxR4%2fRkJ4Rdg%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=logi n.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d04647874%26AN%3d121297325>
55. José Guillermo, Vázquez Rosales, Cynthia Acosta Gallegos, María Guadalupe Miranda Novales, Yazmín Del Carmen Fuentes Pacheco, María Guadalupe Labra Zamora, Daniel Octavio Pacheco Rosas, et Fortino Solórzano Santos. Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 74, n° 1 (1 janvier 2017): 27-33.
<https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.008>.

56. Aparco JP, et. Change in nutritional status over the course of antituberculosis treatment in current and past beneficiaries of the program PANTBC. PubMed - NCBI. Consulté le 9 mai 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085792>.
57. Aibana, Omowunmi, Xeno Acharya, Chuan-Chin Huang, Mercedes C. Becerra, Jerome T. Galea, Silvia S. Chiang, Carmen Contreras, et al. Nutritional Status and Tuberculosis Risk in Adult and Pediatric Household Contacts. *PLoS ONE* 11, n° 11 (11 novembre 2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166333>.
58. Doumbia AK, Togo B, Togo P, Traore F, Coulibaly O, Dembele A, et al. MORBIDITE ET MORTALITE CHEZ LES ENFANTS DE 01 A 59 MOIS HOSPITALISES AU SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE DU CHU GABRIEL TOURE DE JANVIER A DECEMBRE 2013. *Rev Malienne D'Infectiologie Microbiol* [Internet]. 17 nov 2016 [cité 19 sept 2017];0(0). Disponible sur: <http://revues.ml.refer.org/index.php/remim/article/view/912>

9 ANNEXES



Annexe 1 : Formulaire d'assentiment de l'enfant participant

Titre de l'étude : EVALUATION DE LA FREQUENCE DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES ENFANTS DE 0-15 ANS DE DECEMBRE 2016 A DECEMBRE 2017 AU SERVICE PEDIATRIE DE L'HOPITAL DU MALI.

Site : Hôpital du Mali

Nom et prénom de l'enfant-----

Numéro identifiant-----

Nom et prénom de l'adulte consentant-----

Sexe.....F..... M

Age.....ans.....mois

Adresse -----

Relation avec l'enfant.....

Dans le cadre de la réalisation de la thèse de pharmacie, nous menons une étude d'évaluation de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans à l'Hôpital du Mali. Nous invitons votre enfant à participer à cette étude de recherche initiée par le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) et l'Hôpital du Mali (HDM). Cette étude a pour but de diagnostiquer la tuberculose chez les enfants et de suivre régulièrement les cas confirmés durant le traitement antituberculeux.

Sa participation à cette étude est entièrement volontaire. La confidentialité des informations recueillies sera assurée par les chercheurs impliqués dans le protocole de recherche. Les prélèvements biologiques porteront un code identifiant et non le nom de l'enfant. Nous ferons le diagnostic de la tuberculose sur les produits pathologiques supposés contenir le *Mycobacterium tuberculosis* par examen microscopique direct, culture et les techniques moléculaires au CICM. Les prélèvements du crachat ou tubage gastrique, biopsies, liquides biologiques seront effectués par les professionnels qualifiés. Vous pouvez décider de mettre fin à la participation à l'étude de votre enfant à tout moment et il aura le soin adéquat du service.

Compte tenu de la difficulté du diagnostic de la tuberculose infantile, cette étude a pour but de rechercher l'agent responsable de la tuberculose chez l'homme et qui entre dans le cadre du diagnostic de l'enfant.

Les restes d'échantillons peuvent être conservés au CICM pour une recherche future.

Si vous acceptez la participation de votre enfant à l'étude, il y aura un questionnaire à répondre.

Risques

Le recueil de ces échantillons pour le diagnostic de la tuberculose ne présente pas de risques connus chez les enfants.

Bénéfices

Votre enfant bénéficiera gratuitement d'un meilleur diagnostic et d'un traitement complet contre la tuberculose durant la période de l'étude. Les traitements seront assurés par le Programme National de Lutte contre la tuberculose (PNLT) selon les recommandations. Les analyses relatives à l'étude seront faites sans frais pour l'enfant.

Adresses

Si vous avez des questions ou des inquiétudes à propos de la participation de votre enfant à cette étude ou sur la destruction future des échantillons, CONTACTEZ :

- Prof KOURIBA Bourèma Directeur scientifique du CICM au 00233 66744280 ou

-Dr KANE Bourama 00223 73014001 Chef du service de pédiatrie de l'hôpital du Mali

Signature ou empreinte de l'accompagnant ou parent/tuteur de l'enfant

Date de l'inclusion de l'enfant

Annexe 2 : Fiche de collecte des échantillons



1-Nom et Prénoms :.....

2- Age :.....ans.....mois

3-Sexe : M F

4-Statut social :.....

5- N° de téléphone :.....

6-Ethnie :.....

7-Autres adresses :

8-Pays d'origine :.....

9- Résidence actuelle :.....

10-Profession :.....

11-BCG : Oui [] Non []

12-VIH : Positif [] Négatif [] Non fait []

13-Diabète : Oui [] Non []

14-Asthme : Oui [] Non []

15-Anémie : Oui [] Non []

16-Autres maladies :.....

17-Hospitalisation : Oui [] du...../...../201... au .../.../201...Non []

18- Nombre d'hospitalisation :.....

19-Antécédents Médico-chirurgicaux de l'enfant

Déjà traité pour la tuberculose : Oui [] Période..... Non []

.....
.....
.....
.....

20-Antécédents Médico-chirurgicaux de son Père

.....
.....

21-Antécédents Médico-chirurgicaux de sa mère

.....
.....

22-Antécédents de Tuberculose dans de l'entourage de l'enfant

Père [] Mère [] Membre de la famille [] Voisin [] Camarades d'école []

Autres :.....

23-Durée des symptômes avant la consultation :.....

24-Les symptômes présents chez l'enfant

Toux Hémoptysie Dyspnée Anorexie Convulsion

Fièvres nocturnes Altération de l'état général Autres :.....

25-Traitement immunosuppresseur Oui N

26-Diagnostic bactériologique

27.1-Date du prélèvement :...le...../...../201.....

27.2-Nature du prélèvement : expectoration tubage gastrique Biopsie

Lavage broncho-alvéolaire aspiration bronchique Liquide de ponction

LCR Autres à préciser :.....

27.3-Examen microscopique (BAAR) : positif négatif

Culture : positif négatif contaminé

27.4-Identification des mycobactéries :

.....

27.5-Antibiogramme au début du traitement :

Sensibilité S I R E Résistance S I R E

Non fait

A remplir exclusivement pour la tuberculose pédiatrique maladie

28-Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) :

- Pulmonaire neuro-méningée miliaire (micronodules diffus)
 Pleurale Ostéo-articulaire Ganglionnaire
 Génito-urinaire Autre, à préciser :.....

29-Traitement antituberculeux

30.1-Date du diagnostic confirmé :...../...../201....

30.2-Date de mise en route du traitement :...../...../201...

31 - Contrôles

32-Examen bactériologique

33.1-Date du prélèvement :...le...../...../201.....

- 34.2-Nature du prélèvement : expectoration tubage gastrique Biopsie
 Lavage broncho-alvéolaire aspiration bronchique Liquide de ponction
 LCR Autres à préciser :.....

35-Résultat du frottis :.....

36-Evolution clinique

.....
.....
.....

37-Résultats après le traitement

- Guéri Rechute perte de vue Transfert
 Décédé Echec Traitement terminé

38-Conduite à tenir :

.....
.....

Annexe 3 : Fiche signalétique

Nom : COULIBALY

Prénoms : Abou

Tel : (00223)- 79265144

E-mail : afcario@yahoo.com

Titre de la thèse : Etude d'une série de 12 cas de tuberculose chez les enfants de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali.

Année universitaire : 2017-2018

Pays et ville de soutenance : Mali-Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté Pharmacie

Secteurs d'intérêt : Pédiatrie, bactériologie, radiologie, clinique, Santé publique

Résumé

Introduction : La tuberculose reste l'une des maladies tropicales très contagieuses dont l'ampleur est inconnue chez les enfants et les problèmes rencontrés au cours de son évaluation sont surtout le diagnostic. L'objectif de cette étude était de décrire les signes cliniques, la fréquence, les méthodes de diagnostic utilisées et la réponse au traitement antituberculeux chez les enfants de moins de 15 ans à l'hôpital du Mali. **Méthodes :** Une étude prospective a été effectuée du 01 janvier 2017 au 31 décembre 2017 portant sur 12 enfants. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour l'analyse des données. **Résultats :** 60 enfants ont été inclus et parmi lesquels 12 enfants retenus pour l'étude. De 12 enfants soit 0,11% de consultation, 66,7% étaient des hommes et l'âge moyen était de 8 ans. Dix enfants (83,3%) ont reçu le vaccin BCG et 16,7% avaient une notion de contagement tuberculeux. Les symptômes les plus fréquents étaient toux (83,3%), fièvre (75%), AEG (75%) et dyspnée 50%. Les localisations étaient pulmonaire (58,3%), miliaire (16,7%), multifocale (8,3%), péricardite (8,3%) et pleurale (8,3%). La réaction de l'IDRT a été négative dans 58,3% des cas. Les enfants (100%) ont été vus plus d'un mois avant leur consultation et 58,3% ont été

ré hospitalisés au service. Les maladies plus associées étaient paludisme (25%) et MAS (25%) ; suivis par le VIH (16,7%) et l'HTA (16,7%). L'examen direct et la culture à la recherche de BAAR étaient positifs respectivement 50% et 41,7% de tous les cas.

Le test Ag MPT64 était positif chez 2 enfants sur 5 testés (40%). PCR (Hain) était positive chez 4 enfants sur 6 testés (66,7%). Le GeneXpert MTB/Rif était positif chez 2 enfants sur 4 testés (50%). L'examen histopathologie effectué chez 2 enfant était en faveur de la TB. L'examen radiologique a été réalisé sur certains enfants. A l'entrée, les enfants (100%) avaient un IMC compris 10 et 15 kg/m². Le traitement a été couronné dans 41,7% de mortalité et 33,3% de guérison. **Conclusion** : Les examens biologique, anatomopathologique et radiologique nous ont permis de mieux explorer la tuberculose chez les enfants. L'hospitalisation absolue et l'apport nutritionnel pourrait contribuer à la réussite du traitement antituberculeux.

Mots clés : Tuberculose, enfants, HDM, vaccin BCG, diagnostic et traitement.

PROFILE SIGNAGE

Name: COULIBALY

First name : Abou

Tel : (00223)-79265144 **E-mail:** afcario@yahoo.com

Thesis title : Study of a series of 12 cases of tuberculosis among children from 0 to 15 years in the Department of Pediatrics at the Hôpital du Mali.

Academic year : 2017-2018

Country and city of defence : Mali-Bamako

Place of filing : Library of the Faculty of medicine and dentistry and the Faculty pharmacy

Areas of interest : Pediatrics, bacteriology, radiology, clinical, public health

Summary

Introduction : Tuberculosis remains one of highly contagious tropical diseases which the extent is unknown in children and problems during its assessment are especially the

diagnosis. The objective of this study was to describe the clinical signs, frequency, the methods of diagnosis used and the response to tuberculosis in children under treatment for 15 years at the Hôpital du Mali. **Methods** : A prospective study was conducted from 01 January 2017 to 31 December 2017 bearing on 12 children. Descriptive statistics were used for data analysis. **Results** : 60 children were included and including 12 children selected for the study.

12 children or 0.11% of consultation, 66.7% were male and the average age was 8 years old. Ten children (83.3%) have received the vaccine BCG and 16.7 percent had a notion of TB infection. The most common symptoms were cough (83.3%), fever (75%), AEG (75%) and dyspnoea 50%. The locations were Lung (58.3%), marker (16.7%), multifocal (8.3%), pericarditis (8.3%) and pleural (8.3%). The IDRT reaction has been negative in 58.3% of the cases. Children (100%) have been seen more than a month before their consultation, and 58.3% were re admitted to the service. More associated diseases were malaria (25%) and MAS (25%); followed by HIV (16.7%) and hypertension (16.7%). Direct examination and culture looking for BAAR were positive respectively 50% and 41.7% of all cases. The MPT64 Ag was positive in 2 children on tested 5 (40%). PCR (Hain) was positive in 4 out of 6 children tested (66.7%). GeneXpert MTB/Rif was positive in 2 children on 4 tested (50%). The histopathology examination 2 children were in favour of TB. The radiological review was conducted on some children. At the entrance, the children (100%) had a IMC 10 and 15 kg/m². The treatment was successful in 41.7% of mortality and 33.3% healing. **Conclusion** : Biological, pathological and radiological examinations enabled us to better explore tuberculosis in children. Absolute hospitalization and the nutritional intake could contribute to the success of the TB treatment.

Key words : Tuberculosis, children, HDM, BCG vaccine, diagnosis and treatment.

Annexe 4 : Mode opératoire de prétraitement des échantillons pour recherche des mycobactéries par culture

Rédigé le:	15/09/2017	Par : Abdoulaye TOURE	AT	Visa :
Vérifié le :	15/09/2017	Par : Dr Bréhima TRAORE	BT	Visa :
Approuvé le:	16/09/2017	Par : Pr Bourema KOURIBA	BK	Visa :
Modifié le :		Par :		Visa :
Approuvé le :		Par :		Visa :
Date d'application :	16/10/2017			Version N° 1
Date de revue :	16/09/2018			
Objet de la modification:	Création du document			
Archivé le :				

Document provisoire

Document opérationnel

Exemplaires : - Dossier commun sur le server

Documents Qualité liés:

MAQ: Manuel Assurance Qualité du LRM de Bamako

P:

MO:

D:

E:

I – Buts

Décrire la technique de traitement des échantillons pour la recherche des mycobactéries par culture.

II - Domaines et personnel concerné

Tous personnels habilités à travailler dans le laboratoire P3 du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux.

III - Abréviations/Définitions

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

IV – Références

V – Contenu

MODE OPERATOIRE DE PRE-TRAITEMENT DES ECHANTILLONS POUR RECHERCHE DES MYCOBACTERIES PAR CULTURE

1. Principe

L'addition de la soude aux échantillons élimine les bactéries de la flore commensale. Les bactéries commensales sont ainsi mises en contact avec l'agent décontaminant et sont détruites. Les mycobactéries plus résistantes survivent, le rendement de la culture est ainsi augmenté de façon notable. Toutefois, bien que plus résistantes aux antiseptiques que les autres bactéries, les mycobactéries n'y sont pas complètement insensibles et la décontamination doit être effectuée en respectant scrupuleusement la concentration de l'antiseptique et son temps de contact avec l'échantillon.

Pour que la décontamination soit de bonne qualité, il faut que les échantillons, notamment les crachats, soient homogénéisés par un agent fluidifiant qui libèrent les bactéries (contenues dans le mucus, le pus) et les cellules.

2. Matériel

- Echantillon dans pot transparent de 50 ml à large ouverture. (QUALIBACT ; PC 150S ; Lot : 911342).
- Tubes coniques stérile pour centrifuger en polypropylène de 50 ml (TC450).
- Pot stérile 30 mL bouchon rouge pour aliquotage de la solution NAOH Citrate NALC
- Pipettes plastiques de transfert
- Pipette de 200 – 1000 µL avec cône stérile à filtre
- Tube pour congélation 3mL,
- Lames dégraissées
- Vortex.
- Plaque chauffante
- Centrifugeuse sécurisée et réfrigéré
- Poste de sécurité microbiologique PSMTYPE II.
- Minuteur.
- Poubelles DASRI liquide et solide
- Papier de type Benchcoat
- Compresses
- Marqueur et crayon de papier
- Portoirs pour tubes de culture et portoirs pour tubes de 50 ml.

3. Réactif

- Flacon en verre de solution NaOH Citrate de sodium stérile. Voir annexe 1
- Flacon en verre de Tampon de phosphate stérile. Voir annexe 2
- Poudre de N-acétyl-L-cystéine NALC (PROLABO ; Pro20097134).
- Aliquot en Pot de 250 MG N acetyl L cystéine NALC qsp pour 50 mL de la solution de NaOH CITRATE
- Albumine bovine (BIOMERIEUX ; REF : 55242).
- Tube de Coletsos.
- Tube MGIT: tubes contenant 7 ml de milieu 7H9 et un détecteur fluorescent de consommation d'O₂ qui sert d'indicateur de croissance. Conservation entre 2°C – 25°C
- Milieu gélose au sang ; GS
- Coffret de supplément d'antibiotiques PANTA flacon de poudre lyophilisée.
- Coffret de supplément de croissance OADC ; flacon de 15 mL
- Solution détergent-désinfectant.

4. Echantillons

4.1. Expectoration

- Les expectorations sont reçues dans un pot transparent de 50 ml à large ouverture fournis par le laboratoire.
- Volume minimum de 2 ml et maximum 10 ml

4.2. Urines

- Volume minimum de 40 ml
- Elles sont d'abord centrifugées et le culot est traité comme une expectoration.

4.3. Pus

Volume minimal de 2 ml et maximal 10 ml.

- Les écouvillons sont non conformes pour la mise en culture
- Les pus, pour libérer les germes du mucus, subissent une étape de décontamination et de fluidification.

4.4. Liquide de ponction et biopsie

- Les liquides de ponctions (liquide d'ascite, pleural, LCR) sont apportés au laboratoire dans des tubes stériles.
- Les liquides de ponctions sont centrifugés et le culot mis en suspension dans l'albumine bovine est directementensemencé et étalé sur une lame pour l'examen direct.
- Les biopsies sont broyées et mis en suspension dans l'albumine bovine est directementensemencé et étalé sur une lame pour l'examen direct.

NB : Un liquide de ponction sanglant ne peut pas être cultivé en tube MGIT. Onensemencera trois tubes Coletsos

5. Mode opératoire

5.1. Organisation

Les échantillons sont techniques du lundi au vendredi. Par série de 8 échantillons

5.2. Déroulement

a. En dehors du PSM

- Étiqueter les pots pour aliquotage du NAOH/NALC et du Tampon phosphate 'PBS'
- Étiqueter le milieu Coletsos tube MGIT, et la lame
- Préparer le portoir des tubes de 50 mL pour la décontamination ;
 - Numéroté de 1 à 10 les tubes
 - Le tube numéro 1 et 10 seront des témoins négatifs

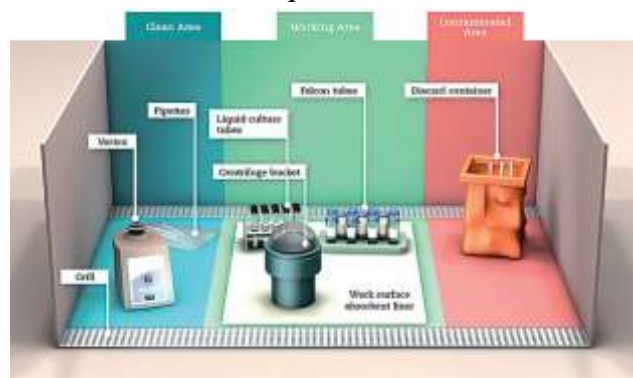
b. Nettoyer le PSM pour préparer les aliquots et les tubes de MGIT :

- Préparer les aliquots de 10 mL dans les pots de NaOH
- Préparer les aliquots de 40 mL de PBS en tube Falcon®.
- Préparer les aliquots de 3ml SAB.

c. Sous PSM, réhydrater le lyophilisat de la poudre de PANTA en transvasant les 15 ml OADC.

- Indiquer la date de préparation ainsi que les initiales de l'opérateur
- Supplémenter le nombre de tube MGIT nécessaire pour la technique du jour
Ajouter 800 µl du mélange PANTA-OADC par tube.
- Le restant du mélange PANTA-OADC sera conservé environ 4°C à l'abri de la lumière pdt 5 jours.
- Vérifier avant chaque utilisation que le mélange PANTA-OADC n'est pas trouble.
- Conserver sur un portoir les tubes MGIT préparés en dehors du PSM.

d. Organiser le PSM avant la technique de décontamination :



- Transférer les échantillons 3 à 5 ml dans des tubes coniques de 50 ml numérotés
- Compléter volume à volume avec la solution NaOH-NALC
- Agiter doucement au vortex ou retourner 5 fois ; pour ne pas dénaturer le NALC
- Démarrer le minuteur dès que la solution NAOH-NALC est versée dans le premier tube
- Mélanger et retourner de nouveau les tubes au bout de 7 minutes
- Après 15-20 mn de contact, remplir chaque tube avec un tampon phosphate jusqu'au repère de 45ml
- Centrifuger à 3000g pendant 15 mn (placer les tubes dans les pots à centrifuger à l'intérieur du PSM).

Organiser le PSM pour la deuxième phase technique :

Classer sur le portoir ensemencement le milieu Coletsos et le tube MGIT

Classer sur la platine chauffante les 8 lames

- Ouvrir les plots à centrifuger à l'intérieur du PSM
- Sortir les tubes de décontamination et replacer dans l'ordre sur le portoir
- Verser le surnageant dans la poubelle liquide, essuyer le bord du tube avec la compresse imbibée de désinfectant
- Avec une pipette de transfert ajouter environ 2 ml d'Albumine bovine
- Par aspiration refoulement pour remettre le culot en suspension
- Pipeter les 3 ml et ensemencer les milieux ;
 - 500 µl dans le tube MGIT, bien serré le bouchon
 - 3 gouttes dans le tube Coletsos, ne pas trop serrer le bouchon
 - Environ 2ml pour la boîte de congélation
 - Etaler une goutte pour le frottis
 - Laisser sécher le frottis sous PSM et le fixer par la chaleur
 - Ranger le PSM
 - Après décontamination externe, incuber les milieux dans les étuves respectives
 - Placer les tubes de culot de décontamination au congélateur à -20°C

6. Gestion des déchets

Voir procédure de gestion des déchets

Rédigé le: 05/06/2013		Par : Lassina DOUMBIA		
Vérifié le:05/06/2013		Par : Abdoulaye TOURE, Judicaël OUEDRAOGO, Boula KANOUTE, Nana KEITA		Visa :
Approuvé le:		Par :		Visa :
Modifié le:		Par :		
Vérifié le :		Par :		Visa :
Approuvé le:		Par :		Visa :
Diffusé le :				

Annexe 5 : Titre : Mode opératoire d'utilisation Bact/alert® 3d - version n°1

A intervalles réguliers, toutes les 10 minutes, un faisceau lumineux est émis en direction de l'indicateur colorimétrique. La lumière réfractée par l'indicateur colorimétrique est captée par un capteur. Celui-ci reçoit le faisceau puis cette information est ensuite envoyée dans le logiciel de traitement. Le signal recueilli est ensuite analysé selon trois algorithmes (seuil, delta et pente).

2. Réactifs

LeBacT/ALERT® 3D utilise les flacons de culture à usage unique, auxquels sont ajoutés les échantillons à tester.

Chaque flacon contient un détecteur de CO₂ qui sert d'indicateur de la croissance microbienne.

Le flacon de culture BacT/ALERT® 3D est prêt à l'emploi. Une date de péremption figure sur l'étiquette de chaque flacon, ne pas utiliser les milieux après le dernier jour du mois indiqué.

Si les flacons sont conservés réfrigérés, il peut se former un précipité qui disparaît lorsque les flacons sont portés à la température ambiante (15-30°C).

Conserver les flacons à l'abri de la lumière et à la température ambiante.

Les différents types de flacons :

-Les flacons d'hémoculture (BC)

- Le flacon aérobie (FA) Réf : 259791
- Le flacon anaérobie (FN) Réf : 259793
- Le flacon pédiatrique (FP) Réf : 259794

NB : Utiliser uniquement les flacons aérobies chez les nourrissons (0-6mois) ou flacon pédiatrique (FP)

-Les flacons de culture des mycobactéries (MB)

- Les flacons (MB/BacT) MP Réf : 259797 sont utilisés pour la culture des mycobactéries.

3. Utilisation en routine

3.1. Mise en route

3.1.1. Allumer l'appareil

L'appareil BacT/ALERT® 3D est une étuve qui doit rester en permanence en marche.

- Allumer d'abord le module combo droit (Appuyer sur l'interrupteur placé en haut dans l'arrière droit du BacT/ALERT® 3D) ;

- Allumer ensuite le module combo gauche (Appuyer sur l'interrupteur placé en haut dans l'arrière droit du BacT/ALERT® 3D) ;
- Allumer en fin le module de contrôle (Appuyer sur l'interrupteur placé en haut dans l'arrière droit du BacT/ALERT® 3D).

3.1.2. Accès au clavier du module de contrôle

Il existe deux types de tiroirs à clavier, le modèle A et le modèle B

- Pour accéder au clavier du tiroir du modèle B
- Tirer complètement le tiroir à clavier au bas du module de contrôle. Le tiroir révèle un couvercle comprenant une glissière pour la carte aide-mémoire.
- Soulever le couvercle à partir de l'avant pour accéder au clavier.




3.1.3. Chargement des flacons

1. Appuyer sur l'**image flacon** de l'écran principal. L'écran mode de chargement apparaît ;
2. S'assurer que le champ ID de flacon apparaît blanc, puis scanner ou entrer manuellement l'ID du flacon ;
3. S'assurer que le type de flacon approprié est affiché sur le bouton de défilement de type de flacon ;
4. S'assurer que le champ numéro d'examen est blanc, puis scanner ou entrer manuellement le numéro d'examen ;
5. Si les champs sont affichés et activés, saisir manuellement les informations suivantes dans l'ordre indiquant :
 - ✓ Identité échantillon.
 - ✓ Heure d'incubation.
 - ✓ Nom du patient.
 - ✓ Prénom du patient.
6. La durée maximale du test par défaut s'affiche au dessus du bouton modification de la durée maximale de test ;
7. Si tous les tiroirs sont fermés, ouvrir lentement un tiroir comportant un voyant allumé. Les voyants des cellules disponibles sont allumés ;
8. Introduire le flacon (le détecteur colorimétrique en avant) dans une cellule avec un voyant allumé ;
9. Le voyant de la cellule clignote lentement pour indiquer que le flacon est chargé ;
10. Vérifier que tout le texte des champs s'efface avant de poursuivre ;
11. Répéter les étapes 2 à 10 pour chaque flacon restant. Les flacons peuvent être chargés dans le même tiroir jusqu'à ce que toutes les cellules disponibles soient remplies. A ce stade refermer délicatement le tiroir et ouvrir un autre tiroir comportant un voyant allumé.
12. Lorsque tous les flacons sont chargés, vérifier que tous les tiroirs sont bien fermés, appuyer sur le bouton valide ;

13. Lorsque la saisie manuelle est terminée, le clavier peut être replacé sous le couvercle ; fermer le tiroir en appuyant sur les deux languettes latérales tout en repoussant le tiroir.

3.1.4. Visualisation de la courbe d'évolution bactérienne

A partir de l'écran principal :

1. Appuyer sur l'icône  →
2. Appuyer sur  le Cardenas s'ouvre : la page est active.
3. Appuyer sur la 3^{ème} icône dans la 2^{ème} colonne de l'écran affiché.
4. Scanner le code barre de l'échantillon.
5. Appuyer sur  l'icône en bas et à droite : la courbe d'évolution s'affiche.

3.1.5. Déchargement des flacons

L'automate BACT/ALERT® 3D indique les types de flacons prêts à être déchargés en appuyant sur l'**image flacon** soit : **positif ; négatif ; plus ou moins; point d'interrogation**.

NB : Pour préserver l'intégrité des données de test, manipuler un seul flacon à la fois. Il est important de terminer la procédure pour chaque flacon avant de poursuivre avec le flacon suivant.

1. Vérifier que les flacons à déchargés sont répertoriés dans le rapport de déchargement.
2. Appuyer sur l'**image flacon** approprié de l'écran principal. Cette action a pour but :
3. de faire apparaître l'écran mode de déchargement.
4. d'allumer les voyants verts des tiroirs contenant des flacons du type de flacon à décharger sélectionné.
5. Ouvrir le tiroir indiqué. Lorsque le tiroir indiqué est ouvert, les voyants des cellules s'allument à côté de tous les flacons de la catégorie sélectionnée.
6. Sortir un des flacons indiqués. Le voyant de la cellule clignote lentement pour indiquer le déchargement du flacon.
7. Si le flacon était identifié au chargement :

L'ID du flacon, son type, l'ID laboratoire ainsi que le nom et prénom du patient s'affiche dans les champs des tests désactivés, de l'écran mode de déchargement, le cas échéant,

Il n'est pas nécessaire de scanner de nouveau l'ID du flacon, cependant, cela permet d'en vérifier l'identité.

1. Si le flacon a été chargé anonymement (le champ **ID du flacon** est vierge), scanner ou saisir manuellement l'**ID du flacon**.

Identifier le flacon en entrant l'ID du flacon, le type de flacon, l'ID laboratoire ainsi que le nom et prénom du patient.

2. Si le flacon doit être rechargé, le remettre immédiatement dans la cellule dont le voyant clignote lentement, avant de décharger un autre flacon.
3. Répéter les étapes 3 à 5 pour les flacons restant à décharger.
4. Après avoir effectué le déchargement des flacons, vérifier que tous les tiroirs sont bien fermés.
5. Appuyer sur le bouton **valider** de l'écran mode de déchargement.
6. Procédure de maintenance Cf. manuel d'utilisation BacT/ALERT® 3D.
7. Procédure de gestion des pannes Cf. manuel d'utilisation BacT/ALERT® 3D.

Annexe 6 : Mode opératoire d'utilisation BACTEC MGIT 960

Rédigé le:	15/09/2017	Par : Abdoulaye TOURE	AT	Visa :
Vérifié le :	25/09/2017	Par : Dr Bréhima TRAORE	BT	Visa :
Approuvé le:	26/09/2017	Par : Pr Bourema KOURIBA	BK	Visa :
Modifié le :		Par :		Visa :
Approuvé le :		Par :		Visa :

Date d'application :	26/10/2017			Version N° 1
Date de revue :	26/09/2018			
Objet de la modification:	Création du document			
Archivé le :				

Document provisoire

Document opérationnel

Exemplaires : - Dossier commun sur le server

Documents Qualité liés:

MAQ: Manuel Assurance Qualité du LRM de Bamako

P:

MO:

D:

E:

I – Buts

Décrire le mode opératoire d'utilisation du BACTEC MGIT 960.

II - Domaines et personnel concerné

Secteur du P3 du LRM. Tout le personnel habilité à travailler dans le P3.

III - Abréviations/Définitions

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

IV – Références

V – Contenu

MODE OPERATOIRE D'UTILISATION BACTEC MGIT 960

1. Principe

L'instrument BD BACTEC MGIT 960 est un instrument de diagnostic in vitro conçu et optimisé de façon à assurer une détection rapide des mycobactéries dans des échantillons cliniques autre. Les échantillons sont prélevés sur les patients, préparés et inoculés dans des tubes de 7 mL BD BBL MGIT (Tube Indicateur de la croissance des mycobactéries).

Les microorganismes présents dans ces échantillons métabolisent les nutriments et l'oxygène présents dans le tube de culture. Les tubes de culture contiennent un détecteur fluorescent qui réagit en fonction de la concentration en oxygène du milieu de culture. Les détecteurs

photosensibles de l'instrument mesurent l'intensité de la fluorescence, laquelle correspond à la quantité d'oxygène consommée par les microorganismes. La détection par l'instrument des microorganismes se développant dans le milieu de culture est le résultat de la lecture de ces mesures de fluorescence.

2. Matériel

- Instrument BD BACTEC MGIT 960
- Imprimante

3. Réactif

- Tubes de 7 mL BD BBL MGIT

4. Mise en marche

L'appareil MGIT 960 doit rester en permanence en marche. L'interrupteur est situé en avant de l'appareil en bas et à droite. S'assurer que tous les tiroirs restent fermés

5. Maintenance journalière

Plusieurs procédures de maintenance simples doivent être exécutées chaque jour. S'il est conseillé de réaliser cette maintenance en premier lieu le matin, l'opérateur peut l'effectuer à tout moment approprié. Les procédures suivantes doivent être effectuées :

5.1. Vérifier l'imprimante

Vérifier que l'imprimante est allumée et branché à l'appareil. Si la réserve de papier est pratiquement ou totalement épuisée, remettre des feuilles conformément aux instructions du fabricant.

5.2. Vérifier le fonctionnement des témoins des tiroirs et des alvéoles

Pour vérifier les lampes des témoins, s'assurer que tous les tiroirs sont fermés. Quand les tiroirs sont fermés, l'écran d'état principal apparaît : Appuyer sur la touche contextuelle « maintenance » :

Appuyer sur la touche contextuelle «essai des témoins des tiroirs» :

Les trois témoins extérieurs de chaque tiroir doivent s'allumer de même que le témoin d'alarme de l'instrument. Si l'un de ces témoins ne s'allume pas, contacter BD pour convenir de son remplacement. Ouvrir les tiroirs un à un. Les touches contextuelles permettent de tester les LED des alvéoles. Tester les couleurs (Vert, Rouge, Orange).

5.3. Vérifier la température d'incubation

Vérifier sur l'écran les températures affichées des tiroirs A, B, C puis ouvrir les tiroirs et lire les températures avec les thermomètres placés dans chaque tiroir.

NB : Avant toute maintenance, vérifié que l'appareil n'est pas en mode lecture. L'appareil fait la lecture des tubes encours chaque heure.

Chargement et déchargement des cultures et antibiogramme

La machine est utilisée avec les tubes de 7 mL BD BBL MGIT (Tube Indicateur de la croissance des mycobactéries).

Les cultures sont incubées dans les tiroirs A et B prioritairement. Les antibiogrammes sont incubés dans le tiroir C. Mais au cas où les tiroirs A et B sont pleins, on peut utiliser le tiroir C.

NB : Avant toute intervention, vérifié que l'appareil n'est pas en mode lecture. L'appareil fait la lecture des tubes encours chaque heure.

Ouvrir le tiroir. Sur l'écran les icônes suivantes peuvent apparaître.

- Charger tubes
- Charger antibiogramme
- Décharger tubes en cours
- Décharger tubes positifs
- Décharger tubes négatifs

6.1. Pour charger un tube de culture

Ouvrir le tiroir, appuyer sur l'icône « charger tube »

Le lecteur de code à barre s'allume et un voyant lumineux indique la position à occuper.

Scanner le code barre du tube MGIT et le placer à la position correspondante. Fermer le tiroir.

6.2. Pour charger un antibiogramme

Ouvrir le tiroir C, appuyé sur l'icône « charger ATB »

Le lecteur de code à barre s'allume et un voyant lumineux indique la position à occuper.

Scanner le code barre du rack et le placer à la position correspondante. Fermer le tiroir.

6.3. Pour décharger un tube de culture ou de rack d'ATB

Ouvrir le tiroir, appuyer sur l'icône « décharger tube ou rack »

Le lecteur de code à barre s'allume et un voyant lumineux indique les positions des tubes ou de racks à décharger.

Décharger et scanner le code barre du tube MGIT ou de rack et fermer le tiroir.

7. Impression des rapports

Six rapports de l'instrument sont imprimables. Ces rapports sont les suivants :

- Positifs déchargés: une liste de tous les tubes positifs retirés de l'instrument depuis l'impression confirmée du dernier rapport (soit au maximum 500 tubes déchargés).
- Négatifs déchargés: une liste de tous les tubes négatifs retirés de l'instrument depuis l'impression confirmée du dernier rapport (soit au maximum 500 tubes déchargés).
- En cours déchargés: une liste de tous les tubes en cours d'analyse retirés de l'instrument depuis l'impression confirmée du dernier rapport (soit au maximum 500 tubes déchargés).
- Inventaire de l'instrument: liste de toutes les alvéoles actuellement assignées (à l'exclusion des alvéoles disponibles) pour l'ensemble de l'instrument ou pour un tiroir particulier.
- Contrôle qualité: liste d'états de tous les détecteurs de l'instrument, avec la date et l'heure de leur dernière vérification ainsi qu'une liste des alvéoles bloquées.
- Tubes AST déchargés: liste de l'ensemble des modules AST retirés de l'instrument depuis la dernière impression confirmée du rapport.

Pour imprimer un rapport, appuyer sur « **l'icône imprimante** » à partir de l'écran principal.

Les icônes des différents rapports apparaissent. Choisir le rapport à imprimer.

Après impression infirmer la sauvegarde du rapport dans la mémoire de la machine en appuyant sur l'icône **OK** affichée sur l'écran.

8. Maintenance mensuelle

La maintenance mensuelle concerne seulement les filtres. Il consiste à retirer les filtres et les remplacer par des nouveaux. L'ancien filtre est lavé pour une future utilisation.

NB : La fréquence de changement des filtres dépend du degré d'exposition de l'appareil à la poussière.

9. Gestion des alarmes

- Les alarmes sont signalées de 2 façons : les voyants lumineux et sonores.
- Vérifier le type d'alarme et le gérer
- Positif ou négatif : décharger le tube ou le rack correspondant
- Erreur : vérifier le code correspondant dans le manuel et corriger.

10. Gestion des pannes

La gestion dépendra du type de panne. Se référer au manuel d'utilisation.

Certaines pannes mineures peuvent être gérées par l'utilisateur.

Par contre les grosses pannes doivent faire appel à la représentation de BD.

Dans notre cas, appeler la société ASL.

FICHE DE VIE BACTEC MGIT 960

	Marque : Type : N° de série : N° d'inventaire : Date de mise en service :	
Date	Opération / incident / décision	Nom et visa

Annexe 7 : Mode opératoire de la mise en culture des échantillons pour la recherche des mycobactéries- version n°1

Rédigé le:		Par :	Lassina DOUMBIA	
Vérifié le:		Par :		Visa :
Approuvé le:		Par :		Visa :

Modifié le:		Par :		
Vérifié le :		Par :		Visa :
Approuvé le:		Par :		Visa :
Diffusé le :				
Objet de la modification:				
Archivé le :				

Document provisoire

Document opérationnel

Exemplaires : - Classeur Assurance Qualité :

Documents Qualité liés:

MAQ: Manuel Qualité LRM

P:

MO:

D:E:

I. Buts

Décrire les techniques de culture utilisées pour la recherche des mycobactéries.

II. Domaines et personnels concernés

Tout le secteur de bactériologie du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux. Tout le personnel susceptible d'utiliser cette technique.

III. Abréviations/Définitions

IV. Références

V. Contenu

MODE OPERATOIRE DE MISE EN CULTURE

1. Principe

- ✓ Le principe de détection du BacT/ALERT 3D repose sur un détecteur colorimétrique et la réflexion de la lumière pour suivre la présence et la production de CO₂ dissous dans le milieu de culture.

- ✓ Si les microorganismes sont présents dans l'échantillon testé, du CO₂ est produit au fur et à mesure que les microorganismes métabolisent les substrats présents dans le milieu de culture.
- ✓ Lorsque la croissance des microorganismes produit du CO₂, la couleur du détecteur perméable au gaz présent au fond de chaque tube de culture passe au vert clair ou au jaune.
- ✓ Le virage à une couleur plus clair se traduit par une augmentation des unités de réflectance mesurée par le système.
- ✓ La réflectance des flacons est mesurée et enregistrée par l'instrument toute les 10 mn.
- ✓ Au moment de la détection, le nombre d'unité formant des colonies (UFC) par ml est d'environ 10⁶- 10⁷.
- ❖ Le culot obtenu après décontamination et fluidification sera ensemencé sur un milieu solide ou un milieu liquide, et étalé sur une lame pour l'observation microscopique direct.

2. MATERIELS

- Automate de détection des mycobactéries BACT/ALERT 3D (bio Mérieux).
- Etuve.
- Vortex.
- Papier essuie-tout
- Seringue munie d'une aiguille stérile.

3. REACTIFS

- Stéranios 2% ou alcool à 70°C.
- Tube contenant milieu Löwenstein-Jensen (Ref : 42089 ; bioMérieu).
- Flacon de culture BacT/ALERT 3D MP (Ref : 259797 ; bio Mérieux) : ces flacons contiennent 10 ml de milieu et un détecteur de CO₂ interne qui sert d'indicateur de croissance.
- La formulation du milieu est la suivante : milieu liquide middlebrook 7H9 (0,47% p/v), hydrolysate pancréatique c caséine (0,1% p/v), albumine bovine (0,1% p/v) et catalase (48 u/ml) dans de l'eau purifiée.
- Coffret de supplément d'antibiotiques MB/BacT (Ref : 259760, bio Mérieux) : le supplément lyophilisé est constitué de l'amphotéricine B (0,00180 p/v), de l'azlocilline (0,0034 p/v), de l'acide nalidixique (0,0400 p/v), de la polymyxine B (10 000 unités), du triméthoprim (0,00105 % p/v), de la vancomycine (0,0005% p/v).
- la solution de reconstitution est composée d'acide oléique (0,5% p/v), du glycérol (5% p/v), de l'amarante (0,004% p/v) et de l'albumine bovine (1% p/v) dans de l'eau purifiée.

4. Mode opératoire

4.1. Milieu solide

- Le milieu Löwenstein-Jensen (bio Mérieux ; Ref :42089) est le milieu solide utilisé.

- A l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille, injecter 0,5 ml du culot mis en suspension par l'albumine bovine dans le tube identifié.
- Les tubes sont incubés à 37°C, inclinés et légèrement débouchés.
- Ils sont régulièrement observés la 1^{ère} semaine puis une fois par semaine pendant 3 mois.

4.2. Milieu liquide

- ✓ Le système BacT/ALERT 3D (bio Mérieux) est utilisé.
- ✓ Le kit de culture BacT/ALERT MP conçu pour ce système comprend un flacon de culture BacT/ALERT MP (Ref : 259797 ; bio Mérieux) muni d'un bouchon amovible utilisé conjointement avec le supplément d'antibiotiques MB/BacT (Ref : 259760 ; bio Mérieux)
- Faire sortir les réactifs du coffret (les flacons de culture MP, supplément d'antibiotiques, solution de reconstitution) à la température ambiante.
- Désinfecter les bouchons des flacons avec du papier essuie-tout imbibé d'alcool 70% ou du stéranios.
- Injecter 10 ml de la solution de reconstitution dans le flacon des antibiotiques lyophilisés à l'aide d'une seringue stérile. Bien dissoudre les antibiotiques en agitant doucement le flacon.
- Ajouter 0,5 ml de solution d'antibiotiques reconstitués à chaque flacon destiné à la culture d'échantillons non stériles (cracha, urine, pus). Pour les échantillons considérés stériles (liquide de pontions), ajouter uniquement 0,5 ml de la solution de reconstitution.
- Injecter sous la hotte environ 0,5 ml du culot de l'échantillon mis en suspension avec l'albumine bovine à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille dans le flacon BTA.
- Nettoyer le bouchon avec du papier essuie-tout imbibé de l'éthanol 70% ou du stéranios.
- Introduire les flacons BTA dans l'automate selon les recommandations fournies dans le manuel d'utilisation. [Cf. mode opératoire utilisation BacT/ALERT 3D.](#)
- A près chargement, les flacons doivent restés dans l'automate pendant 42 jours, ou jusqu'à ce que la culture soit déclarée positive. Dans ce cas le retirer conformément au [mode opératoire utilisation BacT/ALERT 3D.](#)

Annexe 8 : Mode opératoire d'identification et détection moléculaire de la résistance des mycobactéries

Rédigé le :	12/09/2017	Par : Abdoulaye TOURE	AT	Visa :
Vérifié le :	13/09/2017	Par : Dr Bréhima	BT	Visa :

		TRAORE		
Approuvé le:	14/09/2017	Par : Pr Bourema KOURIBA	BK	Visa :
Modifié le :		Par :		Visa :
Approuvé le :		Par :		Visa :
Date d'application :	14/10/2017			Version N° 1
Date de revue :	12/09/2018			
Objet de la modification:	Création du document			
Archivé le :				

Document provisoire

Document opérationnel

Exemplaires : - Dossier commun sur le server

Documents Qualité liés:

MAQ: Manuel Assurance Qualité du LRM de Bamako

P:

MO:

D:

E:

I – Buts

Décrire les techniques d'identification et de détection moléculaire des mycobactéries.

II - Domaines et personnel concerné

Tout le secteur de bactériologie du centre d'Infectiologie Charles Mérieux. Tout le personnel susceptible d'utiliser cette technique.

III - Abréviations/Définitions

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

IV – Références

V – Contenu

MODE OPERATOIRE D'IDENTIFICATION ET DETECTION MOLECULAIRE DE LA RESISTANCE DES MYCOBACTERIES

1. Principe

Les tests Génotypes HAIN sont basés sur la technologie DNA STRIP. Cinq coffrets sont utilisés : le coffret Génotype MTBDR plus, le coffret Génotype MTBC le coffret Génotype MTBDRsl coffret Génotype Mycobactérium CM et le coffret Génotype Mycobactérium AS.

2. Matériel

- Bain-marie sec (95-100°C)
- Bain-marie à ultra-sons
- Plateau agitateur/ TwinCubator (HainlifescienceGmbH)
- Chronomètre
- Cryotube 1,8ml
- Microtubes stériles pour thermocycleur
- Pincette
- Thermocycleur (taux de chauffage : 3°C/s, taux de refroidissement 2°/s)
- Pipettes réglables pour 10,100, 1000
- Des embouts à filtre pour P10 ; P100 et P1000

3. Réactif

- Désinfectant/Eau distillée stérile
- Le Kit Génotype MTBDR plus (REF: 30496 HAIN Lifescience) pour la détection des gènes de résistance à l'INH et à la RIF.
- Le Kit Génotype Mycobactérium CM (REF : 29996 ; HAIN Lifescience) pour l'identification des mycobactéries communément rencontrées.
- Le Kit Génotype Mycobactérium AS (REF : 29896 ; HAIN Lifescience) pour l'identification des espèces additionnelles de mycobactéries.
- Le Kit Génotype MTBC pour le démantèlement des espèces du Complex Tuberculosis
- Le Kit Génotype MTBDRsl pour la détection des gènes de résistance aux antibiotiques de seconde ligne.

4. Mode opératoire

La procédure complète comporte trois phases : l'extraction de l'ADN à partir de cultures ou de culots de décontamination, l'amplification multiplex à l'aide d'amorces bionitylés et l'hybridation inverse. Les flacons confirmés **BAAR positifs** après la coloration sont soumis aux tests.

4.1. Extraction de l'ADN bactérien

Cf. Mode opératoire d'extraction de l'ADN des mycobactéries Réf.

LE SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maitres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Je le jure !