

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

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA
FACULTE DE MEDECINE**

THESE Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales

**Evaluation épidémiologique des facteurs
de risque de la tuberculose pulmonaire au
niveau de la wilaya de Blida : une étude cas
témoins appariés**

**Soutenue par le Docteur Sabrina ABDERRAHIM
Maitre assistante en pneumo-phtisiologie**

Directeur de thèse : PROFESSEUR Samya TARIGHT-MAHI

Président du jury : Professeur Abdelmadjid SNOUBER

**Membres : Professeur Nouredine SMAIL
Professeur M.Tayeb MAKHLOUFI
Professeur Rachida BOUKARI**

ANNEE 2019/2020

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saâd DAHLAB- BLIDA
Département de Médecine
Année 2019/2020



**Evaluation épidémiologique des facteurs de risque de
la tuberculose pulmonaire au niveau de la wilaya de
Blida : une étude cas témoins appariés**

THÈSE

Soutenue par le Docteur Sabrina ABDERRAHIM
Maitre assistante en pneumo-physiologie
Pour l'obtention du Diplôme de Docteur d'Etat en Sciences Médicales
Le 14 Octobre 2020

Directeur de thèse : Professeur Samya TARIGHT-MAHI

Président du jury : Professeur Abdelmadjid SNOUBER

Membres : Professeur Noureddine SMAIL

Professeur M.Tayeb MAKHLOUFI

Professeur Rachida BOUKARI

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury qui nous ont fait l'honneur de prendre part à étudier notre document.

A Monsieur le Professeur Abdelmadjid SNOUBER, Professeur Chef de Service de pneumo-phtisiologie au CHU d'Oran qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de ma thèse, pour ses remarques constructives et sa disponibilité.

A Monsieur le Professeur Nouredine SMAIL, Chef de Service Epidémiologie au CHU Mustapha BACHA et Directeur Général de l'Institut National de Santé Publique qui m'a fait l'honneur d'être membre de ma thèse, pour sa bienveillance et sa disponibilité.

A Madame le Professeur Rachida BOUKARI, Chef de Service de pédiatrie au CHU Mustapha BACHA qui m'a fait l'honneur d'être membre de ma thèse, pour ses remarques pertinentes et sa disponibilité.

A Monsieur le Professeur M.Tayeb MAKHLOUFI qui m'a fait l'honneur d'être membre de ma thèse, pour ses conseils et sa disponibilité.

A mon Directeur de thèse, Madame Samya Taright, Professeur Chef de Service en Pneumo-phtisiologie à l'hôpital Mustapha Bacha.

C'est un grand honneur d'avoir pu travailler avec cette grande dame et Enseignante-Chercheuse de grande qualité.

Je la remercie pour ses précieux conseils, son énergie communicative, sa considération à mon égard, sa confiance et surtout pour m'avoir supporté et encouragé durant ces 4 dernières années.

Trouvez ici Madame le Professeur, toute ma reconnaissance et mon plus profond respect.

A Monsieur Djemaï, Directeur de la Santé et de la Population de la Wilaya de Blida, pour sa considération et son infaillible soutien lors du lancement de ce travail,

Mes remerciements vont également à Madame Soraya Mesbah pour son amitié, son écoute, sa disponibilité et sa précieuse aide à organiser les contacts avec les médecins, paramédicaux et Directeurs des Etablissements de santé de la Wilaya,

A Messieurs et Mesdames les Directeurs des EPSP d'Ouled Yaich, Mouzaïa, Boufarik, et Larbâa, pour leur collaboration,

A Monsieur Bouabdellah, Directeur de l'Institut de Transplantation d'Organes et de Tissus de Blida pour son amabilité, sa bienveillance et ses encouragements,

A Salima Belkacem, Lila Graba, Amina Belilita, Saliha Bouras, Faïza Arezki, Kahina Bouaziz, Redouane Nemmour, Toufik Ziou, Kenza Zeghli, Razika Imekraz, mes chers collègues et amis, pour avoir adhéré à cette fabuleuse aventure, pour votre bonne humeur et votre professionnalisme,

Aux membres de l'équipe paramédicale des SCTMR Blida, Mouzaïa, Larbâa, pour leur collaboration,

A l'équipe paramédicale de l'EPH de Boufarik, notamment à Monsieur Berraf, pour sa disponibilité et son accompagnement durant toute la durée de ce travail,

***Au Docteur Lassas**, Médecin biologiste au laboratoire de l'EPH de Boufarik pour son amitié et sa bienveillance,*

Mille mercis, aux médecins généralistes qui nous ont aidés dans ce travail, ainsi qu'aux responsables des laboratoires et de la radiologie, sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour, pour leur patience et leur investissement;

Et surtout aussi, Un GRAND MERCI à tous les malades tuberculeux ainsi qu'aux patients ayant accepté de participer comme témoins dans l'étude,

REMERCIEMENTS au professeur Omar Saïghi, pour sa bienveillance et sa compréhension,

A Lila Haddad, pour les valeurs que nous partageons en commun, pour sa présence, son amitié, son soutien et sa bienveillance,

A Saïda Larbi-Bey et à l'ensemble des résidents du Service, pour leur amour du métier, leur disponibilité et leur bienveillance,

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Pneumologie de l'Etablissement Public Hospitalier de Blida, pour leur formidable humanité et leur bienveillance,

A Bouamra Abderrezak et son équipe, pour ses précieux conseils et l'analyse statistique de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail:

A mon père, à ma défunte mère, pour l'éducation et les valeurs qu'ils m'ont inculquées, leur empathie, leur aide, leur amour en toutes circonstances, leurs innombrables sacrifices, je leur dédie ce travail dont ils connaissent mieux que quiconque la valeur,

A ma grand-mère adorée Daouia, pour son unique et infinie affection, sa joie de vivre de son vivant et tout ce qu'elle m'a appris et transmis,

REMERCIEMENTS à ma tante Nadia, pour son infailible soutien, sa présence et son accompagnement dans les joies et les peines depuis ces nombreuses années et pour son irremplaçable sollicitude,

A Bachir, mon frère, pour ces années de partage de rires, de bonne humeur et de complicité, pour les précieux services que tu m'as rendus, pour ton écoute et ta compréhension, pour cet indéfectible et unique lien qui existe entre nous et simplement, merci pour ta présence que je sais éternelle,

A Nassim mon frère, pour sa bienveillance et sa gentillesse,

A Hamid, mon défunt frère qui restera éternellement dans nos cœurs,

A toute ma famille,

A tous ceux qui ont une place dans mon cœur.

SABRINA

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Tableau 1 : État nutritionnel en fonction de l'IMC	87
Tableau 2 : Répartition des malades tuberculeux selon l'âge et le sexe	110
Tableau 3 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) par caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques.	123
Tableau 4 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) selon l'utilisation de la Chicha.	125
Tableau 5 : Caractéristiques des patients tuberculeux (n= 223) et des témoins (n= 446) n'ayant pas révélé de différences entre eux au terme de l'analyse uni-variée (par rapport aux caractéristiques liées aux patients).	126
Tableau 6 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) selon les caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques, chez lesquels l'analyse a été poursuivie.	130
Tableau 7 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les habitudes toxiques, chez lesquels l'analyse a été poursuivie.	134
Tableau 8 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les facteurs liés au cas index, maintenus pour la poursuite de l'analyse.	139
Tableau 9 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les facteurs liés aux facteurs endogènes maintenus pour la poursuite de l'analyse.	141
Tableau 10 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque finalement liés à la tuberculose pulmonaire.	145

Liste des figures

Figure N°1 : Phylogénie du M.Tuberculosis	5
Figure N° 2 : Répartitions des diverses variantes génétiques de l'agent de la tuberculose dans le monde	12
Figure N° 3 : La pathogénèse de la tuberculose	14
Figure N° 4 : La réponse immunitaire cellulaire à M. tuberculosis	16
Figure N° 5 : Diminution de la mortalité par tuberculose durant le 20 ^{ème} siècle en Angleterre et au pays de Galles	21
Figure N° 6 : Les évolutions de la prévalence, incidence et mortalité par tuberculose pour 100 000 habitants entre 1990 à 2013 dans le monde	21
Figure N° 7 : Taux d'incidence estimés de la tuberculose en 2018	22
Figure N° 8 : Facteurs liés aux risques d'infection et de tuberculose maladie	26
Figure N° 9 : Prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans la population générale au niveau des différentes régions d'Afrique	37
Figure N° 10 : Relation entre l'IRC (selon le stade) et le risque de développement de la tuberculose	38
Figure N° 11 : Répartition des EPSP au niveau de la Wilaya de Blida (Image empruntée de la Direction de la santé et de la population de la Wilaya)	83
Figure N° 12 : Représentation schématique du délai patient, délai soignant (ou lié au système de santé) et du délai total	86
Figure N° 13 : Boissons standards équivalentes à une unité d'alcool	97
Figure N° 14 : Diagramme de flux relatif au recrutement des cas et des témoins	109
Figure N° 15 : Répartition des tuberculeux selon le sexe	110
Figure N° 16 : Répartition des malades selon le lieu de résidence (SCTMR de suivi)	111
Figure N° 17 : Répartition des tuberculeux selon le degré de sévérité de l'atteinte radiologique	111
Figure N° 18 : Répartition des malades selon les résultats des bascilloscopies	112
Figure N° 19 : Les délais diagnostic moyens	112
Figure N° 20 : Données radiologiques en fonction de la présence ou l'absence de contage tuberculeux	113
Figure N° 21 : Résultats des bascilloscopies en fonction du contage tuberculeux	113
Figure N° 22 : Données radiologiques en fonction de la promiscuité des malades au niveau du logement	114
Figure N° 23 : Aspects radiologiques chez les malades fumeurs comparativement aux non fumeurs	115
Figure N° 24 : Résultats des Frottis chez les malades fumeurs & non fumeurs	115
Figure N° 25 : Aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez les exposés & non exposés au tabagisme passif	116
Figure N° 26 : Résultats des Frottis des malades exposés au tabagisme passif & ceux non exposés (parmi les patients non fumeurs)	116
Figure N° 27 : Les aspects radiologiques chez les malades tuberculeux buveurs & non buveurs d'alcool	117
Figure N° 28 : Résultats des frottis chez les malades tuberculeux consommateurs & non consommateurs d'alcool.	117
Figure N° 29 : Aspects radiologiques chez les malades tuberculeux consommateurs & non consommateurs de cannabis	118
Figure N° 30 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire en fonction de l'IMC des malades tuberculeux	119

Figure N° 31 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez sujets les diabétiques & non diabétiques.	119
Figure N° 32 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez les consommateurs & non consommateurs de CTC	120
Figure N° 33 : Résultats des Frottis de prélèvements pulmonaires chez les consommateurs & non consommateurs de CTC	121

Liste des encadrés

Encadré N°1 : Code de lecture des radiographies du thorax (selon l’OMS et l’Union Internationale Contre la <i>Tuberculose</i>)	88
Encadré N°2 : Classification radiologique des cas de tuberculose pulmonaire selon leur étendue	89

Liste des acronymes

ACOS : Asthma COPD overlap syndrome, c'est un syndrome de chevauchement de l'asthme et de la Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

ADN : acide désoxyribonucléique

Anti-TNF α : anti- « *Tumor Necrosis Factor* » (facteur de nécrose tumorale)

BAAR : Bacille acido-alcool-résistant

BCG : vaccin de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CD : Cellules Dendritiques

CSE : Conditions socio-économiques

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CSO : Corticostéroïdes oraux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DOTS : traitement de courte durée sous supervision directe

DSP : Direction de la Santé et de la Population

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HbA1c : hémoglobine A1c

HBHA (heparin-binding haemagglutinin adhesin) : Adhésine hémagglutinine se liant à l'héparine

H. pylori : Helicobacter pylori

IC : Intervalle de confiance

Ig : immunoglobuline

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporel

INF- γ : Interféron gamma

INSP : Institut National de Santé Publique

IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRR : Incidence Rate Ratio (Taux d'incidence)

ITL : infection tuberculeuse Latente

LES : Lupus érythémateux systémique

LED : Lupus érythémateux disséminé

M.Bovis : Mycobacterium bovis

MC : Maladie cœliaque

MDR : tuberculose multi-résistante

MMP : Métalloprotéinases matricielles

MRC : Maladie rénale chronique

M.tuberculosis : Mycobacterium tuberculosis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations unies

OR : Odds Ratio

PNLAT : Programme National de Lutte Anti-tuberculeuse

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RGO : Reflux gastro-œsophagien

RR : risque Relatif

SCTMR : Service de contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires

TB : Tuberculose

TCT : Test Cutané Tuberculinique

TEP : Tuberculose extra-pulmonaire

Test IGRA : test de dépistage Quantiferon ; test de libération d'interféron gamma

Th : Cellules T Helper

TMC : Troubles Mentaux Courants

TNF- α : facteur de nécrose tumoral

TP : tuberculose pulmonaire

TP M+ : tuberculose pulmonaire à microscopie positive

Union : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

VDR : Récepteur de la vitamine D

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

WHO: World Health Organization

INTRODUCTION.....1

I. PREMIERE PARTIE

- Etat des connaissances-Tuberculose : Notions de base, épidémiologie et facteurs de risque de la tuberculose.

1. Chapitre 1- Histoire, bactériologie, physiopathologie et immunologie de la tuberculose.....	4
1.1 Histoire de la tuberculose.....	4
1.2 Agent de la tuberculose.....	9
1.3 Physiopathologie et immunologie de la tuberculose.....	9
2. Chapitre 2- Epidémiologie de la tuberculose.....	20
2.1 La tuberculose dans le monde.....	20
2.2 La tuberculose en Afrique.....	23
2.3 La tuberculose en Algérie.....	23
2.4 La tuberculose au niveau de la Wilaya de Blida.....	25
3. Chapitre 3- Facteurs de risque de la tuberculose.....	26
3.1 Facteurs exogènes ou liés au cas index.....	27
3.2 Facteurs endogènes (liés à l'individu).....	30
3.3 Conditions socio-économiques et comportementales.....	64
3.4 Les problèmes liés au système de santé et mise au point sur l'absence de cicatrice vaccinale BCG.....	75
3.5 Facteurs génétiques/ Ethnie.....	77

II. DEUXIEME PARTIE

- Approche opérationnelle et étude

4. Chapitre 4- Protocole d'étude d'évaluation des facteurs de risque de la TP.....	82
4.1. Chapitre 4-1- Cadre de l'étude.....	82
4.2. Chapitre 4-2- Abord officiel et démarche préconisée.....	84

4.3. Chapitre 4-3- Patients et méthodes.....	85
4.3.1 Type d'étude.....	85
4.3.2 Recueil des données.....	85
4.3.2.1 Définition des facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire.....	86
4.3.2.2 Supervision et contrôle de qualité.....	101
4.3.3 Population d'étude.....	101
4.3.3.1 Les cas.....	101
4.3.3.2 Les témoins.....	102
4.3.3.3 Procédure de recrutement des cas et des témoins.....	103
4.3.3.4 Taille de l'échantillon de la population.....	105
4.3.4 Recueil des données.....	105
4.3.5 Considération éthique.....	106
4.4. Chapitre 4-4- Résultats.....	107
4.4.1 Population d'étude.....	108
4.4.2 Caractéristiques générales de la population malade.....	110
4.4.3 Analyse univariée.....	122
4.4.4 Analyse multivariée.....	144
4.5. Chapitre 4-5- Discussion.....	148
4.5.1 Limites.....	149
4.5.2 Les points forts de l'étude.....	150
4.5.3 Les facteurs identifiés.....	151
5. Chapitre 5- Impact du travail et perspectives.....	174
6. Chapitre 6- Conclusion.....	177
7. Références bibliographiques.....	179
8. Glossaire.....	217
9. Annexes.....	223
10. Résumé.....	248

Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse causée par le *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) qui se transmet entre les humains essentiellement par voie respiratoire ; les poumons ou n'importe quel autre organe peuvent être atteints [1].

Cette affection constitue un véritable problème de santé publique et demeure une préoccupation depuis de nombreux siècles [2]. Maladie grave et contagieuse, la tuberculose est à la fois un sujet de médecine au sens individuel, mais aussi au sens collectif [2].

L'élimination de la maladie est actuellement toujours hors de portée et de grands investissements en matière de ressources humaines et matérielles demeurent essentiels [3].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a annoncé des chiffres de 10 millions de cas et 1,2 millions de décès corrélés à la maladie dans le monde durant l'année 2018. Les incidences varient de moins de 10 cas/100 000 habitants dans les pays développés à plus de 700 cas/100 000 habitants notamment en Afrique subsaharienne [4].

« Récemment ,l'OMS a lancé une nouvelle stratégie mondiale de lutte antituberculeuse pour l'ère post-2015, visant à mettre fin à l'épidémie mondiale d'ici 2035 » [3].

Cette stratégie met l'accent sur le traitement et la prévention de la maladie ainsi que sur le soutien en matière de ressources et la mobilisation pour la recherche [3].

La lutte contre la tuberculose en Algérie a toujours reposé sur des directives portant sur le diagnostic rapide des cas, l'instauration précoce du traitement anti-tuberculeux pour les malades contagieux et le dépistage des contacts familiaux.

Cependant, pour aller dans le sens de la stratégie End-TB cela ne suffit pas.

Tout le monde peut contracter la maladie, néanmoins, elle touche essentiellement les personnes vivant dans la pauvreté et les populations vulnérables [5].

De multiples facteurs de risque ont été étudiés ; certains anciennement connus et d'autres plus récemment mis en cause. Ces facteurs doivent attirer notre attention si l'on veut diminuer le nombre de cas et le nombre de décès liés à la maladie.

La surveillance des déterminants de la TB peut être utilisée pour authentifier les facteurs clés ayant une influence sur l'épidémie. Cette surveillance permettra ainsi de mettre en place des actions ciblées et efficaces [5].

Cette approche globale de la lutte contre la TB soutenue par l'OMS vise à intégrer des actions pour réduire les facteurs de risque liés à la maladie, nous permettant ainsi d'aller dans le sens de la stratégie End-TB.

D'autre part, les retards de diagnostic des cas infectieux augmentent la durée de la transmission dans la collectivité ; par conséquent, il est toujours utile d'avoir des données sur ce point.

En Algérie, de nombreux travaux ont été effectués sur la TB à partir des années soixante et bien que des progrès considérables aient été accomplis dans la lutte contre cette maladie, l'épidémie continue de sévir.

En ce qui concerne les facteurs de risque de la maladie, feu Professeur P. Chaulet [6] avait évoqué les connaissances théoriques de la communauté médicale sur les moyens techniques de lutte contre la TB telle, la détection sélective des groupes à risque tout en soulignant toutefois, les difficultés opérationnelles rencontrées sur le terrain.

Le Professeur A. Snouber et *al.* [7] ont également parlé des facteurs de vulnérabilité et notamment des conditions socio-économiques liés à la TB résistante primaire.

Diverses thèses sur la TB, telles, réalisées à Alger par les Professeurs Yala et Benbetka ont relaté entre autres les facteurs de risque associés à la maladie.

En 2018, l'incidence globale de la TB dans le pays a été estimée à 69 cas /100 000 habitants; résultat intermédiaire entre ceux du Maroc (99 cas/100 000 habitants) et de la Tunisie (35 cas/100 000 habitants) [8].

Bien qu'une grande amélioration ait été notée par rapport aux années précédentes, il reste clair que la régression demeure lente et le but d'atteindre l'objectif de l'élimination de la maladie semble encore lointain.

La prévention consisterait à réduire remarquablement le nombre de cas contagieux en agissant sur les facteurs de risque de la maladie.

La Wilaya de Blida, limitrophe d'Alger la capitale, fait partie des régions les plus touchées par la maladie. L'incidence de la tuberculose pulmonaire (TP) à microscopie positive dans la région, selon les données de la Direction de la Santé et de la Population (DSP) à été estimée à **15,5 cas** / 100 000 habitants en 2018, ce qui dépasse la moyenne nationale évaluée à 13,6 cas/100 000 habitants.

Notre Problématique est de savoir pourquoi il y a toujours tant de cas de TP dans cette contrée, d'où notre intérêt à identifier les facteurs de risque qui lui sont associés.

Plusieurs pays ont entrepris des enquêtes pour déterminer les principaux facteurs de risque propres à leur environnement. Au niveau de notre région, l'absence de données relatives aux taux de TB imputables aux différents facteurs de risque de la maladie nous a incité à proposer cette étude.

Quels sont les facteurs favorisant le développement des TP dans la région de Blida qui sont à l'origine de nouvelles formes actives de la maladie ?

L'objectif de notre travail était de déterminer les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire et c'est ce que nous avons voulu étudier au niveau de la Wilaya de Blida à travers une étude cas-témoins.

I. ETATS DES CONNAISSANCES

1. Chapitre 1 : Histoire, bactériologie, physiopathologie et immunologie de la tuberculose

1.1 Histoire de la tuberculose

La tuberculose (TB) est un vieux fléau qui a appartenu aux êtres humains depuis la préhistoire. Un nombre considérable de décès pourrait véritablement lui être imputé plus que toute autre maladie [9].

« *Le genre Mycobacterium est le seul représentant de la famille des Mycobacteriaceae de l'ordre des Actinomycetales* » [10].

En bactériologie médicale, on distingue classiquement trois groupes de mycobactéries :

- les espèces du complexe tuberculosis, responsables de la tuberculose ;
- les mycobactéries atypiques ou non tuberculeuses, responsables des mycobactérioses humaines ;
- le Mycobacterium leprae ou bacille de Hansen, agent de la lèpre [10].

Il est à noter que les techniques actuelles de génétique moléculaire permettent une détermination plus précise de la date d'origine de l'apparition de ces mycobactéries. Cette appréciation a certainement été facilitée par la faible cadence de mutation du Mycobacterium tuberculosis [9].

1.1.1 Coévolution du Mycobactérium tuberculosis et de l'homme durant la période néolithique – période de l'antiquité

Les dates précises de l'émergence de la tuberculose dans le monde sont vraisemblablement inconnues. Néanmoins, des travaux basés sur une analyse génomique de plus de 250 souches de M. tuberculosis nous ont permis d'évoquer que la TB est apparue il y a environ 73 000 ans en Afrique [11].

Le complexe M.tuberculosis est constitué à la fois de souches adaptées aux animaux et aux être humains [11].

Les souches appropriées à l'homme sont en réalité constitués de sept lignées qui sont diversement réparties dans le monde [9], [11] (Figure 1).

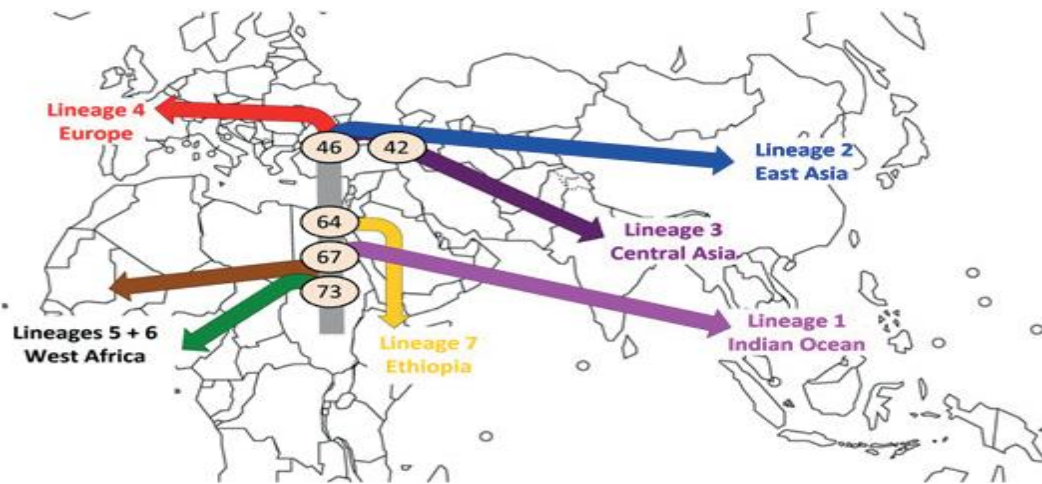


Figure 1 : Phylogénie du M.Tuberculosis [11].

La figure 1 indique les sept lignées du M.tuberculosis adaptées à l'homme et montre également l'expansion du M.Tuberculosis qui s'est produit hors de l'Afrique pendant la préhistoire.

Par ailleurs, certains auteurs comme JOHN HAYMAN estiment que la tuberculose est connue chez l'homme depuis l'antiquité ; en revanche, d'autres suggèrent que la maladie a régné sur terre depuis au moins 150 millions d'années, date des alentours de l'apparition des premiers mammifères sur terre [9], [12].

On a toujours cru que le M. tuberculosis provenait du Mycobacterium bovis jusqu'aux années 1990 et ensuite supposé qu'il avait été transmis à l'homme par des animaux domestiques durant la période néolithique [11].

Cependant, des études basées sur le séquençage du génome réalisées dans les années 1990 ont fait apparaître que les souches adaptées aux animaux provenaient en réalité du M. tuberculosis de l'homme et plus spécifiquement de la lignée 6 du M. tuberculosis [11].

Gutierrez et ses collaborateurs ont soutenu en 2005 que les espèces du complexe tuberculosis (incluant M.tuberculosis, M.bovis, M.microti, M.africanum, M.pinnipedii, M.caprae) étaient la descendance clonale d'un ancêtre unique : le Mycobacterium prototuberculosis [13].

On considère que cet agent bactérien a en effet été scindé en différentes lignées il y'a environ 42 000 à 73 000 ans ; ce qui concorde avec les temps approximatifs de la migration des communautés humaines hors d'Afrique [11], [14].

En 2016, S. Gagneux, professeur suisse en biologie dont les recherches portent sur l'évolution du M.tuberculosis a certifié que la maladie liée au complexe M. tuberculosis était une ancienne affection qui a évolué avec les humains comme principal hôte en Afrique de l'Est et non avec les animaux [13].

Il a aussi soutenu que les humains pourraient avoir développé une meilleure immunité face à la tuberculose. Cela défend la théorie des évolutions conjointes de l'hôte et de l'agent pathogène, dans le sens « *des changements génétiques adaptatifs de l'hôte et du pathogène* » [13].

1.1.2 Périodes du Moyen Age (Vème-XVème siècle) et de la Renaissance (1300-1600 ans) : découverte de la tuberculose extra-pulmonaire

Au Moyen Âge (période s'étendant de la fin du V^e siècle à la fin du XV^e siècle), une nouvelle forme clinique de tuberculose, atteignant les ganglions lymphatiques cervicaux a été décrite. Ces ganglions ont été dénommés scrofules. En Angleterre et en France, cette maladie était également désignée par le "*mal du roi*". Il était aussi communément admis à cette époque que les personnes affectées pouvaient guérir après une aide royale par le simple toucher du Roi [15].

La pratique du toucher assurée par les rois anglais et français s'était maintenue pendant plusieurs années [15]. La reine Anne fut la dernière majesté anglaise à utiliser cette pratique (1712) et George Ier (roi de Grande Bretagne) y mit fin en 1714, alors qu'en France, elle a persisté jusqu'en 1825 [15].

Après le déclin de l'empire romain (V^e siècle), la tuberculose s'était largement propagée en Europe au cours des VIII^e et XIX^e siècles, comme le prouvent plusieurs découvertes archéologiques [15]. Le désarroi et la résignation ont dominé les esprits durant ces anciens temps de l'histoire et la littérature s'était focalisée sur les nombreux décès qui ont intéressé toutes les couches de la société [13].

La peur et la détresse dues à ce phénomène étrange et mortel ont à cet effet été rapportées dans la plupart des récits. Des expérimentations vaines, opérées pour connaître l'origine de la maladie et d'innombrables remèdes restés inefficaces ont également été rapportés. Des débats indéfinis étaient dirigés sur le caractère héréditaire ou contagieux de la maladie et ont engendrés de nombreux désaccords [13].

1.1.3 XVIII-XIX siècles: la théorie infectieuse et l'isolement du bacille de Koch

Le débat entre l'origine héréditaire ou contagieuse de la tuberculose s'est poursuivi durant les XVIII^e et XIX^e siècles. Vers la fin du XIX^e siècle, suite à l'accroissement démographique qui s'est manifesté dans les zones urbaines, 70 à 90% des populations des pays développés, tels l'Europe et l'Amérique du nord avaient contracté l'infection tuberculeuse et plus de 80% des malades atteints de tuberculose active décédaient [13].

Les termes "*consommation et phthisie*" ont couramment été utilisés durant la période du XVII^e, XVIII^e et première moitié du XIX^e siècle jusqu'à ce que Johann Lucas Schönlein, médecin allemand invente le nom définitif de la "*tuberculose*" en 1839 [15].

En 1865, Jean-Antoine Villemin, chirurgien militaire français a démontré le caractère infectieux et transmissible de la tuberculose [13], [15]. Il s'agissait véritablement d'une avancée majeure, car la théorie médicale de l'époque faisait valoir que chaque cas de consommation se produisait spontanément chez des individus prédisposés [13].

Ultérieurement, en 1867, un médecin allemand du nom de Theodor Albrecht E. Klebs, fut l'un des premiers scientifiques à tenter d'isoler le bacille de la tuberculose. Ses expériences s'étaient basées sur une mise en semence d'un tissu tuberculeux sur des blancs d'œufs stockés dans des flacons stériles. Il s'était avéré ensuite que la culture était rapidement devenue trouble donnant la possibilité de détecter des bacilles. C'est ainsi que l'inoculation de cet isolat de culture au niveau du péritoine avaient provoqué la maladie chez les cobayes [15].

Au final, c'est le célèbre savant allemand Robert Koch qui a pu isoler le bacille de la tuberculose avec la coloration décrite par le bactériologiste Franz Ziehl (1859-1926) et le pathologiste Friedrich Neelsen (1854-1898) [13], [15]. Il a identifié et cultivé le bacille dans du sérum animal et a pu reproduire la maladie en inoculant le bacille à des animaux de laboratoire [15].

Robert Koch a exposé ce résultat extraordinaire à la Société de Physiologie de Berlin le 24 mars 1882, marquant ainsi une avancée mémorable dans la lutte contre la tuberculose [15]. Plus tard, Robert Koch a reçu le prix Nobel pour cet accomplissement majeur en 1905 [13].

1.1.4 Au cours des décennies suivantes

Les tests cutanés à la tuberculine, le vaccin BCG (Albert Calmette et Camille Guérin), la découverte de la streptomycine par Selman Waksman et d'autres médicaments antituberculeux ont été inventés au cours des décennies suivantes [15].

A noter que le vaccin BCG a été testé pour la première fois chez l'homme en 1921. Néanmoins, son utilisation n'a débuté qu'après la seconde guerre mondiale (1939-1945) et fut largement adopté chez les enfants [13].

Entre-temps, l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires fût fondée en 1920 suivie plus tardivement par l'OMS en 1948 [11], [16].

1.1.5 Histoire de la tuberculose en Algérie

En Algérie, durant la période s'étendant du 8ème au 19ème siècle, les migrations et l'arrivée des réfugiés de l'Andalousie ont favorisé l'entretien de la transmission de la tuberculose [17].

Au début de la période coloniale, la tuberculose chez les Algériens était méconnue des médecins français. "*La phthisie est une rareté pathologique*" à été rapporté par Maillot en 1832 [17]. En 1868, pendant la grande famine qui a affecté l'Algérie rurale, Masse, médecin français constate : "*Il y a des phthisiques parmi les Arabes. Nous avons pratiqué dans trois provinces d'Algérie ... nous avons trouvé la phthisie partout où nous avons pu la rechercher*" [17].

Durant la période 1938-1954, l'incidence annuelle de la tuberculose (toutes formes confondues) atteignait les 400 à 500 cas pour 100 000 habitants, soit l'équivalent de 30 000 nouveaux cas par an et une prévalence de 60 000 cas, dont la moitié étaient des cas contagieux [17]. En effet, la politique de répression coloniale, la pauvreté qui régnait dans les campagnes, l'exode des travailleurs vers les centres urbains ont contribué à la propagation de la maladie. L'incidence de l'affection était plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales. Chez les "*européens d'Algérie*", il s'était avéré que l'incidence et la mortalité par tuberculose étaient quatre fois plus élevées que ceux de France [17].

Les faibles moyens de lutte engagés contre la tuberculose durant cette époque ont fait en sorte de faire perdurer longtemps la maladie. La moitié des malades mouraient durant les trois premières années suivant le diagnostic. En effet, seuls les conseils d'hygiène et un traitement symptomatique étaient dispensés aux patients et la vaccination BCG ne se faisait qu'occasionnellement à titre individuel [17].

Il aura fallu attendre "*la campagne internationale contre la tuberculose*" lancée par l'OMS après la seconde guerre mondiale, pour que la vaccination BCG soit appliquée en masse aux enfants algériens entre 1949 et 1962 [17]. Par ailleurs, le traitement de la tuberculose était principalement basé sur la collapsothérapie. Les insufflations d'air réalisées dans la cavité pleurale des patients, à raison d'une à deux fois par mois avaient pour but d'entretenir le pneumothorax jusqu'à la cicatrisation des lésions. La durée de ce traitement variait de deux ans jusqu'à 3 à 5 ans en moyenne [17]. Les insufflations avaient lieu dans des cabinets spécialisés privés ou dans les dispensaires, créés dans les grandes villes [17].

C'est ainsi qu'ont été créés à Alger, les premiers dispensaires :

- en 1919, le dispensaire de la rue de Metz à Belcourt ;
- en 1923, celui de la rue Lazerges à Bab El Oued ;
- en 1929 celui du centre Lucien Raynaud au Ruisseau ;
- en 1934, le dispensaire Léon Bernard à l'hôpital Mustapha ;
- En 1936, le dispensaire Rist, annexe du service des tuberculeux de l'hôpital Birtraria et celui du boulevard de Verdun, à la Casbah, créée par la croix rouge française, initialement prévu pour les anciens combattants de la guerre 1914-1918 [17].

Le sanatorium est resté toutefois l'élément clef du dispositif de la prise en charge des malades. L'Association Algérienne contre la Tuberculose avait fait pression sur les pouvoirs publics dès 1934 pour construire le sanatorium de Rivet (Meftah). Celui-ci fut construit par la suite entre 1936 et 1939 [17]. Ce dernier n'ouvrira ses portes qu'en 1946, accueillant ainsi 200 à 400 malades chaque année pour des durées de séjour allant de 8 à 12 mois jusqu'en 1964 [17].

Entre 1948 et 1950, un hôpital spécialisé pour les tuberculeux fût construit à Béni Messous. L'hôpital de Béni Messous, associé à l'hôpital Mustapha et Birtraria ont augmenté les capacités d'hospitalisation des malades consultant à Alger. Cependant, chaque année, près de 1500 tuberculeux étaient renvoyés par manque de place à la consultation Léon Bernard de l'hôpital Mustapha durant la période 1950- 1954 [17].

Au début des années 50, un sanatorium est construit à Djebel Belloua, près de Tizi Ouzou. Devant ce contexte, marqué par le grand nombre de malades et les difficultés d'accès aux hospitalisations et au traitement, la découverte de l'isoniazide en 1953 a marqué une nouvelle ère d'espoir pour les malades. Ce médicament, associé au PAS et à la streptomycine a permis de guérir des patients sans avoir eu à recourir à la collapsothérapie. Celle-ci a été par la suite, progressivement abandonnée en Algérie comme ailleurs entre 1956 et 1960 [17].

A partir de 1960, la prescription d'une association à trois antibiotiques était de mise et durait entre 18 et 24 mois. Néanmoins, le traitement était payant et n'était pas accessible à tous les malades [17].

Après l'indépendance, un programme national antituberculeux élaboré par des médecins algériens a pris naissance progressivement entre 1966 et 1972. La détection des cas contagieux était une priorité dans tous les secteurs sanitaires. Le traitement ambulatoire de 12 mois, préconisé à tous les cas diagnostiqués et la vaccination BCG à la naissance ont constitué les éléments de base clé de ce programme. Par la suite, la chimiothérapie de courte durée de 6 mois fût introduite dès 1980 grâce à l'apport de la rifampicine et du pyrazinamide [17]. En 1967, il a été décidé de la gratuité des soins aux malades [17].

1.2 Agent de la tuberculose

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* regroupe un ensemble d'espèces génétiquement apparentées qui peuvent engendrer la tuberculose chez l'homme ou chez les animaux. Ce complexe *M.tuberculosis* comprend « *le Mycobacterium tuberculosis (M.tuberculosis), M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. microti, M. orygis, M. caprae, M. pinnipedii, M. suricattae et plus récemment reconnu M. mungi* » [18].

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* s'avère être un groupe très homogène sur le plan génétique. Ses composants se caractérisent par une similarité à 99,9% au niveau des nucléotides et des séquences ARN 16S, mais ils diffèrent grandement au niveau du tropisme de l'hôte, du phénotype et de leur pouvoir pathogène [19].

Le *Mycobacterium tuberculosis* représente la principale bactérie à l'origine de la tuberculose chez l'homme [18]. Il s'agit d'un bacille faiblement gram positif, acido-alcolo-résistant se présentant sous la forme de bâtonnet droit ou légèrement incurvé non mobile, mesurant 1 à 4 µm de long sur 0,3 à 0,6 µm de large [20].

1.3 Physiopathologie et immunologie de la tuberculose

1.3.1 Transmission de la tuberculose

La transmission de la maladie se conçoit simplement en présence d'un cas source qui va produire un aérosol, vecteur de nombreuses particules contenant des bacilles. Ces particules survivant dans l'air, une fois inhalées par un individu à proximité peuvent engendrer une infection qui pourra évoluer vers la forme active de la maladie [21].

L'infection latente liée au bacille de Koch constitue à l'évidence le réservoir de l'épidémie [21].

1.3.2 Les conditions de la transmission de la maladie

La contagiosité d'une personne atteinte de tuberculose dépendra de toute évidence de l'hôte lui-même mais aussi du facteur bactérien [21].

1.3.2.1 Présence de BAAR à l'examen direct

Les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire à frottis positif sont considérées comme très contagieuses étant donné qu'elles disposent de charges bactériennes élevées. Le niveau de contagiosité dépend ainsi du degré de positivité des frottis [21].

Il est d'ailleurs actuellement reconnu que ces patients sont environ cinq fois plus infectieux que les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs [22]. A noter qu'un patient bacillifère non traité peut infecter environ 10 personnes chaque année [23].

Une méta-analyse de Melsew YA et al.[24] a rapporté que les contacts des patients ayant des frottis d'expectoration positifs étaient bien plus enclins d'être infectés que ceux ayant été en contact avec des patients à frottis d'expectoration négatifs (ORa = 2,15 IC à 95%: 1,47-3,17).

De manière similaire, les contacts des patients atteints de TB cavitaire sont deux fois plus sujets d'être infectés par rapport à ceux ayant été en contact de tuberculeux sans cavitation [24]. Néanmoins, il convient de souligner que la propagation de la tuberculose est grandement favorisée par la toux [25].

En effet, la contraction d'une infection tuberculeuse chez les contacts ne relève pas uniquement de la positivité des frottis d'expectoration du cas index mais dépend aussi de la fréquence de la toux [26]. Les sujets contacts des tuberculeux émettant des aérosols riches en bacilles (à travers la toux) présentent en réalité un grand risque de progression vers la tuberculose maladie [27].

Proaño A et al. [25] ont révélé que les sujets ayant une charge bactérienne élevée dans les expectorations étaient plus susceptibles de tousser. Les auteurs ont également montré qu'une durée de traitement spécifique de 2 semaines suffisait pour soulager significativement la toux des patients ; ceci permettait d'obtenir une conversion des cultures dans environ 29% des cas. Ainsi, un traitement de 2 semaines diminue considérablement le potentiel de transmission sans toutefois l'éliminer.

1.3.2.2 Existence de lésions pulmonaires excavées, la localisation et l'étendue des lésions

Il est bien connu que la tuberculose pulmonaire cavitaire et la charge quantitative en bacilles sont fortement corrélées [28].

Quarante à 87% des cas de tuberculose pulmonaire présentent en réalité des lésions cavitaires. Les cavités formées par la liquéfaction du caséum sont considérées comme essentielles tant à la multiplication qu'à la pérennité des bacilles. En outre, la charge bactérienne des patients souffrant de TB pulmonaire cavitaires peut atteindre 10^{11} bacilles / gramme, ce qui les rend énormément contagieux [29].

La présence de cavernes tuberculeuses sur la radiographie du thorax et la positivité des frottis d'expectoration sont des facteurs de risque indépendants en rapport avec le caractère transmissible de la tuberculose pulmonaire [30]. Par ailleurs, une maladie pulmonaire étendue (définie comme affectant plusieurs zones sur une radiographie thoracique) est associée à un risque accru de positivité des TCT parmi les contacts, indépendamment de la charge mycobactérienne [31].

1.3.2.3 La durée et l'importance de la toux

Une grande variabilité de la transmission de la TB a été notée au travers de nombreuses études ayant évalué les taux d'infection et de tuberculose active parmi les contacts des malades tuberculeux [32]. En effet, plusieurs paramètres sont à prendre en considération dans la transmission du bacille à savoir : le degré de contagiosité du cas source, l'environnement, le pathogène lui-même et le nouvel hôte potentiel [33].

En ce qui concerne le degré de contagiosité du cas source, bien plus que la charge bacillaire, c'est la présence de la toux qui influe nettement sur la propagation de l'infection. La charge bacillaire, bien qu'importante s'est avéré ne pas influencer énormément la transmission. En effet, seule une minorité de patients ayant des frottis positifs semblent transmettre vraisemblablement l'infection à leurs contacts [33].

La propagation de l'infection se matérialise par l'expulsion des bacilles des poumons des personnes malades vers l'air ambiant. Expulser les particules sous forme d'un aérosol nécessite toutefois des forces suffisantes pour vaincre la viscosité du mucus [33].

La présence de la toux a ainsi été suspectée comme étant le principal moyen de transmission de la maladie ; néanmoins, cela n'a pas été prouvé de manière formelle. Ses caractéristiques distinctes d'un patient à l'autre pourraient expliquer du moins en partie, les variations identifiées des taux de transmission de l'infection et de la maladie. Cependant, d'autres manœuvres respiratoires tels que le chant, les éternuements, la parole et dans une moindre mesure la respiration courante sont également susceptibles d'émettre des aérosols infectants et peuvent tout aussi contribuer amplement à la transmission [33]. Néanmoins, il est habituellement admis que la toux est associée à des forces expiratoires plus importantes comparées à celles de la parole ou du chant [33].

Il convient simplement de rappeler que la toux ne constitue pas une condition nécessaire à la transmission de la TB. Une absence de toux chez un malade ne doit donc pas rassurer pour autant, par rapport à un manque d'infectiosité. La découverte de bacilles tuberculeux par PCR dans l'air expiré environnemental de patients qui n'avaient nullement toussé durant une étude a, à cet effet été une découverte importante [34].

Globalement, on estime le début de la période de contagiosité à 3 mois avant le début de la symptomatologie ou de la première découverte radiologique compatible avec une tuberculose (cavitaire ou non) [35]. Néanmoins, on sait maintenant que les aérosols émis par la toux notamment, en cas de fréquence de cette dernière prédisent mieux la transmission que les résultats de la microscopie ou des cultures de frottis d'expectoration. Ainsi, plus les symptômes durent dans le temps chez le cas source et plus le risque de transmission est élevé [22], [34].

1.3.2.4 Certaines souches de mycobactéries sont plus infectieuses

Le phénotype et la lignée du *M.tuberculosis* s'avèrent être des déterminants de la virulence et de la transmission de la maladie [36]. En effet, les données épidémiologiques, suggèrent que certaines souches de BK peuvent se transmettre plus facilement que d'autres [37].

Certains travaux suggèrent à cet effet que la souche de Beijing est portée à se transmettre et à provoquer la maladie plus facilement que d'autres souches. Néanmoins, cet état de fait n'a pu être démontrée par d'autres études [31].

L'écologie locale des souches mycobactériennes au niveau de chaque région du monde fait partie des facteurs qui seraient à l'origine de la disparité géographique de la tuberculose [38].

Kirsten E Wiens et *al.*[38] ont constaté que les lignées Euro-américaines (4) et (2) d'Asie de l'Est étaient répandues, conformément aux cartes déjà publiées, tandis que les souches des lignées (5) et (6) étaient géographiquement limitées en Afrique de l'ouest (**figure 2**). Les auteurs ont également découvert que les souches de la lignée (2) pouvaient présenter un risque élevé de transmission, tandis que les lignées (5) et (6) étaient à moindre risque par rapport aux souches de la lignée (4) [38].

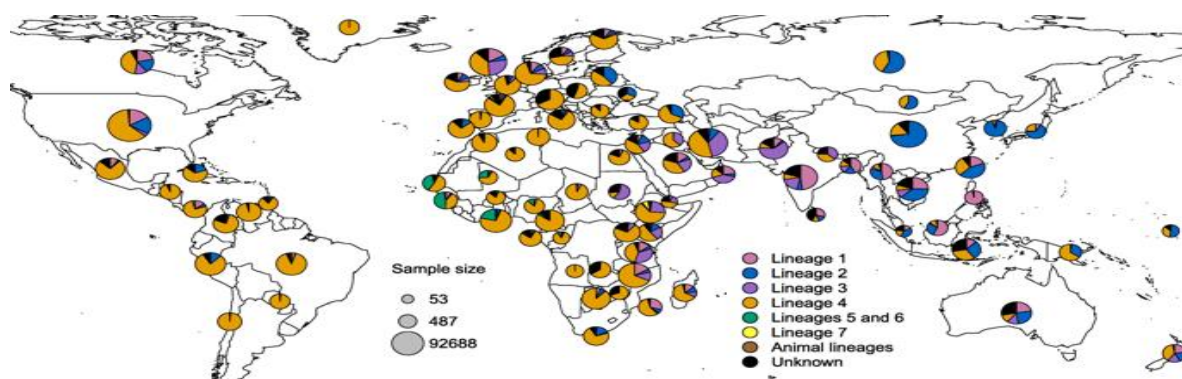


Figure 2 : Répartitions des diverses variantes génétiques de l'agent de la tuberculose dans le monde [38].

*Lignée 1 indo-océanique, *Lignée 2 d'Asie de l'Est, *Lignée Est-indienne indienne, *Lignée Euro-américaine, *Lignées Ouest-africaine 5 et 6, *Lignée éthiopienne 7 [38].

1.3.3 Conséquences

Les sujets préalablement infectés par le bacille *M.tuberculosis* peuvent développer une tuberculose pulmonaire en présence d'un contage massif et/ou d'un déficit immunitaire. Cette évolution peut se concevoir par l'un des trois mécanismes suivants :

- **Une aggravation progressive du foyer pulmonaire de la primo- infection** : cette éventualité reste rare ;
- **Une réactivation endogène** des bacilles qui sont demeurés quiescents après la primo-infection ;

En l'absence d'immunodéficience, ce risque de réactivation a été estimé entre 5 et 10% au cours des 3 à 5 premières années suivant la primo-infection et à 5% pour le reste de la vie ;

- **Une réinfection exogène** où les bacilles proviennent d'une nouvelle contamination [39].

1.3.4 Physiopathologie de la tuberculose

La contamination par le *M.tuberculosis* est essentiellement aéroportée. Les gouttelettes infectieuses inhalées provenant de patients atteints de TB pulmonaire, se déposent initialement au niveau des voies respiratoires notamment, au niveau des parties superficielles de ces dernières [40]. La dose infectante chez une personne quelconque serait comprise entre 1 et 200 bacilles, sachant qu'une gouttelette de flügge peut compter de 1 à 400 bacilles [20].

Le tapis muco-ciliaire représente le premier système de défense. Celui-ci arrive à prévenir l'infection chez la plupart des personnes exposées à la maladie [40]. Néanmoins, les bactéries qui n'ont pas été éliminées par le système muco-ciliaire, atteignent les alvéoles et sont rapidement englouties par les macrophages alvéolaires [40].

Ainsi, la réponse initiale à l'infection est liée au système immunitaire inné de l'hôte qui déclenche une réponse anti-infectieuse rapide impliquant une libération de cytokines pro-inflammatoires et conduisant par la suite à l'activation de la réponse immunitaire adaptative [41].

La plupart des recherches concernant les récepteurs des phagocytes ont porté sur les macrophages, bien que divers autres phagocytes soient recrutés dans le poumon infecté. En effet, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques (CD) et les cellules épithéliales participent également à la phagocytose des bactéries et peuvent jouer un rôle important dans la résolution de l'infection [42], [43].

Le système du complément (faisant partie de l'immunité innée) contribue dans le mécanisme de la phagocytose des bactéries. En effet, la protéine C3 du complément en se liant à la paroi cellulaire des mycobactéries améliore la reconnaissance des mycobactéries par les macrophages [40].

La phagocytose opérée par les macrophages déclenche une série d'événements conduisant soit au contrôle de l'infection, soit à une tuberculose latente, soit à une progression évoluant vers la maladie active. Le résultat dépend vraisemblablement de la qualité des défenses immunitaires de l'hôte et de l'équilibre qui s'installe entre les défenses de l'hôte et les agents pathogènes [40].

Que l'infection soit contrôlée ou non, les macrophages produisent des enzymes protéolytiques et des cytokines en vue de dégrader les bactéries. Les cytokines libérées, attirent secondairement les lymphocytes T sur le site de l'infection. L'étape de dégradation de l'antigène par les macrophages devance obligatoirement l'étape de la présentation des fragments antigéniques aux lymphocytes T. En effet, un antigène natif ne peut être directement reconnu par les lymphocytes T [40].

Certaines études ont souligné d'autre part, la capacité du bacille de Koch à envahir et à se répliquer à l'intérieur des cellules épithéliales mises en culture. En effet, il a été prouvé tant chez les sujets atteints de TB que chez des souris infectées par *M. tuberculosis* que les bacilles pouvaient être présents dans des cellules non macrophagiques. Il s'agissait particulièrement de cellules épithéliales, endothéliales et de fibroblastes [44].

D'autre part, des études portant sur des souris dont le nombre de macrophages alvéolaires avait été réduit, demeuraient sensibles à la dissémination extra-pulmonaire du bacille. Ces données indiquent incontestablement que l'interaction du BK avec les cellules non phagocytaires serait une étape importante à la propagation du bacille et au développement de la maladie [44].

En 1996, une «adhésine» communément appelée « *heparin-binding haemagglutinin adhesin* » (HBHA) a été identifiée à la surface du bacille. Cette adhésine est spécifiquement impliquée dans l'attachement du bacille de Koch aux cellules non macrophagiques ; elle s'est avérée d'autre part, fixer l'héparine et présente une activité d'hémagglutination d'où son nom. L'adhésine (HBHA) se lie aux cellules, y compris aux pneumocytes par l'intermédiaire de son domaine carboxy-terminal riche en lysines [44].

Nous pouvons ainsi constater que le rôle joué par les macrophages dans la dissémination du *M. tuberculosis* reste négligeable. Cette dissémination du bacille dépend en vérité, beaucoup plus de cellules autres que les macrophages telles notamment, les cellules épithéliales pulmonaires *via* l'adhésine HBHA [44].

La réponse innée précoce qui fait suite à l'infection initiale par le *Mycobacterium tuberculosis* fait néanmoins intervenir les macrophages alvéolaires qui se succèdent au niveau du site de l'infection [43].

Ces macrophages sont stimulés à travers leurs récepteurs générant ainsi des cytokines pro-inflammatoires qui induisent un recrutement massif de leucocytes au niveau du site de l'infection. Ainsi, les monocytes et les neutrophiles sont les cellules qui arrivent en premier. Ces dernières vont phagocyter les bacilles en surplus tout en sécrétant plus de cytokines puis commencent à organiser le granulome primaire [20].

Le maintien de la multiplication des bacilles au niveau des macrophages engendre la mort cellulaire de ces cellules phagocytaires. Ces dernières sont ensuite phagocytées par d'autres macrophages qui sont recrutés en supplément au niveau du site de l'infection. Cette séquence cyclique faite de multiplication intracellulaire du BK suivie de la mort cellulaire des macrophages aboutit à la formation de la lésion initiale pulmonaire appelée granulome primaire. Les macrophages infectés peuvent ensuite, disséminer du granulome primaire et former des granulomes secondaires [45].

Il convient de rappeler que le M.tuberculosis est également phagocyté par les cellules dendritiques (CD) ; ces cellules faisant partie des cellules présentatrices d'antigènes. Une fois les bacilles phagocytés, ces CD migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques régionaux pour présenter les antigènes mycobactériens aux lymphocytes [20].

Les études ayant comparé le M.tuberculosis à d'autres agents pathogènes ont montré qu'il était doté d'une faculté unique à retarder l'apparition de la réponse immunitaire adaptative. En effet, certaines études expérimentales sur des modèles murins ont montré que les cellules infectées par le M.tuberculosis (notamment les cellules dendritiques) ne pouvaient migrer des poumons infectés vers les ganglions lymphatiques de drainage (où se produit l'initiation des cellules T) qu'après une période minimale de 2 semaines [43].

Ce délai permet au M. tuberculosis de se multiplier entre-temps avant que l'immunité adaptative ne puisse se développer suffisamment pour contrôler l'infection [43].

L'acheminement du M.Tuberculosis vers les ganglions lymphatiques locaux où a lieu l'activation des cellules T s'effectue essentiellement grâce aux macrophages alvéolaires et aux cellules dendritiques (CD) [11]. Une fois, les cellules T activées, celles-ci se différencient en cellules T effectrices puis migrent vers le site de l'infection pulmonaire [11]. (Figure 3)

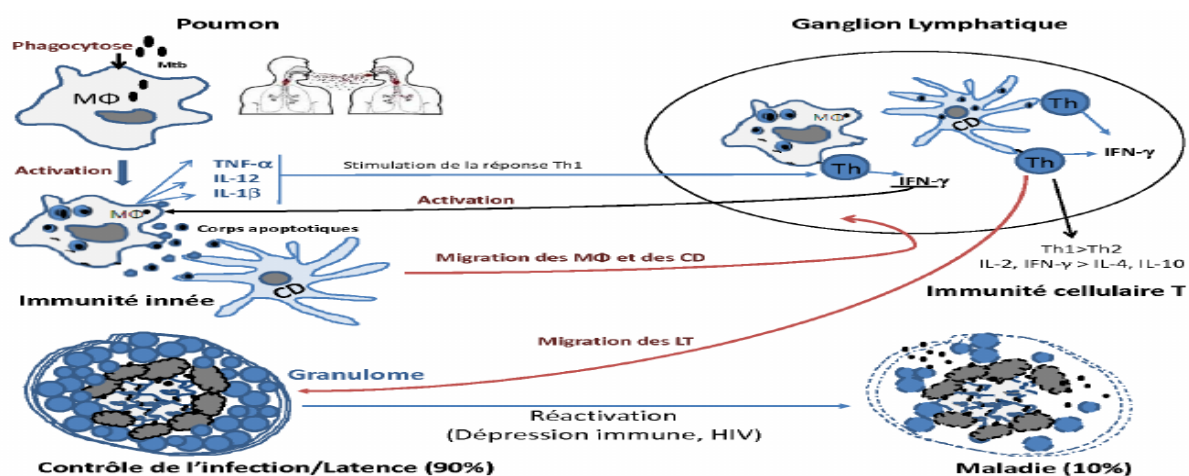


Figure 3 : La pathogénèse de la tuberculose [46].

Ainsi, ce processus qui comporte l'activation des macrophages, la production de cytokines par ces derniers pour attirer les lymphocytes T au niveau du site de l'infection et la présentation des antigènes mycobactériens aux lymphocytes T se poursuit pendant 2 à 12 semaines [40].

Les bacilles continuent à se multiplier jusqu'à ce que l'immunité à médiation cellulaire se développe pleinement ; ce qui pourra être détecté par les tests cutanés tuberculiques. Chez les personnes dont l'immunité à médiation cellulaire est intacte, l'étape suivante consiste à former des granulomes plus importants autour des micro-organismes M tuberculosis [40].

Des granulomes véritablement bien organisés se développent ; constitués en leur centre de macrophages infectés et entourés par des cellules épithélioïdes, des cellules géantes multinucléées du type Langhans, des lymphocytes et d'une capsule fibreuse [20].

D'autre part, une nouvelle connaissance est apparue selon laquelle le granulome, du moins à ses débuts, s'est avéré être une structure construite par le M.tuberculosis pour son expansion. Cette donnée a remis en cause le concept reçu de longue date du granulome protecteur de l'hôte. Au cours de ces dix dernières années, les travaux ont ainsi rectifié le rôle des granulomes ; se substituant d'une formation «*protectrice de l'hôte*», à une structure qui améliore la croissance des mycobactéries [47].

Ainsi, les granulomes favorisent la dissémination des bactéries en induisant l'apoptose des macrophages infectés et en recrutant en même temps des macrophages non infectés au niveau des granulomes naissants. Ces nouveaux macrophages dirigés vers les granulomes en pleine croissance auront tendance à englober les débris apoptotiques des macrophages infectés associés à leurs composants bactériens. Le taux de croissance des bactéries va en réalité de pair avec l'augmentation du nombre des macrophages infectés [47].

Au fil du temps, apparaît habituellement une nécrose au centre du granulome. Sa forte teneur en lipides et en protéines issue des macrophages morts lui confère un aspect ressemblant à du fromage à l'histologie [20].

Les lésions apparaissant au cours de la primo-infection chez des personnes dont la fonction immunitaire est normale évoluent généralement vers la fibrose et la calcification aboutissant ainsi au contrôle de l'infection. En revanche, les lésions qui apparaissent sur un terrain immunodéprimé évoluent progressivement vers la tuberculose active [40].

De manière générale, la tuberculose découle soit d'une charge bactérienne élevée, d'une virulence bactérienne accrue, d'une immunodépression ou naturellement d'une susceptibilité génétique [20].

1.3.5 Immunologie de la tuberculose

La réaction de défense de l'hôte contre le M. tuberculosis est un mécanisme complexe impliquant la mise en jeu des cellules du système immunitaire à la fois inné et adaptatif [11].

Après l'infection, les récepteurs des cellules présentatrices d'antigènes (incluant les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles) reconnaissent les structures moléculaires du M.tuberculosis et phagocytent les bacilles. Pour échapper à la destruction phagocytaire, le M. tuberculosis empêche la fusion entre les lysosomes et les phagosomes et bloque la maturation des phagosomes ; les bacilles peuvent ainsi se multiplier aisément dans le cytoplasme des cellules infectées [11].

A noter aussi que certaines souches virulentes du *M. tuberculosis* favorisent grandement la nécrose des macrophages engendrant en conséquence une large contamination des cellules environnantes [11].

Le système immunitaire inné ne parvenant pas véritablement à détruire les bacilles, il s'ensuit que les cellules présentatrices d'antigène associées à l'antigène migrent vers les ganglions lymphatiques pour stimuler les lymphocytes T [11].

Des études portant sur un modèle murin infecté par aérosol ont montré que l'activation des lymphocytes T avait lieu qu'après un minimum de 8 jours après l'infection. Durant ce processus, les cellules T dotées de récepteurs spécifiques à l'antigène de *M. tuberculosis* vont être stimulés puis se multiplient et migrent vers le site initial de l'infection engendrant ainsi la réponse immunitaire adaptative [11]. (Figure 4)

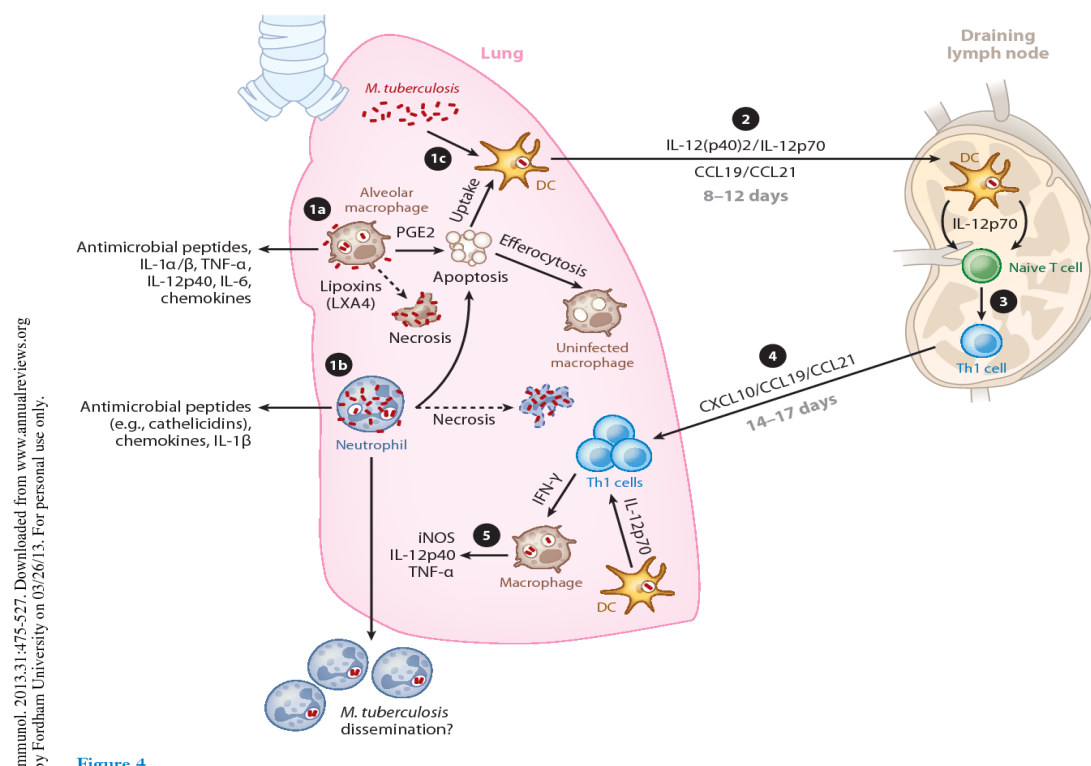


Figure 4 : La réponse immunitaire cellulaire à *M. tuberculosis* [48].

Dans les suites de l'infection, les macrophages alvéolaires (1a), les polynucléaires neutrophiles (1b) et les Cellules Dendritiques pulmonaires (1c) induisent la sécrétion de peptides antibactériens et de cytokines. L'équilibre des médiateurs lipidiques, tels que la prostaglandine E2 (pro-apoptotique) ou la lipoxine (LX) A4 pro-nécrotique (dans les macrophages infectés) joue un rôle important dans la direction des voies menant à l'induction de l'apoptose ou à la nécrose. Les cellules apoptotiques infectées, peuvent être phagocytées par les CD ou par des macrophages pulmonaires non infectés (1c) [48].

Les CD infectées par *M. tuberculosis* migrent vers les ganglions lymphatiques 8 à 12 jours après l'infection. Cette migration s'effectue sous l'influence de l'IL-12 et des chimiokines CCL19 et CCL21 (2). Ceci aboutit à la différenciation des cellules T en phénotype Th1 (3). Les cellules Th1 spécifiques de l'antigène intègrent les poumons sous l'effet des chimiokines, 14 à 17 jours après la contamination (4) et produisent de l'IFN- γ . Ceci conduit au final à mettre en accord l'activation de tout le système immunitaire en engendrant une production de cytokines et des facteurs bactéricides incluant iNOS (5) pour le contrôle des bactéries [48].

A noter que trois grands types de signaux sont nécessaires pour activer les lymphocytes T:

- 1) Les récepteurs des cellules T (*T cell Receptor* ou *TCR*) doivent pouvoir interagir directement avec les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) des cellules infectées,
- 2) Il faudra qu'il y ait une liaison entre les protéines exprimées à la surface des cellules T (CD28) et celles exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CD80 ou CD86),
- 3) Et aussi il faut qu'il y ait des cytokines qui soient sécrétées par les cellules présentatrices d'antigènes (IL12 par exemple) [11].

En conséquence, les individus porteurs d'un défaut génétique dans la sous-unité IL-12 p40 (jouant un rôle dans l'attraction des macrophages et des cellules dendritiques tout en étant impliquée dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative) sont particulièrement plus susceptibles de développer la tuberculose active [11].

Les lymphocytes T une fois activés, sécrètent à leur tour des molécules pro-inflammatoires, tels que l'IFN- γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF) qui accentuent l'action bactéricide des macrophages [11]. En conséquence, les individus présentant des altérations génétiques dans la voie IFN- γ sont très susceptibles de développer la TB active. L'utilisation des thérapies anti-TNF dans les maladies auto-immunes, favorise également la progression de l'ITL vers la TB active [11].

En reconnaissant un peptide antigénique présenté dans une molécule du système (HLA de classe II) à la surface de la cellule présentatrice d'antigène, les lymphocytes CD4+ naïfs s'activent. L'acquisition de son phénotype final dépendra ensuite de son environnement cytokinique [11].

Les cellules T CD4+ appelées aussi cellules T auxiliaires (ou T helper) sont en réalité connues pour avoir un rôle clé dans la formation des granulomes [11]. Par conséquent, les personnes infectées par le VIH et ayant un nombre de lymphocytes T (CD4 +) faible auront de toute évidence une très grande susceptibilité à développer la tuberculose active [11].

Les lymphocytes T helper (CD4+) activés, peuvent se différencier en différents sous- types. Outre les cellules T-helper1 et T-helper 2 familièrement connues, d'autres sous-groupes ont été identifiés ; notamment les cellules T-helper 17, les lymphocytes T régulateurs, les lymphocytes T auxiliaires folliculaires et les T-helper 9. A noter que chaque sous-type de lymphocytes **Th** présente un profil de cytokine caractéristique [49].

Par exemple, les lymphocytes Th1 produisent de l'interféron gamma et les cytokines TNF- α qui sont essentielles à la protection contre les mycobactéries. L'induction de l'IFN- γ est régulée par l'IL-12 qui est elle-même sécrété par les cellules présentatrices d'antigènes activés [43]

Le principal rôle accordé au TNF est de stimuler la destruction intracellulaire des bactéries [48]. De même, le rôle joué par l'IFN- γ (produit par les lymphocytes T h1) dans l'activation de la fonction bactéricide des macrophages a été largement étudié [11].

Outre les cellules Th1, une activation significative des cellules Th17 est également de mise au cours de la TB. Il s'agit d'une sous-population de lymphocytes T qui produit l'IL-17A, l'IL-17 F, le TNF, l'IL-22 et dans certains cas également l'IFN- γ [43].

Les Th17 sont des cellules pro-inflammatoires qui agissent essentiellement contre les bactéries extracellulaires et les champignons [43]. Néanmoins, ces cellules pourraient vraisemblablement avoir également un rôle protecteur durant les premiers stades de l'infection à *M.tuberculosis*. Elles apparaissent précocement au cours de l'immunité adaptative et aident l'hôte à combattre le bacille [43].

Les cellules Th17 et les cytokines qu'elles produisent s'avèrent être essentielles au recrutement des cellules Th1 au niveau du site de l'infection ; leur présence demeure également nécessaire à la constitution de la protection post-vaccinale [11]. Néanmoins,

L'IL-17 a été impliquée d'un autre côté dans l'amélioration de la croissance intracellulaire des bacilles en inhibant simplement l'apoptose des macrophages infectés ; en effet, cette apoptose cellulaire s'avère être un mécanisme assez appréciable pour contrôler la croissance bactérienne [11].

Il convient toutefois de signaler que l'activité excessive des cellules Th17 est nocive ; en effet, cela a été associé à un afflux de polynucléaires neutrophiles qui induisent des destructions cellulaires plutôt qu'une maîtrise de l'infection [43].

L'IL-17 est une cytokine qui peut être produite par des cellules autres que les cellules Th17. En effet, les cellules T réceptrices gamma-delta ($\gamma\delta$), qui sont des cellules comportant à la fois des propriétés immunitaires innées et adaptatives, intervenant essentiellement à la phase précoce de la TB, constituent une source importante de cette lymphokine [43].

D'autre part, il a pu être constaté que **l'IL-21**, (produite essentiellement par les cellules T folliculaires) était élevée chez les enfants atteints de tuberculose active et réduite chez les adultes comparativement aux personnes atteintes d'ITL. Les études expérimentales ont montré que les taux d'IL-12 augmentaient principalement après l'infection tuberculeuse et que cette cytokine jouait un rôle clé dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire [11].

En dehors des cellules CD4 +, les cellules T CD8 +, communément appelés lymphocytes T cytotoxiques sont aussi capables de produire des cytokines lors de l'infection à *M. tuberculosis*, à savoir l'IFN- γ et le TNF- α . Toutefois, étant donné que la régulation des lymphocytes T CD8 + peut dépendre des lymphocytes T CD4 +, la caractérisation du rôle exact des lymphocytes T CD8 + n'a pu être précisément établi [11].

Bien qu'il est clair que les cellules immunitaires dominantes agissant contre le *M.tuberculosis* fassent partie des phagocytes et des cellules T, d'autres types cellulaires s'avèrent également participer à l'immunité contre la TB. De nouvelles preuves viennent en effet appuyer le rôle accessoire des cellules NK et des cellules B dans l'immunité antituberculeuse [43].

Les cellules Natural killer (NK) jouent un rôle clé en intervenant dans la destruction du *M. tuberculosis* au niveau des monocytes en produisant simplement de l'IFN- γ . Les cellules NK peuvent interagir spécifiquement avec les macrophages infectés et interagir directement avec les mycobactéries via divers récepteurs. La reconnaissance directe des mycobactéries par les cellules NK sous entend leur implication précoce dès l'entrée des bacilles au niveau du tissu pulmonaire. Cette action précoce doit ainsi être considérée en plus de leur contribution ultérieure dans la réponse adaptative [50].

Outre, l'intervention des cellules CD4⁺ et des cellules T CD8⁺ dans l'immunité antituberculeuse, le M. tuberculosis induit également l'activation et la multiplication de cellules T régulatrices (Treg). Ces cellules possèdent des fonctions inhibitrices (vis-à-vis de la prolifération d'autres lymphocytes T) et anti-inflammatoires [43].

Les cellules T-régulatrices CD4⁺ (Treg) ont pour rôle de limiter la réponse inflammatoire et de réduire ainsi les dommages tissulaires à médiation immunitaire [11].

Les lymphocytes T CD4⁺ régulateurs sont produits précocement au niveau des ganglions lymphatiques au décours de la réponse immunitaire spécifique; néanmoins ces cellules s'avèrent être responsables de l'échec à l'éradication sur le long terme du M.tuberculosis [50].

Les cellules (Treg) peuvent inhiber l'activité des cellules Th CD4⁺ en sécrétant des cytokines inhibitrices telles l'IL-10, le facteur de croissance (TGF-β), la molécule (CCL4) de la chimiokine (C-Cmotif) ou grâce aussi à des mécanismes dépendant des contacts de membrane de cellule à cellule [43].

Les cellules Treg jouent en définitif un grand rôle dans le maintien de l'homéostasie immunitaire en empêchant l'inflammation excessive et l'auto-immunité [43].

Réponse à médiation par les cellules B

Les premières recherches relatives au rôle que pourrait avoir le lymphocyte B dans la réponse immunitaire contre le M. tuberculosis ont fait l'objet de controverses. Néanmoins, tout dernièrement, un regain d'intérêt s'est manifesté envers ces cellules dans l'immunologie de la tuberculose et plusieurs études ont pris part à cette exploration. Une des études assez particulière réalisée sur le sujet a montré que les IgG sécrétées chez les patients atteints d'ITL étaient plus efficaces que les IgG des patients atteints de tuberculose active, en termes de fusion phagolysosomal et d'activité bactéricide des macrophages [11].

De même, plusieurs études ont entre autre soutenu que les lymphocytes B pouvaient jouer un rôle dans la migration des neutrophiles, dans l'activation des macrophages et dans les réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T CD4⁺, durant une infection tuberculeuse [11].

2. Chapitre 2 : Epidémiologie de la Tuberculose dans le monde, en Afrique et en Algérie

Les estimations de la morbidité en matière de tuberculose s'effectuent au moyen de différents indicateurs, dont les plus courants sont :

- **Le taux d'incidence annuel (des tuberculoses toutes formes) : ce taux correspond au nombre de tous les nouveaux cas de tuberculose recensés dans une population donnée au cours d'une année et rapportée à 100 000 habitants ;**
- **Le taux d'incidence annuelle des cas frottis positif: ce taux correspond au nombre de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TP M+) dans une population, au cours d'une année, et rapportée à 100 000 habitants ;**
- **Le taux annuel des nouveaux cas des TP M+ déclarés par sexe et par groupes d'âge, pour 100 000 habitants [51], [52].**

Un programme de lutte antituberculeuse efficace se reflète par la diminution de la transmission bacillaire et donc par une baisse de l'incidence des cas chez les jeunes ; notamment dans les pays où la tuberculose est à l'état endémique [51].

Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, il est habituel de noter une similitude dans l'incidence annuelle de la tuberculose pulmonaire dans les deux sexes ; chez l'adulte, il est plutôt courant de noter une prédominance masculine. Néanmoins, une différence notable entre hommes et femmes chez les patients âgés entre 15 et 34 ans peut simplement révéler un défaut de dépistage chez les femmes ; ceci peut être lié à des facteurs socioculturels ou économiques en rapport avec une inégalité d'accès aux services de santé [51].

- **La Prévalence des tuberculoses pulmonaires à frottis positif : cela se réfère à la proportion de la population qui est affectée par la TB pulmonaire à microscopie positive, à un moment donné, (en général on considère une période d'une année), et rapportée à 100 000 habitants ; la prévalence exprime environ le double de l'incidence [52].**

D'autres indicateurs tels, le taux de létalité des TP M+ en fonction du sexe, la **prévalence des tuberculoses multi-résistantes primaires** et la **prévalence de la co-infection tuberculose-VIH** sont également utiles à la surveillance épidémiologique de la maladie [51], [52].

Il convient de rappeler que les humains sont affectés par la tuberculose depuis des milliers d'années ; néanmoins, cette maladie n'a commencé à être quantifiée que depuis 300 à 400 ans [11].

2.1 La tuberculose dans le monde

2.1.1 La mortalité liée à la tuberculose dans le monde

Entre les années 1700 et 1900, les statistiques de la tuberculose étaient essentiellement basées sur le nombre de décès (généralement par 100 000 habitants) causés par la maladie [11].

A partir des années 1800, il a largement été admis que la réduction des décès signalés en Europe occidentale puis aux Etats-Unis était liée à l'amélioration des conditions de vie et de nutrition [11].

Tout au long du 20^{ème} siècle, l'incidence de la tuberculose a diminué progressivement dans la plupart des pays industrialisés et ce, bien avant l'introduction de la chimiothérapie efficace ; bien qu'une augmentation temporaire de la maladie ait été notée pendant les deux guerres mondiales [53]. (Figure 5).

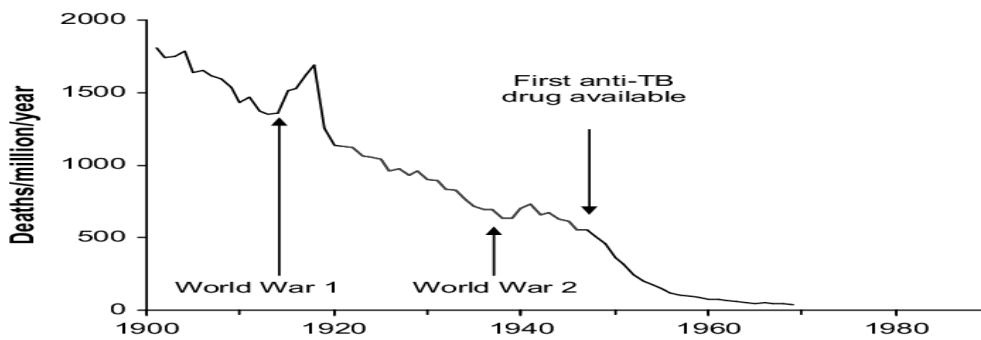


Figure 5 : Diminution de la mortalité par tuberculose durant le 20^{ème} siècle en Angleterre et au pays de Galles (en prenant en considération les périodes des deux guerres mondiales et l'arrivée de la chimiothérapie antituberculeuse) [53].

A partir des années 1990, malgré l'étendue de l'épidémie toujours présente, des progrès ont été comme même perçus dans la lutte mondiale contre la tuberculose [54]. (Figure 6). A ce jour, cette affection demeure néanmoins une menace de santé et figure parmi les principales causes de décès dans le monde [4].

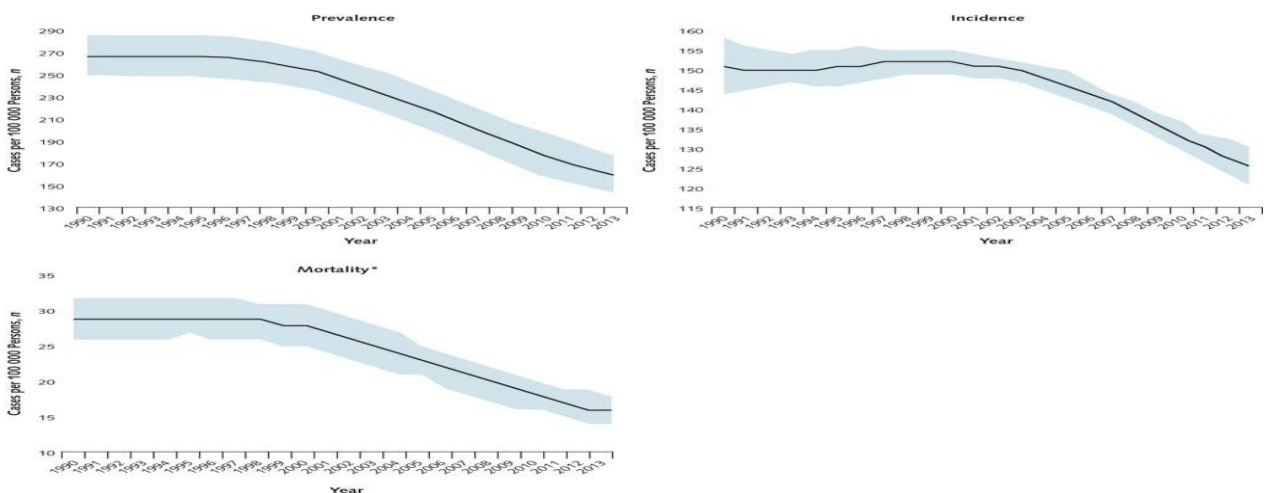


Figure 6 : Les évolutions de la prévalence, incidence et mortalité par tuberculose pour 100 000 habitants entre 1990 à 2013 dans le monde [54].

Les bandes bleu clair autour des courbes d'évolution représentent les limites inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95%.

* La courbe indiquant la tendance de la mortalité concerne les sujets VIH (-).

Selon le dernier rapport mondial sur la tuberculose, 1,2 millions de décès parmi les personnes séronégatives et 251 000 décès supplémentaires parmi les personnes séropositives ont été attribués à cette affection en 2018. En 2017, 1,3 million de décès parmi les personnes séronégatives et 300 000 décès parmi les personnes séropositives ont été recensés [55].

2.1.2 La morbidité liée à la tuberculose dans le monde

L'OMS a estimé que 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose dans le monde en 2018 [4].

La maladie affecte sans distinction les hommes et les femmes de tout âge avec une prépondérance chez les hommes [4].

Tous les groupes d'âge à travers le monde peuvent être victime de cette maladie; néanmoins, 90% des cas sont constitués d'adultes (âgés de 15 ans et plus) et les deux tiers d'entre eux sont signalés dans huit pays : L' Inde (27%), la Chine (9%), l'Indonésie (8%), les Philippines (6%), le Pakistan (6%), le Nigeria (4%), le Bangladesh (4%) et l'Afrique du Sud (3%) [4], [55]. Ces pays ainsi que 22 autres faisant partie de la liste OMS des 30 pays à charge élevée de TB supportent le plus lourd fardeau de la maladie, représentant 87% de tous les cas dans le monde [4].

En 2018, plusieurs des pays à revenu élevé ont recensé moins de 10 nouveaux cas par 100 000 habitants [4]. (Figure 7)

Estimated TB incidence rates, 2018

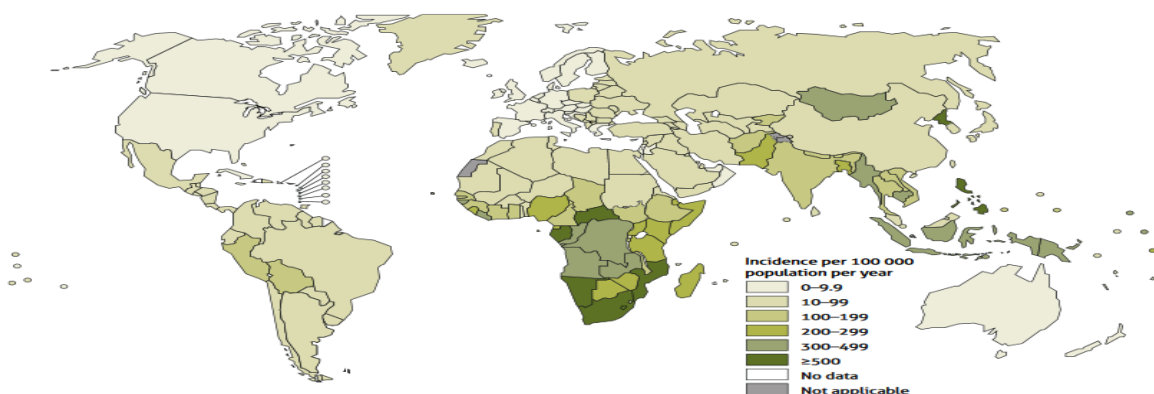


Figure 7 : Taux d'incidence estimés de la tuberculose en 2018 [4].

En revanche, les pays listés par l'OMS comme fortement touchés par la tuberculose (TB) ont recensé jusqu'à 150 voire 500 cas par 100 000 habitants, tels, le Mozambique, les Philippines, la Namibie, la République Centre-Africaine, la République Démocratique de Corée et l'Afrique du Sud, ont atteint les 500 cas pour 100 000 habitants [4].

Quant à l'évolution de la maladie de manière générale, il convient de noter qu'à l'échelle mondiale, le taux d'incidence moyen a diminué lentement, à savoir de 1,6% par an entre 2000 et 2018. Durant l'année 2017-2018, la baisse annuelle a été estimée à 2 %. Cette diminution devrait s'accroître et passer à 5% par an d'ici 2020 et à 10% par an d'ici 2025 pour pouvoir atteindre les objectifs de la stratégie End- tuberculose [4] ,[55].

2.2 La tuberculose en Afrique

L'Afrique est le deuxième continent le plus peuplé au monde après l'Asie, avec 1,1 milliard d'habitants en 2013, soit environ 15% de la population mondiale [56]. Il convient de signaler que l'Afrique compte plus d'un quart de tous les nouveaux cas de tuberculoses dans le monde (26% soit l'équivalent de 2,7 millions de personnes). De surcroît, la mortalité par tuberculose est trois fois supérieure à la moyenne mondiale [57].

La répartition de l'incidence de la TB en fonction de l'âge et du sexe montre que tous les groupes d'âge sont atteints ; néanmoins cette affection touche principalement la population jeune active entre 15 et 54 ans. La prédominance masculine est également notée, comme dans le reste des régions OMS du monde [4].

Plusieurs facteurs sont incriminés dans l'épidémie sans précédent de tuberculose que vit la région Afrique ; le VIH étant en tête [56].

En Afrique, les défauts de diagnostic de la tuberculose impactent sérieusement l'incidence réelle de la maladie ; les taux stables de détection des cas durant ces dernières années reflètent explicitement ce problème. A titre d'exemple, en 2015, seul 48% des cas de tuberculose (toutes formes) ont été détectés ; ce qui est inférieur à la moyenne mondiale qui est de 61%. D'autre part, parmi les nouveaux cas de TB pulmonaire déclarés, seul 64% se sont avérées être confirmés bactériologiquement ; ceci reflète inéluctablement les difficultés rencontrées à accéder aux méthodes de diagnostics précis de la maladie [57].

A partir de 2011, des investissements en moyens de diagnostic moléculaire n'ont cessé d'augmenter, comme en témoigne le déploiement croissant des laboratoires fournissant des services diagnostic basés sur les systèmes GeneXpert en plus de la microscopie des frottis. Néanmoins, ces efforts n'ont pas conduit à améliorer les diagnostic dans le sens où cela n'a pas permis d'augmenter le nombre total des cas confirmés en laboratoire [57].

Vue l'augmentation parallèle du nombre de cas de TB associé au VIH, il est clair que l'utilisation du GeneXpert n'est pas utilisé à son plein potentiel ; cet outil diagnostic étant sensible et précis notamment dans ces cas de co-infection. Il devient ainsi urgent de penser à réorganiser la structure du réseau de diagnostic pour identifier la tuberculose, y compris la forme pharmaco-résistante de manière plus efficiente dans cette région [57].

2.3 La tuberculose en Algérie

Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose en Algérie était estimée à environ 300 cas pour 100 000 habitants [58].

Après l'indépendance, la tuberculose figurait parmi l'un des problèmes majeurs en matière de santé publique. En Juin 1964, une unité centrale de lutte contre la tuberculose a d'ailleurs été créé au sein du Ministère de la Santé [51].

Une absence de réseau pour la notification des cas ne permettait pas d'avoir des données fiables sur l'étendue de la maladie dans le pays. En effet, seules des informations indirectes étaient disponibles, lesquelles étaient basées sur des enquêtes de prévalence tuberculique qui reflétaient l'importance de la transmission de la maladie dans la population [51].

Ainsi, avant 1982, les déclarations des tuberculoses n'étaient ni centralisées, ni contrôlées. Néanmoins, une enquête régionale dans 8 wilayas du centre du pays a permis d'évaluer l'incidence de la maladie entre 1975 et 1981. Au cours de ces sept années de suivi, l'incidence de la tuberculose toutes formes est passée d'une moyenne de 150 à 120 cas pour 100.000 habitants, dont la moitié était des cas de TP M+ [51].

A partir de l'année 1982, les notifications des cas de tuberculose ont été centralisées et ont couvert le territoire National. Entre 1982 et 1990, l'incidence de la tuberculose (toutes formes) a progressivement diminué, passant respectivement de 70 nouveaux cas / 100 000 habitants à 46 cas / 100 000 habitants [51].

À partir de 1990, les taux d'incidence sont restés relativement stables jusqu'en 1992 puis ont commencé à augmenter en raison de nombreux problèmes. L'insécurité qui a régné dans le pays durant la « décennie noire » a créé des difficultés de tout genre : obstacles aux visites de supervision, rupture de stock récurrentes en médicaments et en consommable de laboratoire, manquement au contrôle des laboratoires de microscopie [51], [58].

C'est ainsi que durant la période 1991-1999, l'incidence des cas de tuberculose déclarés (toutes formes confondues) est passée de 44 cas à 56 cas sur 100 000 habitants. Les tuberculoses à microscopie négatives et les tuberculoses extra-pulmonaires (TEP) non prouvées ont largement augmenté [51].

A partir de l'an 2000, la relance du programme de lutte contre la tuberculose a permis de stabiliser l'incidence des nouveaux cas à travers une diminution des cas de tuberculoses pulmonaires contagieuses [58]. Au cours des années suivantes : des organisations régionales ont diffusé un plan de relance du programme et lancé une recherche sur « l'approche pratique de la santé respiratoire », nouvelle stratégie proposée par l'OMS pour intensifier la détection des cas de tuberculose qui consiste principalement à améliorer la qualité du diagnostic au niveau des structures de soins primaires [51].

Entre 2006-2015 l'Algérie a soutenu la mise en œuvre de la nouvelle stratégie OMS « Halte à la tuberculose » [51].

Les données de l'INSP, indiquent que les taux d'incidence des TP à microscopie positive ont évolué de 26,7 cas / 100 000 habitants en 2000 à 23,8 cas /100 000 habitants en 2010 ; atteignant les 16,7 cas / 100 000 habitants en 2018 [58].

Il convient de noter que **depuis 2001- 2002**, nous avons connu un changement épidémiologique caractérisé par une ébauche de l'inversion de la courbe d'évolution en faveur des TEP par rapport aux TP. L'incidence des TEP est passée de 26,8 cas / 100 000 habitants à 33,8 cas / 100 000 habitants respectivement en 2001 et en 2010 [51] et à 38 cas / 100 000 habitants en 2018 selon les données de l'INSP.

Le rapport annuel de l'Institut National de Santé Publique (INSP) a estimé que le taux d'incidence de la tuberculose (toutes formes) était de **54,7 cas / 100 000** habitants en **2018** soit 23 078 cas. Trente virgule cinq pourcent (7 053 cas) étaient des tuberculoses pulmonaires et 69,4 % (16 025 cas) des tuberculoses extra pulmonaires.

Selon l'OMS, le taux d'incidence globale de la TB (toutes formes) en Algérie pour l'année 2018 comptait 69 nouveaux cas (53 – 88)/ 100 000 habitants [8].

Il convient de rappeler qu'il n'existe pas de consensus international reconnu pour classer les pays en fonction notamment, des niveaux des taux d'incidence de tuberculose. Pour cette catégorisation, les seuils utilisés varient selon les sources.

Le guide des directives actualisées de l'OMS pour la gestion des infections tuberculeuses latentes a défini les pays à faible incidence de TB comme ceux ayant moins de 100 cas pour 100 000 habitants ; les pays à forte incidence ont été assimilés à ceux ayant des taux ≥ 100 pour 100 000 habitants [59].

En revanche, d'après la note de résumé de l'OMS de 2018 portant sur la vaccination BCG, les pays à forte incidence de tuberculoses (toutes formes) ont été définis comme ceux ayant un taux de notification > 40 cas pour 100 000 habitants par an [60]. Sur la base de ce positionnement, l'OMS a recommandé ainsi la vaccination BCG dans tous les pays à forte incidence de tuberculose [60].

2.4 La tuberculose au niveau de la Wilaya de Blida

Blida, Wilaya faisant partie des régions Nord et centre du pays, est une région limitrophe de la capitale située à 50 km d'Alger.

L'évolution de la TB (toute forme) est passée de 108,5 cas / 100 000 habitants en 2008 à 98 cas / 100 000 habitants en 2018.

Selon les données de la Direction régionale de la santé, l'incidence des **TP M+** dans la région est passée de 37,9 cas / 100 000 habitants en 2008 à **15,5 cas** pour 100 000 habitants en 2018 et le nombre de TEP est passé de 64,4 cas / 100 000 en 2008 à 78 cas / 100 000 en 2018.

Les statistiques de 2018 confirment que la Wilaya fait partie des régions les plus touchées par la maladie. En outre, il convient de signaler que l'évolution épidémiologique propre à la région de Blida est globalement similaire à celle des autres Wilayas du pays.

La répartition des tuberculoses pulmonaires, selon l'âge a révélé une majorité de cas dans le groupe d'âge 15- 44 ans ; témoignant que la tuberculose continue à affecter les adultes jeunes qui sont économiquement productifs.

3. Chapitre 3 : Facteurs de risque de la tuberculose

Le concept relatif au fardeau de l'ITL qui relate que le un tiers de la population mondiale est affectée date en réalité de près de 20 ans ; une réévaluation récente de cette charge mondiale, réalisée en 2014 a permis de reconsidérer ce taux à 24 % (soit l'équivalent de 1,7 milliard de personnes) malgré les limites méthodologiques liées à l'hétérogénéité des données. A noter que l'Asie du Sud-Est, l'Afrique et la région du Pacifique occidental comptent environ 80% des personnes atteintes [61].

Il convient de signaler que seuls 5 à 15% des personnes infectées développeront une tuberculose active au cours de leur vie [62] ; néanmoins, ce risque s'avère nettement plus élevé pour celles qui ont un système immunitaire déficient tels, les personnes atteintes du VIH, de diabète ou en état de malnutrition [63].

En effet, le développement de la tuberculose est un processus à deux étapes, au cours duquel une personne sensible exposée à un cas infectieux est d'abord infectée puis peut éventuellement progresser vers la maladie, en fonction de divers facteurs (Figure 8) [64].

Sommairement, les personnes connues pour être à haut risque de tuberculose peuvent être classées en deux groupes :

- Les personnes récemment infectées par le bacille.
- Et les personnes dont le système immunitaire est affaibli par une quelconque affection [1].

En tenant compte des Risques Relatifs (RR) liés à la tuberculose active, les facteurs de risque de la maladie peuvent être classés en : **Facteurs de risque élevés, modérés ou faibles** [65].

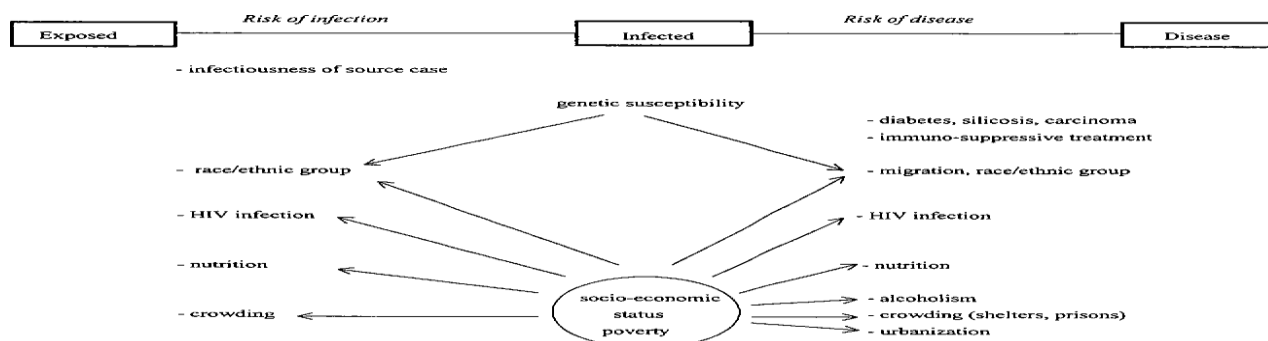


Figure 8 : Facteurs liés à l'hôte et facteurs environnementaux relatifs aux risques d' infection et de tuberculose active [64].

Les facteurs de risque de la tuberculose sont classés comme suit :

- *Facteurs exogènes ou facteurs liés au cas index*
- *Facteurs endogènes ou facteurs liés à l'individu*
- *Facteurs liés aux conditions socio-économiques, aux problèmes liés au système de santé et aux facteurs comportementaux*
- *Facteurs ethnique et génétique* [23].

Il importe toutefois de signaler qu'une proportion importante de patients tuberculeux ne présente aucun des principaux facteurs de risque identifiés à ce jour ; ceci nous interpelle simplement pour aller explorer plus profondément sur le sujet [11].

Par exemple, des études récentes ont rapporté une relation entre la flore intestinale et l'infection à *M. tuberculosis*. Il s'avère en effet, que le microbiote intestinal pourrait avoir un rôle dans la lutte contre l'infection à *M. tuberculosis* ; néanmoins, l'infection à *M. tuberculosis* se révèle aussi altérer le microbiote intestinal [11].

D'autre part, des modifications dans le microbiome pulmonaire ont également été observées chez les patients atteints de tuberculose et ceux ayant reçu une chimiothérapie antituberculeuse. Cependant, ce domaine de connaissances nécessite véritablement des recherches supplémentaires [11].

3.1 Facteurs exogènes ou facteurs liés au cas index

3.1.1 La charge bactérienne dans les expectorations et la proximité à un cas infectieux (sujets contacts étroits, travailleurs de la santé, prison)

Parmi ces facteurs figurent la charge bactérienne dans les expectorations et la promiscuité à un cas infectieux.

En effet, la concentration bactérienne dans les expectorations du cas source s'est avéré fortement corrélée à la contagiosité du patient tuberculeux [23]. D'un autre côté, l'intensité de l'exposition à un cas source frottis positif constitue également un facteur de risque de la maladie [66].

- **3.1.1.1 Les sujets contacts étroits**

Les personnes les plus vulnérables à l'infection ou à la maladie tuberculeuse sont représentées par les contacts étroits des tuberculeux pulmonaire. Les contacts familiaux et le personnel de la santé qui sont susceptibles d'être régulièrement en contact avec des personnes malades représentent la frange la plus exposée [23].

Une étude récente menée en Géorgie (pays situé sur la côte Est de la mer noire) par D. Baliashvili et *al.* [67] a confirmé cette donnée concernant les contacts étroits et a montré que la prévalence des ITL et de la tuberculose maladie était particulièrement élevée chez cette catégorie de personnes. Les prévalences respectives de l'ITL et de la TB active étaient de 34% et 3,3%.

A noter que les expositions multiples (à plusieurs contacts infectieux) augmentent véritablement la probabilité de progresser vers la maladie [68]. A cet effet, les recherches de Robyn S. Lee et *al.* [69] au Canada, portant sur l'étude des contacts infectés qui ont évolué vers la tuberculose ont retrouvé un Odds Ratio ajusté lié à la TB active de 1,11 (IC 95%: 1,06-1,16) pour chaque exposition supplémentaire ; ceci correspond à un OR de 3,4 lorsque l'on compare le nombre médian des expositions totales des cas et des témoins.

Les avancées scientifiques ont néanmoins permis d'élucider les éléments clés qui prédisent fortement la transmission de la tuberculose dans les ménages. Il s'avère que la mauvaise ventilation et le surpeuplement dans les maisons impactent significativement les occupants du fait qu'ils soient exposés à des concentrations élevées de particules infectieuses [36].

Le temps de contact réel avec ces particules infectieuses dépend de plusieurs paramètres à savoir : la durée de la ventilation de la pièce (nombre d'aération horaire), la dimension de la pièce, le nombre d'occupants et de leur durée de contact avec le ou les personnes malades. Pour minimiser l'exposition, il faudrait ainsi augmenter la ventilation, améliorer l'espace habitable ou réduire la densité d'occupation du foyer [36].

Il est clair que la dose bacillaire inhalée est directement liée à la durée de l'exposition avec le ou les cas sources [36].

Une méta-analyse de Gregory J. Fox et *al.*[32] analysant la prévalence de la tuberculose (toutes formes) parmi l'ensemble des sujets contacts (étroits et occasionnels) des patients tuberculeux, dans les pays à revenu faible et intermédiaire a révélé une proportion de 3,1% (IC à 95% 2,2-4,4%) ; quant à la tuberculose prouvée microbiologiquement et à l'ITL, elles seraient estimées à 1,2% et 51,5% respectivement.

Dans les pays à haut revenu, la prévalence de la maladie a été estimée à 1,4% parmi les contacts; quant à l'ITL elle serait de 28,1% [32].

Il convient de noter que les nouveaux cas de tuberculose se manifestent essentiellement au cours de la première année suivant la date de contagion et ce risque demeurera ainsi élevé pendant au moins cinq ans [32].

Une étude analysant les facteurs contribuant à la transmission récente de la maladie a montré que l'exposition occasionnelle aux bacilles et la réactivation de la tuberculose latente influençaient grandement le maintien de cette affection. Cette étude a eu lieu en Chine entre 2009 et 2010 et a utilisé une méthode de génotypage pour arriver à ces conclusions [70].

Aux États-Unis, Bishai et ses collaborateurs ont pu démontrer que la TB se transmettait largement dans la communauté [23]. A noter que des résultats analogues ont été rapportés dans d'autres travaux qui ont été effectués dans des milieux à faible morbidité [23].

Afin de hiérarchiser la priorité du dépistage, les sujets contacts ont été classés en fonction de la durée cumulée de l'exposition. A titre indicatif, il a été suggéré de prendre en considération « *une durée de contact cumulée supérieure à 8 heures si le cas index est BAAR(+) et supérieure à 40 heures si le cas index est BAAR(-) et culture(+) dans les 3 mois précédant l'instauration du traitement* » [71].

Les contacts à « risque élevé » constituent clairement la priorité ; ils sont constitués par :

- Les contacts appartenant au premier cercle (incluent les personnes qui partagent une même habitation et ceux qui ne partagent pas un même toit mais qui demeurent proches). Cette proximité est définie par un partage sur une longue période de temps au quotidien avec le cas (voir définition supra.) dans un espace commun restreint (collègues, amis et proches);
- les contacts occasionnels appartenant à la catégorie des malades vulnérables ;
- et les contacts symptomatiques.

Le deuxième niveau de priorité concerne les contacts occasionnels. Ces derniers ne seront pris en compte qu'en seconde intention en fonction des résultats obtenus dans les actions engendrées à l'égard des contacts du premier cercle [71].

- **3.1.1.2 Les travailleurs de la santé**

La transmission de la tuberculose représente un réel souci dans le milieu de soin qui a été signalée au niveau des institutions médicales dans la majorité des pays, quelque soit le fardeau local de la maladie [72]. Néanmoins, ce n'est qu'à partir des années 1950 que la tuberculose a commencé à être considérée comme un risque professionnel au niveau des pays riches en ressources. Des mesures pour le contrôle des infections ont ainsi été prises depuis, pour réduire le risque de la transmission nosocomiale [72].

Le risque que des professionnels de la santé soient contaminés dans leur lieu de travail est un problème qui a longtemps été ignoré dans divers pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans ces pays et notamment pour ceux à revenu faible, les moyens mis en œuvre pour parer à la transmission de la tuberculose sont défaillants dans la plupart des hôpitaux [73].

Certains postes et certains lieux de travail ont été associés à un risque relativement élevé de contracter la maladie, à savoir : les médecins, paramédicaux, aides soignants, techniciens en radiologie et ambulanciers ; quant aux lieux d'exercice, il s'agit essentiellement des personnes exerçant au niveau des établissements de santé de pneumologie, services de médecine interne, laboratoires et les pavillons des urgences [73].

Des données plus récentes d'une méta-analyse de plusieurs pays (Kenya, Zimbabwe, Russie, Italie, Brésil, Inde, Vietnam, Rwanda, Chine et Afrique du sud) a montré que les risques encourus chez les travailleurs de la santé sont toujours d'actualité, en dépit du déclin de la maladie [74]. Ces données ont révélé que le risque de contracter une ITL était plus de deux fois supérieure à celui de la population témoin. En ce qui concerne la tuberculose pulmonaire, les taux d'incidence s'avèrent presque trois fois plus élevé, bien qu'une variabilité importante entre les études ait été rapportée [74].

D'autre part, une étude récente publiée en 2017, effectuée dans 80 hôpitaux de France évaluant l'incidence de la tuberculose parmi leur personnel de santé a montré que le risque ne différait vraisemblablement pas de celui de la population générale [75]. Bien que la France soit un pays faiblement endémique, ces résultats témoignent de la qualité des mesures prises à l'égard de la prévention de la tuberculose au niveau des hôpitaux et de leur efficacité exemplaire [75].

Sommairement, le risque de la transmission de la tuberculose parmi les professionnels de la santé varie en réalité en fonction de divers paramètres à savoir, la situation épidémiologique locale du pays, les mesures effectives prises pour lutter contre la maladie y compris, la spécialité médicale et l'établissement de santé qui déterminent le profil des malades accueillis [72].

- **3.1.1.3 Les Prisons**

Les prisons sont des lieux favorables bien établis à la propagation de la maladie [76].

L'incidence élevée de la tuberculose dans la population carcérale peut être liée au fait que de nombreux détenus présentent un risque élevé de développer la tuberculose, comme le fait de s'adonner à l'alcool, la toxicomanie, le sans-abrisme, les maladies mentales, les prisonniers immigrants originaires de pays où la TB est hautement endémique [77].

D'autre part, il convient de signaler que les normes d'incarcération dans les prisons sont en général fondées sur l'aspect criminel plutôt que sur une préoccupation en matière de santé publique ; ce qui peut servir la transmission. La promiscuité dans les cellules, le diagnostic tardif et les traitements inadaptés des cas sont également connus pour soutenir la transmission de l'agent bactérien [77].

Iacopo Baussano et *al.* [77] ont estimé à travers une analyse de la littérature disponible entre 1980 et 2010 que les prisons des pays à revenu élevé comptaient une incidence moyenne de la tuberculose de 237,6 pour 100 000 habitants/an, alors qu'au niveau des pays à revenu faible et intermédiaire, l'incidence était de 1 942,8 pour 100 000 habitants/an.

La proportion médiane de la tuberculose imputable aux prisons a été évaluée à 8,5% (IQR: 1.9%–17.9%) dans les pays à revenu élevé et à 6,3% (IQR: 2.7%–17.2%) dans les pays à revenus faibles à moyens [77].

Bien que, la tuberculose en milieu carcéral puisse constituer une part importante de la charge globale de la maladie dans certains pays, ces données ne sont pas toujours partagées avec les ministères de la santé. En conséquence, les statistiques d'incidence utilisées au niveau des rapports internationaux peuvent être tout bonnement faussées. En revanche, si ces données sur les prisons sont incorporées à celles de la population générale comme réalisés dans certains pays, le rapport des densités d'incidence serait sous-estimé dans le milieu carcéral [77].

3.2 Facteurs endogènes (liés à l'individu)

3.2.1 Facteurs liés au sexe et à l'âge

- **3.2.1.1 Le sexe masculin**

En théorie, la présence d'agents pathogènes dans l'air devrait présenter un risque de contamination similaire pour tout le monde. Néanmoins, une importante différence se rapportant à l'épidémiologie de la tuberculose a véritablement été constatée entre hommes et femmes; cela a d'ailleurs été rapporté même au niveau des données historiques de Grande-Bretagne [78].

Ainsi, le fardeau le plus lourd concerne la population masculine adulte, avec un ratio hommes/femmes fluctuant entre 1,3 dans la région OMS Méditerranée orientale à 2,0 en Europe et dans la région du pacifique occidental [4].

Cette plus grande vulnérabilité des hommes, identifiée par les différences des taux de notifications pourrait être attribuée au moins en partie, aux différences biologiques existantes entre les deux sexes [79].

Shepherd Nhamoyebonde et *al.*[80] ont souligné les effets subtils des hormones sexuelles sur la régulation de la réponse immunitaire qui pourraient avoir une portée dans cette situation. D'une manière générale, les femmes seraient plus susceptibles d'exprimer des réponses immunitaires robustes face aux défis antigéniques comparativement aux hommes. Cette théorie a été soulignée du fait que cette différence de notification des cas selon le sexe n'est pas observée avant la puberté.

D'autre part, certaines études, ont relevé que les femmes avaient en général moins de toux et d'expectorations ou de bascilloscopies positives à l'examen direct par rapport aux hommes [81].

Les addictions et le cadre de travail des hommes peuvent à ce même titre, jouer également un rôle notable dans la contraction de la maladie. Par exemple, fumer, consommer de l'alcool ou le fait d'être plus potentiellement exposé à la silice et développer une silicose sont autant de facteurs qui peuvent influencer [80]. D'un autre côté, les prisons ont largement été reconnues pour être des lieux où l'on peut contracter la maladie. La communauté carcérale étant principalement constituée d'hommes ; ces derniers, forment ainsi l'essentiel de la population sujette à la tuberculose [78].

Une étude analysant les éléments affectant le risque de la maladie en fonction de l'âge et du sexe dans la population portugaise a révélé que la prévalence particulièrement élevée de la TB chez les hommes était simplement en rapport avec les facteurs de risque de la maladie propres aux hommes à savoir : la silicose, l'abus d'alcool, le VIH, les antécédents d'incarcération, le tabagisme, la toxicomanie, le cancer du poumon et la BPCO [82].

Une grande partie des travaux effectués tant chez l'homme que chez l'animal ont permis d'identifier un rapport entre les variantes génétiques de l'hôte et la susceptibilité à l'infection en fonction du sexe pour des maladies infectieuses autre que la tuberculose [79].

Toutefois, à l'heure actuelle de nos connaissances, les mécanismes biologiques liés au sexe demeurent limités pour pouvoir expliquer une telle différence dans les taux de notification entre hommes et femmes dans la tuberculose [78].

- **3.2.1.2 L'âge**

- 3.2.1.2.1 Sujets jeunes**

Après avoir contracté une infection, la plupart des enfants ont tendance à développer la maladie au cours des 12 mois suivants. Ainsi, passé le délai d'un an, les enfants infectés seront moins enclins à évoluer vers la maladie [31]. En effet, le jeune âge s'avère jouer un rôle très important en tant que facteur favorisant de la progression vers la maladie dans les suites d'une infection [31].

Ainsi, après une primo-infection, le risque de développer la maladie s'avère extrême chez les nourrissons et les enfants moins de 4 ans, il s'en suit une baisse progressive du risque entre l'âge de 5 et 10 ans. Puis ce risque ré-augmente rapidement à partir de l'âge de 15 et 19 ans (adolescence) et l'âge de 20 à 30 ans [83].

Les nourrissons infectés âgés de moins d'une année présentent en réalité un risque de 50% d'évoluer vers la maladie. Ce risque est estimé entre 20% et 30% chez les enfants âgés de 1 à 2 ans, à 5% chez les enfants entre 3 et 5 ans et à 2 % pour ceux âgés entre 5 et 10 ans. Les enfants plus âgés auront en revanche, un risque estimé à 5% , comparable à celui d'un adulte [31].

Les enquêtes réalisées dans des milieux de faible endémicité ont effectivement montré que les jeunes enfants étaient beaucoup plus vulnérables, mais cela pourrait également signifier une exposition importante [31].

La réponse immunitaire à médiation cellulaire des jeunes enfants encore non totalement mature, ne peut pas relever efficacement les défis antigéniques. La pleine maturation immunitaire se produit vraisemblablement vers l'âge de 2 ans ; ceci suggère simplement que la vaccination réalisée durant la période néonatale n'est peut-être pas le premier choix circonstanciel à effectuer chez l'enfant [83].

D'un autre côté, chez les personnes âgées, le système immunitaire a plutôt tendance à vieillir ; il évolue au fil du temps vers un dysfonctionnement au niveau des fonctions immunitaires humorale et cellulaire. En effet, il a été démontré que les lymphocytes T CD4 des souris développaient avec le temps une sensibilité réduite aux antigènes [83]. Il s'ensuit que l'incidence de la tuberculose varie distinctement avec l'âge [83].

3.2.1.2.2 Les sujets âgés

Dans les pays développés, les personnes âgées sont amplement reconnues pour être sujettes à développer la maladie. En revanche, les pays en développement demeurent peu préoccupés par cette communauté âgée qui compte des taux peu élevés de tuberculose [84].

En effet, le risque de contracter une infection tuberculeuse est notable chez cette catégorie de la population, qu'elles soient hommes ou femmes et dans toutes les races. Ceci peut-être dû à des facteurs, tels l'état immunitaire et nutritionnel altérés, la présence fréquente de comorbidités et une éventuelle prédisposition ethnique ; des conditions socioéconomiques médiocres tels la pauvreté ainsi que les difficultés d'accès aux soins sont également possibles [85].

Il convient ainsi de signaler que ces personnes constituent une réserve importante pour les infections tuberculeuses [86].

Chez le sujet âgé, le vieillissement immunitaire comporte un déclin graduel des défenses tant cellulaires qu'humorales, favorisant ainsi la vulnérabilité aux infections, y compris à la tuberculose [87]. Ainsi, près de 90% des tuberculoses du sujet âgé surviennent suite à une réactivation d'une ITL [85]. Il n'en demeure pas moins que la tuberculose du sujet âgé n'est pas uniquement associée à la réactivation de l'infection latente [87].

Les médecins doivent être informés que les signes cliniques typiques de la maladie, comme la fièvre, les sueurs nocturnes ou les hémoptysies peuvent être absents chez cette catégorie de la population [85].

En effet, ces patients ont souvent tendance à présenter des expressions cliniques quelque peu déroutantes ; tels une baisse de la mobilité, une anorexie, un amaigrissement ou une fébricule. Bien que plusieurs études aient tenté de déceler les disparités existantes entre les patients tuberculeux jeunes et âgés, les résultats sont restés mitigés [85].

Une méta-analyse réalisée dans ce sens, n'a montré aucune différence dans la prévalence de la toux, des crachats, l'amaigrissement, l'asthénie, le siège des lésions aux lobes supérieurs des poumons, les positivités des frottis d'expectorations et le degré de l'anémie. Toutefois, la fièvre, l'hémoptysie, les sueurs, la présence de cavernes à la radiographie thoracique ont été moins fréquemment observées chez la population âgée. Il est à noter que les taux sériques d'albumine et les globules blancs étaient également plus faibles [85].

3.2.2 L'infection VIH

Les sujets infectés par le VIH courent un risque 20 à 37 fois plus élevé de réactivation de la tuberculose qu'un groupe contrôle non infecté par le virus ; témoignant clairement sur le risque majeur de progression de l'infection [88].

En 2008, près de 1,4 million de patients tuberculeux ont été testés à travers le monde pour le VIH où 81 pays ont participé à cette campagne de dépistage. Les résultats ont montré que près d'un tiers des sujets infectés par le VIH présentaient concomitamment une ITL. Ces taux de co-infection ont largement varié selon les pays, allant de 14 % dans la zone européenne à 46 % pour les pays de l'Asie du sud-Est [88].

En 2018, 8,6 % des 10 millions de nouveaux cas de tuberculose survenues dans le monde ont été attribués aux personnes infectées par le VIH [4].

Il est bien connu que le VIH engendre une altération progressive de l'immunité par la destruction des lymphocytes T expliquant la sensibilité accrue des personnes infectées par ce virus à la tuberculose. Il convient de noter que le VIH affecte également d'autres cellules comme les macrophages ainsi que la production des cytokines ; ceci va ainsi à l'encontre des capacités de l'hôte à contrôler l'infection tuberculeuse latente [89]. A cet effet, les taux importants de tuberculose actives dans cette population sont simplement en rapport avec les taux considérables de réactivation des ITL ainsi qu'à la grande sensibilité aux infections, qu'elles soient primaires ou de réinfection [90].

Il convient de signaler que les tuberculoses propres aux sujets VIH+ ne sont pas plus contagieuses que celles des patients VIH négatifs [91].

Chez les patients tuberculeux VIH positifs, on a pu noter que la sensibilité de la microscopie des frottis d'expectoration était hautement altérée, d'où les faibles taux de résultats positifs à l'examen direct [92], [93]. Ces données, associées aux faibles taux de cavitations, connues chez les sujets VIH+ ont tendance à expliquer la baisse de la transmissibilité du M.tuberculosis dans cette catégorie de la population [94].

Le VIH représente un facteur de risque notable dans l'émergence de la tuberculose, en particulier dans les pays où la morbidité tuberculeuse est élevée. Pour sa part, le M. tuberculosis, affecte également la réponse immunitaire de l'hôte à l'encontre du VIH de manière négative ; ce qui précipite l'évolution du stade de l'infection par le VIH au stade sida [90].

Bien que les patients co-infectés par la tuberculose et le VIH puissent présenter des symptômes typiques de la tuberculose (tels la fièvre, toux productive, hémoptysie, sueurs nocturnes, amaigrissement), la plupart d'entre eux sont pauci-symptomatiques ou présentent des symptômes plutôt atypiques. A noter qu'un petit pourcentage de sujets, puisse être entièrement asymptomatique [95].

En outre, de nombreux patients co-infectés (essentiellement ceux présentant un faible taux de CD4+ et une infection à VIH avancée) présentent des radiographies du thorax atypiques. En effet, moins de cavernes pulmonaires sont rapportées par rapport aux sujets VIH négatifs. Des radiographies thoraciques normales peuvent aussi être rencontrées chez près de 22% des patients [95].

Ainsi, en accord avec cette faible fréquence de la tuberculose cavitaire chez les sujets VIH +, ces patients seront plus susceptibles d'avoir des résultats de bascilloscopies négatives par rapport aux individus VIH négatifs [95].

C'est pour ces raisons qu'il est difficile de diagnostiquer une tuberculose active chez les personnes vivant avec le VIH [88]. La culture mycobactérienne, bien que lente, est actuellement considérée comme la méthode recommandée pour diagnostiquer la TB chez les patients infectés par le VIH [88].

Malgré les avancées thérapeutiques avec l'accès aux antirétroviraux, la tuberculose reste la cause la plus courante des décès associés au sida dans le monde [96].

La chimio-prophylaxie par l'isoniazide constitue l'une des mesures, parmi les plus importantes pour réduire la morbidité et la mortalité, même au sein des populations qui disposent d'un nombre élevé de Lymphocytes CD4 [97], [98].

Depuis l'année 2011, l'OMS recommande que toute les personne affectées par le VIH puisse subir un dépistage de la tuberculose ; quatre symptômes (à savoir, la toux, l'amaigrissement, la fièvre et les sueurs nocturnes) sont recherchés afin d'écarter une tuberculose active avant de débiter une chimio-prophylaxie à l'isoniazide. Ainsi, les praticiens doivent rester vigilants devant la présence de symptômes tels, la fièvre, toux, sueurs nocturnes ou un amaigrissement [99].

L'infection au VIH est une maladie rare en Algérie. En effet, la prévalence de la maladie dans la population générale a toujours été faible, estimée à 0,1 % depuis 1990, date du début de la déclaration obligatoire du VIH [100].

Une étude prospective menée entre 2002 et 2003 pour enquêter sur la séropositivité au VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire a confirmé ce fait. Seuls 6 des 3402 patients atteints de tuberculose pulmonaire étaient séropositifs, ce qui signifie que la prévalence du VIH dans cette catégorie de patients était de 0,18% [51]. Le faible taux de co-infection VIH- tuberculose en Algérie suggère simplement que l'épidémie du VIH n'a pas réellement d'impact sur la tuberculose [51].

Dans les pays à faible endémie, l'OMS ne recommande pas de dépister systématiquement le VIH chez les patients tuberculeux. Toutefois, cela ne dispense pas les pays de mener des enquêtes périodiques [101].

3.2.3 La transplantation

Les greffés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques sont des personnes affaiblies sur le plan immunitaire. Elles constituent ainsi une population plus enclins à développer la tuberculose comparativement aux personnes immunocompétentes [102].

Plus précisément, c'est en raison de l'immunosuppression qui est instaurée à vie que les transplantés d'organe sont considérés comme à haut risque d'infections opportunistes [103]. A cet effet, le M. tuberculosis représente l'un des plus importants agent opportuniste chez ces patients [104].

En établissant une comparaison avec la population générale, il s'avère que le risque de développer une TB est 10 à 40 fois plus élevé chez les personnes greffées en cellules souches hématopoïétiques et 20 à 74 fois plus important chez les greffés d'organes solides [104].

Les facteurs de risque de la TB, particulièrement parmi les personnes transplantées d'organes solides sont corrélés à : l'existence d'un contact préalable avec l'agent pathogène de la tuberculose (détecté par un test cutané tuberculinique positif ou par l'existence de lésions pulmonaires séquellaires de TB sur les radiographies du thorax avant la transplantation) et au degré de l'immunodépression [104].

Communément, la tuberculose qui se développe dans ce cadre survient après la réactivation d'une infection latente chez des sujets qui ont préalablement été exposés au bacille. Un autre mécanisme de transmission à travers l'organe transplanté est envisageable mais demeure moins probable [105].

Des cas de tuberculoses ont en effet été signalés parmi des patients transplantés du rein ou du poumon avec des greffons provenant d'un même cadavre. De même, des cas de transmissions suites à des greffes de rein et de foie à partir de donneurs vivants ont également été rapportés. La contamination en milieu hospitalier est un autre mode de transmission avéré ; cette dernière, demeure toutefois inhabituelle et se produit presque exclusivement chez les enfants [105].

Ces différents modes de contamination nous incitent à réaliser un dépistage ciblé aussi bien chez le receveur que chez le donneur avant la greffe [102].

Chez les transplantés, diagnostiquer et traiter une tuberculose active s'avère chose difficile car :

- Diverses maladies qu'elles soient pulmonaires ou non, peuvent avoir des symptômes communs avec la tuberculose ;
- Les médicaments antituberculeux sont souvent sources d'effets secondaires ;
- Se pose également le problème des interactions médicamenteuses avec les thérapeutiques immunosuppressives [102].

L'incidence et le risque de tuberculose chez les transplantés sont intimement liés à la fréquence de la maladie, tant dans la population des receveurs que chez les donneurs [102].

Bien que la tuberculose puisse affecter n'importe quel patient transplanté, il convient de signaler que ce sont les receveurs de greffes pulmonaires qui ont les taux de tuberculose les plus élevés, comparativement aux greffés des autres organes. Néanmoins, cela ne devrait pas surprendre car le poumon représente fondamentalement l'organe du premier contact du M. tuberculosis [102].

La prévalence de la TB chez les transplantés, au niveau des régions à forte endémie tuberculeuse peut atteindre un taux de 15,2 % ; elle est toutefois beaucoup moins courante dans les régions à faible charge en morbidité et se situe entre 0,5 et 6,4%. Il convient de noter que la majorité des cas de tuberculose se révèle habituellement rapidement, au cours des six premiers mois après la transplantation, à l'exception des patients transplantés rénaux, chez qui la maladie se manifeste en général plus tardivement [102].

3.2.4 La pathologie maligne

Le cancer est un facteur de risque bien connu de tuberculose depuis les années 1970. Tous les types de cancer sont concernés mais le sont à des degrés différents [106].

Une méta-analyse récente menée par Cheng MP *et al.* en 2017 [106], portant sur 6 études américaines, a montré que les taux les plus élevés de tuberculose active étaient observés parmi les patients atteints de cancer hématologique, suivis par les néoplasies de la tête et du cou, des cancers pulmonaires et des cancers du sein. Aux États-Unis, les personnes souffrant d'un cancer hématologique (telles les leucémies et les lymphomes), d'un cancer pulmonaire ou d'un cancer de la tête et du cou présentent 9 fois plus de tuberculose active que les personnes sans cancer.

Cette susceptibilité accrue est sans doute liée à l'immunosuppression intrinsèque induite par le cancer, aux effets de la chimiothérapie ou à d'autres facteurs tels la vulnérabilité propre à l'hôte [106].

L'American Thoracic Society (ATS) et les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) des États-Unis considèrent pertinemment les personnes atteintes de cancers hématologiques et de certaines tumeurs malignes (tels les cancers du poumon ou les cancers cérébraux) comme une population à haut risque de réactivation de la tuberculose [107].

La méta-analyse de Dobler CC *et al.* [107] a permis entre-autres d'évaluer le risque relatif de la tuberculose dans les hémopathies malignes et les cancers solides.

Ainsi, comparé à la population générale, la plupart des cancers solides constitue un risque patent, deux fois plus élevé pour le développement de la TB. Cette augmentation notoire du risque a principalement été notée dans le cancer de l'estomac, du sein et du côlon, mais n'a pas été observé dans le cancer du foie. D'autre part, ce risque est multiplié par six dans le cancer du poumon.

Dans les cancers hématologiques l'évaluation du risque n'était que modérément plus élevée comparé à celui noté dans les cancers solides de l'adulte [107].

3.2.5 Les co-morbidités

- **3.2.5.1 Insuffisance rénale chronique**

Plus de 2,6 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'une insuffisance rénale terminale sous Thérapie de Remplacement Rénal (TRR), dont plus de 80% dépendent de pays à revenu élevé [108]. La maladie rénale chronique (MRC), dans sa forme la plus grave, peut évoluer vers une maladie rénale terminale où il devient nécessaire de recourir à la TRR basée sur la dialyse ou la greffe rénale [108].

C'est en 1974 qu'apparurent les premières publications décrivant un lien entre la tuberculose et l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés ; depuis, un grand nombre de publications ont consolidé cette donnée. En effet, les études de cohortes effectuées en milieu hospitalier et les registres des différentes contrées ont tous montré que la dialyse était corrélée à un risque élevé de tuberculose [108]. Cette association établie serait très probablement en rapport avec l'immunodépression qui caractérise la population dialysée [108].

L'estimation de la prévalence de la maladie rénale chronique au niveau mondial se situe aux alentours des 8 et 16% et semble même avoir progressé durant ces dernières années. Entre 1990 et 2010, elle est passée de la 27ème à la 18ème place dans le classement des causes de décès dans le monde [108].

Néanmoins, il serait utile de signaler que les évaluations qui ont été faites peuvent ne pas refléter de façon fiable la véritable charge mondiale de la MRC car les définitions utilisées varient et les données épidémiologiques sont limitées ; notamment, dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. En effet, bon nombre de ces pays ne disposent pas de registres et ne déclarent pas le nombre des insuffisants rénaux chroniques au stade terminal ; ce qui rend difficile l'estimation précise de la prévalence de la maladie [108].

Une publication récente de 2018 d'Abd El hafeez S et *al.*[109], a permis néanmoins d'avoir un aperçu de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) au niveau du continent africain (mais selon des critères diagnostic différents selon les études) comme le montre la **figure 9**.

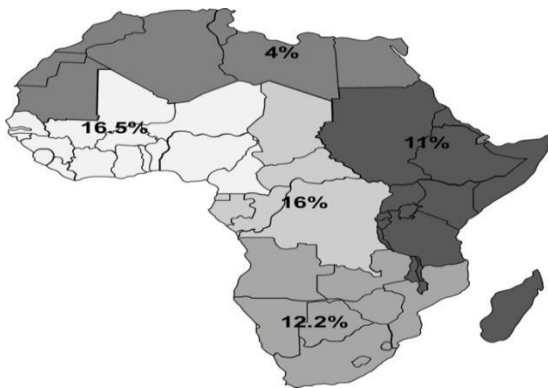


Figure 9 : Prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans la population générale au niveau des différentes régions d'Afrique [109].

Les estimations présentées sont à considérer avec prudence, car elles ne peuvent être qu'approximative compte tenu de l'hétérogénéité des méthodes d'analyse des bilans sanguins et urinaires (créatininémie et albuminurie) [109].

Une autre méta-analyse récente réalisée par Kaze AD et *al.* [110] a également étudié le fardeau de l'insuffisance rénale au niveau du continent africain. Vingt deux (22) des 54 pays africains étaient représentés dans l'étude, dont le Maroc et l'Égypte, mais pas l'Algérie. L'IRC a été examinée par région et la prévalence de la maladie en Afrique du Nord a été évaluée à 6,1 %.

L'origine de l'immunosuppression liée à la maladie rénale chronique semble être multifactorielle. En effet, diverses perturbations sont associées à la MRC dont l'inflammation, le stress oxydatif, la malnutrition et le déficit en 25-hydroxy-vitamine D. De même, diverses dysfonctionnements au niveau des cellules immunitaires existent ; rapportées principalement avec les cellules B et T, les monocytes, les neutrophiles, et les cellules NK (Natural Killer) [108].

Les perturbations rencontrées au niveau de l'immunité débutent dès le stade 3 (définie comme un débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 ml / min par 1,73 m²) et deviennent plus prononcées dans les stades ultimes de la classification de la gravité de l'insuffisance rénale. En conséquence, un cumul d'impuretés se produit in fine [108]. Les malades souffrant d'insuffisance rénale chronique représentent ainsi une population à haut risque de tuberculose qu'elle soit pulmonaire ou extra pulmonaire [111].

Le risque de tuberculose chez les patients IRC dialysés

Un risque élevé de tuberculose a été signalé chez les patients dialysés (hémodialyse et dialyse péritonéale) dans plusieurs cohortes hospitalières ainsi que dans des études régionales effectuées sur des registres [108]. Des enquêtes épidémiologiques de haute qualité estiment que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont 3 à 25 fois plus susceptibles de développer une tuberculose [108].

Chez cette catégorie de patients, il convient de noter que la tuberculose extra-pulmonaire est dominante. En effet, cette forme de tuberculose a été signalée dans diverses études dans 60 à 80 % des cas, seules ou associées à la forme pulmonaire [112].

Le risque de tuberculose chez les personnes atteintes de néphropathie chronique ne nécessitant pas une dialyse

La physiopathologie de la maladie rénale chronique pourrait laisser évoquer que cette affection présente même à des stades précoces pourrait aussi représenter un facteur de risque de la tuberculose, en rapport avec une déficience immunitaire associée. Toutefois, à notre connaissance, ce n'est qu'à partir de 2016 que des travaux ont commencé à étudier le risque de la tuberculose lié à la néphropathie chronique ne nécessitant pas d'épuration extra-rénale [108].

Selon une étude de cohorte menée à bien par Fried et collaborateurs, il a été constaté qu'à mesure que le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminuait, le nombre de décès en rapport avec des maladies infectieuses augmentait progressivement. Le taux de mortalité le plus élevé avait été noté lorsque le DFG était $< 60,2$ ml / min pour 1,73 m. Cependant, il est apparu que la mortalité spécifiquement liée à la tuberculose n'avait pas été signalée dans cette étude ; il serait ainsi difficile d'extrapoler ces résultats au risque lié à la tuberculose [108].

La TB active peut être la conséquence de la progression rapide d'une infection suite à une exposition récente à l'agent pathogène de la TB ou de la réactivation d'une ITL suite à une exposition à distance (qui a souvent eu lieu des années avant la manifestation de la maladie) Ce risque de progression vers la maladie varie d'autre part, vraisemblablement en fonction du stade de l'insuffisance rénale (**figure 10**) [108].

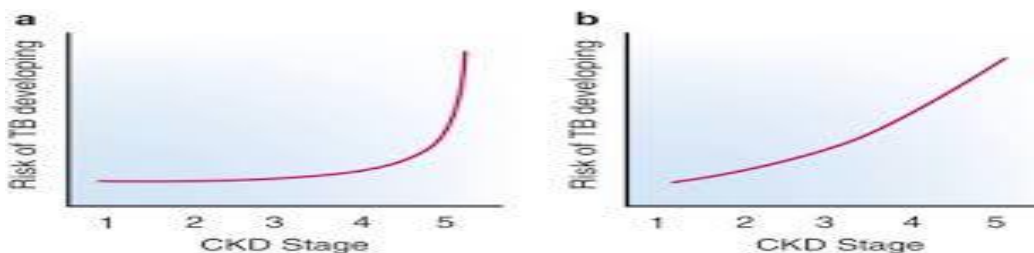


Figure 10 : Relation entre l'IRC (selon le stade) et le risque de développement de la tuberculose [108]

(a) La fonction immunitaire à médiation cellulaire est altérée dans l'IRC terminale et les patients deviennent sensibles aux complications infectieuses, telles que la tuberculose active.

(b) La dysfonction du système immunitaire liée à l'insuffisance rénale chronique suggère que même les stades précoces de la maladie pourraient constituer un risque de tuberculose.

CKD : maladie rénale chronique; TB : tuberculose [108].

Les patients dialysés représentent toutefois, le groupe à plus haut risque pour développer une tuberculose [113]. Dans une étude de cohorte effectuée en Australie, le Risque Relatif ajusté de la tuberculose chez les personnes dialysées était de 7,8 (IC 95 % 3,3 à 18,7) [113].

Il est important de souligner qu'en raison de la fréquence élevée des manifestations cliniques non spécifiques (telles l'asthénie et la dénutrition) dans l'hyper-uricémie des patients dialysés, le diagnostic de tuberculose pulmonaire peut souvent être retardé chez ces personnes [112]. En conséquence, cette catégorie de patients doit recevoir plus d'attention quant au risque possible de tuberculose pulmonaire, surtout s'il y a des signes généraux tels qu'une perte de poids ou de la fièvre [112].

- **3.2.5.2 Les maladies chroniques du foie**

Une prévalence élevée de tuberculose a été identifiée chez les patients atteints de cirrhose du foie [114], [115]. La susceptibilité de cette population vis-à-vis de la TB est liée à un dysfonctionnement de leur système immunitaire [114].

Une étude de cohorte réalisée au Danemark, pays reconnu pour être à faible charge en tuberculose a révélé que le taux d'incidence liée à cette affection était nettement plus élevé chez les patients atteints de cirrhose du foie par rapport à la population générale [116].

Dans les pays à forte morbidité telle que l'Inde, les données retrouvent de manière similaire, une haute prévalence de la TB parmi les patients atteints de cirrhose hépatique [117].

Sharma D et al.[114], dans une enquête menée au Népal entre 2011 et 2014, ont relaté que la tuberculose extra-pulmonaire pulmonaire était néanmoins, plus fréquente dans ce contexte que la tuberculose pulmonaire.

En général, ce genre de patients atteints de cirrhose, présentent divers degrés de dysfonctionnement au niveau de leur systèmes immunitaires inné et adaptatif [118].

La plupart des moyens de défense de l'hôte sont ainsi altérés ; plus précisément, il s'agit des capacités d'élimination du système réticulo-endothélial (appelé aussi système phagocytaire), de la fonction de présentation de l'antigène et de l'efficacité d'action des lymphocytes B. Des modifications notables au niveau des différentes sous populations de lymphocytes T ont également été signalées [118].

L'étude de Yi-Ting Lin et al.[115] publiée en 2014 a démontré que les cirrhoses secondaires à l'alcoolisme et à l'hépatite C étaient celles qui constituaient un risque significativement plus élevé de TB.

Une étude cas témoin réalisée entre 2008 et 2012 au Portugal, menée par Eloísa Silva et al.[119] et visant à identifier les déterminants de la tuberculose disséminée ou multifocale, a clairement mis en exergue les maladies hépatiques, au même titre que l'infection par le VIH en tant que principaux facteurs de risque.

- **3.2.5.3 La Broncho- Pneumopathie Chronique obstructive (BPCO)**

La tuberculose et la BPCO sont des affections qui partagent des facteurs de risque analogues ; il s'agit essentiellement du tabagisme, des mauvaises conditions socio-économiques et de l'altération des moyens de défense de l'hôte [120].

A cet effet, M. Inghammar et *al.*[120], dans une étude de cohorte basée sur une population en Suède, ont démontré l'existence d'un risque accru de tuberculose chez les patients atteints de BPCO. Ce risque a manifestement été estimé à être multiplié par trois (RR 3,0 ; IC à 95% : 2,4 à 4,0) comparativement aux sujets témoins issus de la population générale. Les auteurs soulignent toutefois, que la part des facteurs favorisants sous-jacents devrait être examinée dans d'autres travaux. Il s'agit principalement de prendre en considération le tabac, l'altération de la clairance muco-ciliaire et l'utilisation des corticostéroïdes dans cette population.

Dans une étude de cohorte Nationale de Lee et *al.*[121] réalisée à Taiwan, la BPCO s'est révélée être un facteur de risque indépendant de la tuberculose comparé à d'autres comorbidités, avec un rapport de risque estimé à 2,45 [2,20-2,76]. Toutefois, il s'avère que les patients qui ont présenté une tuberculose avaient manifestement consommé plus de corticostéroïdes oraux. Les CSI, n'ont par contre pas constitué un facteur de risque de tuberculose pulmonaire chez ces patients [121].

A noter que, les patients souffrant de BPCO sont plus susceptibles de manquer en nutriments ; ce qui engendre une réduction de la masse musculaire et des défenses immunitaires moins performantes. Ces paramètres constituent d'ailleurs des facteurs de risque clés de la tuberculose [122]. Il serait d'ailleurs intéressant de prendre en considération les compléments nutritionnels oraux dans cette affection [122].

Une récente étude de J.J. Yeh et *al.*[123] a retrouvé de surcroît que le risque lié à la tuberculose était significativement plus élevé dans une cohorte ACOS comparativement à une cohorte de contrôle sans ACOS. Ce risque a demeuré présent même en dehors de la thérapeutique inhalée adaptée à la maladie et quelque soit la co-morbidité associée.

- **3.2.5.4 Le Diabète**

Le diabète sucré (DS) est un facteur de risque connu de tuberculose [124]. De nombreuses études ont d'ailleurs signalé que ce risque de TB était deux à quatre fois plus élevé dans cette catégorie de la population [125].

On a pu constater également que ce sujet à été abordé dans plusieurs méta-analyses. Le diabète constitue effectivement, un risque indépendant d'infections, y compris de la tuberculose, en rapport avec sa capacité inhérente à altérer l'immunité des patients [126], [127].

Il est important de rappeler que la prévalence du diabète chez l'adulte augmente régulièrement dans le monde ; entre 1980 et 2014 les proportions ont pratiquement doublé allant de 4,7 % à 8,5 % [128]. La progression a été particulièrement manifeste dans les pays à revenu faible et intermédiaire [129], [130].

À l'échelle mondiale, la tuberculose attribuable au diabète a été estimée à 15% durant l'année 2013; ce qui équivaut à près d'un million de cas de TB liés au diabète chaque année [131]. Selon les prévisions mondiales de la Fédération internationale du diabète, le taux des personnes diabétiques atteindra les 55% d'ici 2035 ; la plus grande prévision de croissance étant attendue en Afrique (+ 109%). En conséquence, il est aisé de prévoir que le diabète puisse largement alimenter l'épidémie de la tuberculose [131].

Une revue systématique publiée en 2019 par McMurry HS et *al.* [132] s'étant intéressé à la prévalence du diabète sucré chez les patients tuberculeux au niveau des pays à revenu faible et intermédiaire a révélé des proportions variant entre 1,8 % et 45% ; néanmoins, la majorité des études ont rapporté des prévalences comprises entre 10% et 30%. En revanche, la prévalence de la tuberculose au sein de la population diabétique s'est vue attribuer une proportion située entre 0,1 % et 6 %, toujours est-il que la majorité des enquêtes ont signalé des valeurs inférieure à 2% [132].

Cette étude synthétisant plusieurs travaux nous montre l'intérêt à réaliser des campagnes de dépistage ciblées sur le couple TB- diabète. Il y a lieu de relever que l'utilisation de méthodes non standardisées pour diagnostiquer les deux affections dans l'étude a pu sous-estimer la co-prévalence tuberculose-diabète [132].

Il est intéressant de signaler les résultats d'une enquête récente réalisée en 2015 au Pérou qui a montré que près de 40 % des diabétiques n'étaient en réalité pas diagnostiquées ; il s'agissait ainsi de diabètes méconnus [133]. En effet, beaucoup de personnes touchées par le diabète demeurent méconnues, même au niveau des pays riches, pourtant dotés des meilleurs services de santé [134].

Une récente enquête de Lee PH et *al.* [135] qui a analysé la relation diabète-tuberculose dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible à intermédiaire (définie comme une incidence à moins de 100/100 000 habitants par an), a montré que le diabète représentait véritablement une énorme charge de morbidité. Les auteurs ont effectué une mise à jour concernant le risque relatif groupé où il à été estimé à 2,03 (IC à 95% 1,62-2,55) ; ce qui est toutefois, bien en dessous du RR de trois retrouvé dans les articles publiés précédemment.

D'autre part, une méta-analyse récente menée par Hayashi S et *al.* [136] a révélé l'existence de différences significatives entre les études concernant l'impact du diabète sur la TB. Cette hétérogénéité de la relation DS-TB s'explique essentiellement par les différences de qualité entre les études et est fonction de la charge locale de la tuberculose dans le pays. Néanmoins, une analyse groupée des études de haute qualité a dévoilé que les personnes atteintes de diabète sont 1,5 fois plus susceptibles d'avoir une TB active que les personnes sans diabète. L'augmentation du risque de la tuberculose a particulièrement été notée parmi les populations qui avaient un contrôle glycémique médiocre.

En effet, nombre d'études ont démontré que le risque de la TB augmentait avec la gravité du diabète [137]–[139].

Par ailleurs, même s'il est admis que le diabète de type 2 est plus courant, il est manifeste que le diabète de type 1 est celui qui constitue le plus grand risque pour la tuberculose [126]. En effet, les taux de tuberculose recensés chez les sujets atteints de diabète insulino-nécessitant sont bien plus élevés que ceux des patients qui n'ont pas besoin d'insuline [140].

À Taiwan, une étude de cohorte a révélé que l'incidence de la TB chez les diabétiques de type 1 était 4 fois supérieure à celle du groupe contrôle issu de la population générale [141].

Une seconde étude de cohorte réalisée toujours à Taiwan, évaluant le risque de la tuberculose, plus particulièrement chez les sujets diabétiques de type 2 a retrouvé que ces patients étaient 1,31 fois plus à risque de tuberculose (RRa= 1,31 ; IC à 95 % : 1,23-1,39) que les sujets témoins [142].

Ces résultats démontrent bien que les sujets affectés par le diabète de type 1 sont beaucoup plus à risque. Le diabète insulino-dépendant pourrait être ainsi conçu comme un indice de gravité car il représente habituellement un diabète plus sévère [136].

Les facteurs propres aux sujets diabétiques de type 1 qui peuvent influencer sur l'avènement de la tuberculose, correspondent essentiellement à l'insuffisance pondérale, le jeune âge et le mauvais contrôle glycémique [126]. Un contrôle glycémique médiocre a également été associé à un risque manifestement accru de TB par rapport aux sujets ayant un contrôle optimal. Aussi, il est à noter que ces situations de non maîtrise du diabète favorisent le développement de tuberculoses sévères et étendues [143], [144]. L'immunodéficience des patients incorrectement contrôlés constitue le facteur probant, le mieux caractérisé pour favoriser le développement de la maladie [145].

Hayashi S et al. [136], attestent que l'on pourrait restreindre la transmission de la tuberculose avec un meilleur contrôle glycémique chez les diabétiques. En effet, il n'a pas été décelé de différence significative dans le risque de la tuberculose entre les sujets diabétiques bien contrôlés (ayant des glycémies à jeun $\leq 1,30$ g/l) et ceux non diabétiques [138]. En revanche, le risque de développer la maladie se majore clairement lorsque la glycémie à jeun dépasse le seuil de 1,30 g/l [138].

Le contrôle de la glycémie chez les personnes diabétiques aiderait vraisemblablement à prévenir la tuberculose ; en effet, le risque de la maladie demeure similaire entre les diabétiques bien contrôlés et les sujets ne souffrant pas de diabète [138], [146].

Les études ont d'autre part bien démontré que les sujets tuberculeux présentaient d'avantage de diabètes et plus d'intolérances au glucose [126].

Le principal facteur associé à l'apparition de l'hyperglycémie dans la tuberculose est dû à la diminution de la fonction pancréatique, bien qu'une part de l'évènement soit liée au stress sévère rattaché à l'infection. Il a ainsi été prouvé que le dépistage glycémique effectué chez les patients tuberculeux avant l'instauration du traitement spécifique entraînait un sur-diagnostic du diabète [126]. En effet, une hyperglycémie liée à l'infection peut apparaître couramment durant la tuberculose et pourrait à tort faire penser au diabète. D'autre part, cette hyperglycémie aggrave souvent l'équilibre d'un diabète connu où il devient souvent nécessaire de recourir à l'insuline. Une fois le traitement antituberculeux terminé, l'ajustement des posologies doit être revu à nouveau [126].

La tuberculose n'engendre pas véritablement de diabète sucré bien qu'elle puisse révéler les personnes à risque futur de diabète [147]. En tout état de cause, on a pu constater que l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie qui accompagnent couramment le cours de la tuberculose disparaissent généralement avec le traitement de celle-ci [147].

Selon le guide dédié à la prise en charge du duo diabète –tuberculose de « l'Union 2019 » [147], il est préconisé que tous les patients diagnostiqués avec une glycémie élevée au moment d'initier le traitement spécifique contre la TB, puisse bénéficier d'un second test sanguin en fin de traitement. Cela permettra de s'assurer qu'il s'agit bien d'un diabète.

En effet, certains travaux stipulent que près de 50% des patients atteints de TB et présentant une hyperglycémie (au moment du diagnostic de la TB) retrouvent des valeurs glycémiques normales à l'issue du traitement contre la tuberculose [147].

Une évaluation de la charge du pays relative aux deux affections reste tout de même essentielle avant de décider d'entreprendre une politique de lutte contre ce duo tuberculose-diabète [148]. Il n'en demeure pas moins que la majorité des pays peuvent faire bénéficier leur patients tuberculeux d'un dépistage systématique du diabète [147].

Par ailleurs, en considérant la situation inverse, il convient de signaler que la tuberculose se voit moins fréquemment parmi les patients atteints de diabète dans l'ensemble [131]. Par conséquent, le dépistage de la tuberculose dans la population diabétique ne devrait être considéré que dans les pays à lourd fardeau de tuberculose [147].

C'est en effet, dans les pays à haute prévalence de tuberculose (≥ 100 cas / 100 000 habitants), que l'OMS recommande de réaliser le dépistage systématique de la TB auprès des sujets diabétiques [131].

En Algérie, le diabète prend de plus en plus d'ampleur et est devenu problématique; sa prévalence à été estimée selon l'OMS à 10,5% en 2016 [149]. Un taux de 14,4% a été révélé par ailleurs avec l'enquête Nationale STEPwise Algérie 2016-2017 parmi les sujets âgés entre 19 et 69 ans [150].

D'autre part, R.Malek et *al.* (2013) [151] ayant mené une campagne de dépistage du diabète à grande échelle, dans 18 wilayas de l'Est et Sud-Est Algérien a révélé une prévalence de 5,27 % (IC à 95 % : 5,12 -5,42) de diabète méconnu.

- **3.2.5.5 Les maladies systémiques**

Les patients atteints de maladies de système rhumatismales font partie des populations qui présentent une incidence élevée de tuberculose comparativement à celle de la population générale. De manière similaire, les patients atteints de lupus érythémateux disséminé expriment un risque de TB 5 voire 15 fois plus élevé [152].

Généralement, la maladie apparait précocement après le diagnostic de la maladie systémique témoignant de la simple réactivation d'une ITL le plus souvent [152].

Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune d'étiologie inconnue qui s'exprime par une production d'anticorps dirigés contre les noyaux cellulaires (anticorps anti-nucléaires) associée à divers manifestations cliniques. Les principales lésions anatomo-pathologiques observées sont l'inflammation, le dépôt de complexes immuns et la vascularite [153].

Les infections, les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale constituent les principales causes de décès chez ces patients [154].

L'incidence de la tuberculose s'accroît dans le LED, même si la majorité des infections associées à cette maladie sont en réalité dues à des bactéries Gram positives ou négatives. Cette charge élevée de tuberculose sur ce terrain est sommairement liée aux thérapies immunosuppressives et aux anomalies immunitaires propres à cette catégorie de patients. L'activité excessive et incontrôlée du système immunitaire des patients lupiques et les doses élevées de corticoïdes utilisées font de ces patients des hôtes immunodéprimés [154].

De manière générale, on peut concevoir que la grande fréquence des infections opportunistes observée chez les patients atteints de LED soit de ce fait liée à l'interaction de plusieurs facteurs, à savoir : une activité phagocytaire affaiblie, une altération de l'immunité cellulaire ainsi que les effets des divers traitements immunosuppresseurs utilisés [152], [155].

Les corticostéroïdes représentant la base du traitement de plusieurs maladies systémiques agissent à différents niveaux pour exercer leurs effets immunosuppresseurs [156], [157].

Au niveau de l'immunité acquise, leur effet inhibiteur se traduit par une réduction de la fonction des lymphocytes T pouvant même aller jusqu'à induire leur apoptose ; sachant qu'ils agissent principalement sur les sous-populations Th1 [158], [159]. D'autre part, il convient judicieusement de rappeler que la réponse immunitaire Th1 est nécessaire au maintien du M. tuberculosis à l'état latent [160].

De nombreuses études ont montré que les patients atteints de LED étaient vulnérables à la tuberculose, notamment dans les régions où la maladie infectieuse sévit à l'état endémique [154].

Une étude espagnole d'Erdozain JG et al. [161] menée entre 1994 et 2003 a confirmé l'incidence élevée de la TB dans le LED par rapport à la population générale. L'Espagne, pays faisant partie de l'Europe occidentale enregistrait à cette période, les taux d'incidence de TB parmi les plus élevés.

Par ailleurs, une étude menée à Hong Kong, région d'endémie tuberculeuse, visant à enquêter sur les rechutes de TB chez les patients atteints de LED nécessitant des doses journalières de prédnisone ≥ 15 mg, n'a montré aucun effet protecteur de la chimio-prophylaxie par l'INH dans ce cadre [162]. Ainsi, le risque de récurrence de la TB a clairement été établi chez les patients recevant de hautes doses de gluco-corticostéroïdes. Les auteurs ont également rapporté une proportion plus élevée d'infections tuberculeuses latentes chez les patients atteints de LED par rapport à la population générale [162].

Il est à noter que la TEP est plus communément rencontrée chez les patients atteints de LED comparativement à la TB pulmonaire [163], [164].

Une question de fond revient, à savoir : les personnes atteintes de LED, ont-elles un risque accru de tuberculose en rapport avec les propriétés du lupus ou avec les agents immunosuppresseurs utilisés? Certaines anciennes études ont montré qu'il s'agissait de la prédnisone à forte dose qui était en cause. D'autres travaux ont suggéré par contre que le risque était essentiellement lié aux caractéristiques propres de la maladie lupique [165], [166].

Selon Pedro Torres-González et al. [167], une dose annuelle cumulée ≥ 3 g de prédnisone, constitue un facteur de risque indépendant de tuberculose, démontrant ainsi l'absence de rapport avec l'activité de la maladie lupique ou des dommages organiques occasionnés par cette affection. Ces auteurs ont d'autre part annoncé que le traitement antipaludéen utilisé au cours du LED avait un rôle protecteur vis-à-vis de la tuberculose. Cette donnée nécessite néanmoins d'être confirmée par d'autres recherches.

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La sensibilité accrue des patients atteints de pathologies systémiques rhumatismales à la tuberculose peut être liée à la gravité de l'affection rhumatismale, au dysfonctionnement immunitaire lié à cette affection, à l'utilisation des traitements immunosuppresseurs ou aux co-morbidités associées. La biothérapie combinée aux thérapies immunosuppressives standards augmente de surcroît le risque de la tuberculose [168].

Peu d'études prospectives ont été réalisées sur le risque du développement de la tuberculose au cours de la PR avant l'apparition des anti-TNF- α ; toutefois, il semble que la TB soit plus répandue dans ce groupe de patients que dans la population générale [152]. En effet, une étude de cohorte portant sur des patients suédois atteints de PR non traités avec des anti-TNF- α a rapporté que ces malades présentaient un risque environ deux fois plus élevé de TB par rapport à la population générale. De manière similaire, une étude menée en Espagne sur des cas de PR qui n'ont pas été exposés aux anti-TNF- α a montré que leur risque de TB était quatre fois supérieur à celui de la population générale. Néanmoins, ce risque élevé ne semble pas être retrouvé aux États-Unis où seul un cas de tuberculose a été signalé dans une cohorte de 10 782 patients atteints de PR qui également n'ont pas été exposés à un traitement anti-TNF- α [152].

Cette élévation du risque signalée dans quelques études pourrait vraisemblablement être en rapport avec les troubles de l'immunité cellulaire liés à la maladie rhumatismale ou à la médication entreprise (traitements immunosuppresseurs). Néanmoins, il reste difficile de distinguer la part du dysfonctionnement de l'immunité cellulaire lié à la PR, de l'impact des traitements immunosuppresseurs et du rôle des co-morbidités communément associées (tel le cancer, néphropathies et diabète) [152].

Polymyosites/Dermatomyosites

L'utilisation des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs dans la polymyosite-dermatomyosite fait que la tuberculose soit au premier plan des infections bactériennes opportunistes au cours de cette maladie [152].

Sclérodermies systémiques

Comme pour les autres maladies systémiques, l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs dans la sclérodermie peuvent engendrer des réactivations d'ITL; Néanmoins, rares ont été les publications dans ce sens. En conséquence, il ne peut être conclu à un risque plus élevé de tuberculose dans la sclérodermie [152].

Sarcoïdose

La sarcoïdose ne semble ni influencer le développement d'une ITL ni favoriser sa réactivation [152].

Maladie de Takayasu

La co-existence de la tuberculose et de la maladie de Takayasu ne semble pas simplement être liée au hasard.

En effet, la TB a pu être diagnostiquée chez 20 % des patients atteints de cette affection inflammatoire des gros vaisseaux en Afrique du Sud et chez 9,9 % des patients en Chine ; ces pays sont connus néanmoins pour être à forte charge de tuberculose [152], [169], [170].

Granulomatose de Wegener

Les thérapies immunosuppressives utilisés dans la maladie de Wegener peuvent favoriser la survenue de nouveaux cas de tuberculose. Néanmoins, les cas prouvés de tuberculoses ont rarement été rapportés [152]. Il convient de signaler que le *M. tuberculosis* peut également coloniser les opacités arrondies excavées présentes dans la maladie [152].

- **3.2.5.6 Interaction entre la tuberculose et la santé mentale**

La tuberculose et la maladie mentale sont deux affections qui sont couramment associées et qui partagent souvent les mêmes facteurs de risque [171].

Cette alliance maladie mentale-TB est liée à deux facteurs :

Premièrement, les malades ayant un problème de santé mentale comptent souvent des sans-abris et des personnes vivant dans les foyers de groupe ou les refuges ;

Deuxièmement, ces sujets sont souvent à risque de progression d'une ITL vers la tuberculose active, en raison de facteurs favorisant cette évolution tels que : le tabagisme, les comorbidités associées (telles l'infection par le VIH ou le diabète), et la dénutrition [171].

D'autre part, diverses études ont avancé d'autres paramètres à prendre en considération chez ces personnes tels, les effets délétères du stress sur le système immunitaire. En effet, il semblerait que cet état favoriserait la progression de l'infection tuberculeuse latente [172], [173].

A noter qu'un lien a également été établi entre les troubles mentaux et la malnutrition. Une étude récente, englobant les données d'une série d'enquêtes transversales réparties entre 149 pays a rapporté cette association, indépendamment des conditions socioéconomiques [174].

Par rapport au lien entre les troubles mentaux et la tuberculose, ceci n'a été signalé que par peu d'études. Les travaux réalisés à cet effet ont alors suggéré que les troubles mentaux pouvaient impacter négativement l'immunité à médiation cellulaire et ainsi augmenter le risque de tuberculose chez les patients atteints d'ITL [175].

L'influence que pourrait avoir les maladies mentales dans l'acquisition des infections tuberculeuses (du fait de la fréquence élevée des sans-abris, de la fréquence élevée de la fréquentation des hôpitaux ou autres lieux de rassemblement dans cette population) et de la tuberculose a été étudiée par PRINCE et ses collaborateurs. Leur analyse de la question bien que peu claire, demeure plausible. En conséquence, il serait nécessaire d'affiner la recherche sur le sujet et de penser à réaliser une revue systématique de la littérature pour mieux expliquer cette relation [175].

Par ailleurs, il s'avère que les sujets souffrant de maladie mentale sévère (tel le trouble bipolaire, la schizophrénie ou la dépression majeure) peuvent décéder prématurément suite à une tuberculose. Il a été rapporté que ces patients étaient 4 voire 8 fois plus susceptibles de décéder prématurément des suites d'une TB que la population générale [176].

L'intérêt porté à la détection des troubles mentaux chez les patients atteints de tuberculose et inversement, à savoir, s'intéresser à rechercher une TB auprès des malades mentaux pourraient renforcer l'impact des programmes de lutte contre la tuberculose et de la santé mentale [176]. A juste titre, « *La stratégie de lutte contre la tuberculose 2015-2035 de l'OMS* » recommande clairement d'intégrer les soins mentaux devant toute gestion de tuberculose [176].

- **3.2.5.7 La fibrose interstitielle diffuse (FID)**

Bien que peu nombreux, des travaux relatant l'augmentation du risque de la TB pulmonaire dans la FID existent [177], [178].

L'étude de M.J. Chung et *al.*[178] a fait part de neuf cas de tuberculose pulmonaire parmi 143 patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'incidence de la tuberculose pulmonaire rapportée chez ces patients était cinq fois plus élevée que celle de la population générale. A noter qu'il n'y avait aucune différence en termes de développement de la tuberculose entre les patients traités par corticostéroïdes et ceux qui ne consommaient pas ce traitement.

Dans cette affection, la tuberculose pulmonaire se manifeste couramment par des images radiologiques atypiques avec des aspects de condensation ou de nodules pulmonaires sous pleuraux. Ces caractéristiques radiologiques imitent fréquemment la pneumonie bactérienne ou les métastases pulmonaires témoignant de la difficulté diagnostic de la TB pulmonaire dans les cas de fibrose sous -jacente [178].

- **3.2.5.8 La maladie cœliaque (MC)**

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune qui est caractérisée par une inflammation chronique de l'intestin en rapport avec l'ingestion de gluten. L'absorption des nutriments est plus ou moins réduite engendrant fréquemment une malnutrition. C'est une affection qui s'accompagne de désagréments divers, tels qu'un risque élevé de lymphome, une tendance élevée à développer des maladies auto-immunes ainsi qu'à d'avantage de complications pendant la grossesse [179], [180].

En 1952, Williams H. [181] soumet pour la première fois l'hypothèse de la présence d'un lien entre la TB et la maladie cœliaque.

Par la suite, certaines recherches ont émergé et ont soutenue l'existence d'un lien entre les deux affections [182]–[185].

Dans cette optique, J F. Ludvigsson et *al.*[179], [185] ont mené deux études de cohortes, l'une en 2007 et l'autre en 2011 ; les risques de TB dans cette collectivité ont été estimés à 3,74 et 2 fois plus élevés respectivement.

Cette association TB-MC pourrait vraisemblablement être liée à la malabsorption intestinale qui caractérise cette affection ; engendrant divers types de carences nutritionnelles dont la carence en vitamine D. A cet effet, les sujets souffrant de tuberculose et se plaignant conjointement de problèmes digestifs devraient faire potentiellement l'objet d'une exploration à la recherche d'une MC associée [179].

3.2.6 Les thérapeutiques immunosuppressives

- **3.2.6.1 Les anti-TNF α**

Les antagonistes du TNF- α font partie des principales biothérapies utilisées dans les maladies auto-immunes. Ces médications peuvent toutefois susciter des effets secondaires graves tels la réactivation d'ITL ou être à l'origine de nouveaux cas de tuberculose [186]–[189].

L'alerte a été émise par une première publication de Kaene J. et ses collaborateurs en 2001, où 70 cas de tuberculoses ont été signalés entre 1998 et 2001. Parmi eux, 64 cas émanaient de pays à faible charge de tuberculose [190]. Plusieurs publications relatant des données similaires ont fait suite [191]–[193].

L'avènement de la biothérapie a été d'un grand apport dans la prise en charge des diverses maladies inflammatoires chroniques telles, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile idiopathique, la PR, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Cröhn [194].

Le TNF- α , cytokine essentiellement produite par les macrophages activés mais pouvant être également produite par de nombreuses autres cellules constitue un médiateur immunitaire clé dans la protection contre les infections y compris de la tuberculose. Sa synergie d'action avec l'interféron γ améliore la capacité phagocytaire des macrophages et la destruction intracellulaire des bacilles tuberculeux. Cette cytokine joue par ailleurs un rôle essentiel dans la maturation des cellules dendritiques et est considérée comme un élément indispensable dans le processus de recrutement des monocytes et des lymphocytes T au niveau du site de l'infection [195], [196].

Les anticorps monoclonaux antagonistes du TNF- α agissent en bloquant l'activation des lymphocytes T, inhibant en conséquence la libération de l'IFN- γ ; ce qui est à l'origine du risque élevé de tuberculose [197]–[199].

L'INF- γ est une cytokine qui est essentiellement produite par les cellules Natural Killer (NK) pendant la réponse immunitaire innée. Une fois que l'immunité spécifique est établie, cette cytokine sera également produite par les cellules T CD4 et CD8. Il convient de rappeler que l'interféron gamma constitue une cytokine cruciale dans l'immunité contre les micro-organismes pathogènes intracellulaires [199].

La thérapie anti-TNF- α a été associée à un risque 2 à 8 fois plus élevé de réactivation de la tuberculose latente et la plupart des patients auraient tendance à développer la tuberculose dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement [200].

Une récente méta-analyse d'Al JW et al.[192] a révélé à travers des études de registre et de cohorte un risque 4 fois plus élevé de TB chez les personnes utilisant un traitement anti-TNF- α dans la PR. Par ailleurs, selon Lorenzetti R et al.[201], il s'avère que l'ajout de médicaments immunosuppresseurs (tels, le méthotrexate ou l'azathioprine) aux produits anti-TNF α augmente de surcroît le risque de la tuberculose par 13 où il a été estimé à 13 fois plus élevé.

Il devient ainsi essentiel de procéder au dépistage de la TB latente avant de débiter un traitement par anti-TNF α ; de nombreuses directives avec diverses méthodes de dépistage ont été élaborées dans ce sens [200].

D'autre part, l'étude de Brassard P. et al.[202] (composée d'une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) a permis de montrer que le temps écoulé entre la première prescription d'anti TNF- α et la déclaration de la tuberculose pouvait largement varier ; un temps médian de 17 à 79 semaines a été noté selon la molécule utilisée, avec des extrêmes allant de 1 à 168 semaines.

La Prévention de l'émergence des nouveaux cas de tuberculose qui consiste à dépister et à traiter les ITL chez les patients nécessitant des anti-TNF- α s'est avérée très efficace [203], [204] ; néanmoins, une publication récente a fait part de plusieurs cas de tuberculose survenus chez des patients traités par anti-TNF- α malgré qu'ils aient été dépistés négatifs pour l'ITL avant d'entamer cette biothérapie [200].

A noter que 57% des cas diagnostiqués sont apparus plus d'un an après le début du traitement anti-TNF α et 36% des patients étaient susceptibles d'être exposés à la TB (tels que l'appartenance au milieu hospitalier ou les voyages au niveau des pays d'endémie) [200], [205]. Ces données devraient nous alerter sur les potentialités futures d'infections même si le dépistage initial était vraisemblablement négatif [200].

En conséquence, il serait judicieux d'intervenir pour assurer un renouvellement du dépistage de la TB (Tests IGRA ou radiographies du thorax) chez les patients sous anti-TNF α dans les pays où l'incidence de la maladie est élevée. Cette action permettrait ainsi de déceler les infections récentes ou les réactivations de tuberculoses latentes [206].

- **3.2.6.2 La corticothérapie**

Les corticoïdes également appelés corticostéroïdes sont des médicaments qui sont dotés « *de fortes propriétés anti-inflammatoires* » et sont utilisés depuis de nombreuses années dans diverses maladies [207].

Assurément, un grand nombre de spécialités médicales tirent profit de cette médication. Une enquête de prévalence sur l'utilisation prolongée des glucocorticoïdes, initiée aux Etats-Unies entre 1999 et 2008 a décelé une proportion de 1,2 % au niveau de la population générale [208]. Néanmoins, les études ont montré que la corticothérapie pouvait générer de multiples effets secondaires et réduire les défenses immunitaires [209].

De part leurs fortes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, les glucocorticoïdes retentissent sur l'activité de presque toutes les cellules du système immunitaire [207].

A cet effet, la relation entre les corticostéroïdes et la tuberculose pulmonaire à été évoquée dans de nombreuses recherches [210]–[214].

Une étude menée par Tam LS et *al.*[166] ayant étudié les facteurs de risque de la tuberculose chez des sujets atteints de LED a montré que la dose cumulée de corticoïdes consommés et l'atteinte rénale associée à l'affection lupique constituaient les principaux facteurs de risque indépendants liés au développement de la TB dans cette population. Il est intéressant de constater que c'est durant les deux premières années de la corticothérapie que la tuberculose s'était principalement manifestée. A noter que les patients qui ont développé la tuberculose étaient plus enclins à avoir reçu des bolus de corticoïdes.

La corticothérapie en bolus fait illusion à une utilisation épisodique de hautes doses de corticoïdes pour optimiser leurs effets thérapeutiques tout en diminuant leurs effets secondaires. Elle est administrée sur une ou plusieurs journées et repose sur des perfusions intraveineuses (i.v) discontinues. Les doses utilisées sont habituellement supérieures à 250 mg/jour de prednisone (ou de son équivalent) [215].

Les corticoïdes utilisés sur une longue période, à savoir un mois ou plus à des doses de 15 mg / jour ou plus constitue selon l'American Thoracic Society un facteur de risque notable de tuberculose [216]. Une consommation de corticostéroïdes à la dose de 15 mg par jour durant 2 à 4 semaines engendre la négativation des réactions tuberculiniques [216].

Une étude réalisée par Jick SS et *al.*[213] a également noté ce risque accru de tuberculose chez les personnes utilisant des corticoïdes à des doses ≥ 15 mg /j. Néanmoins, l'utilisation de cette médication à doses inférieurs à 15 mg /jour constitue toujours un risque bien que ce dernier soit moindre [213], [217].

Ainsi, les véritables seuils de dose et de durée de consommation qui augmentent le risque de la tuberculose restent à ce jour indéterminés [218].

En ce qui concerne la période d'utilisation des corticoïdes, une étude cohorte de Lai CC et *al.* [211] a révélé qu'une utilisation actuelle ou récente constituait un risque plus élevé de tuberculose par rapport aux personnes qui n'ont pas utilisé ce traitement. De manière similaire, ce risque a été décelé plus élevé parmi les utilisateurs « actuels » comparativement aux « anciens utilisateurs », chez qui il a été estimé très faible. Les auteurs ont d'autre part constaté que les femmes étaient celles qui développaient le plus de tuberculoses dans ce contexte.

Susan S. Jick et *al.*[213] ont également démontré que c'était l'utilisation actuelle des corticoïdes qui conférait un risque élevé de TB (ORa= 4,9 ; IC à 95% : 2,9-8,3) par rapport aux non utilisateurs. Les glucocorticoïdes ont véritablement constitué un facteur de risque indépendant au développement de la tuberculose.

Il est à noter que le risque élevé de tuberculose lié aux corticostéroïdes a été décelé 4 à 6 mois après leur arrêt [217].

- **3.2.6.3 Les corticostéroïdes inhalés (CSI)**

Une récente étude cas-témoins nichée dans une cohorte menée par Lee CH et *al.* [219] a démontré qu'il existait un risque élevé de tuberculose lié à l'utilisation des CSI ; ce risque a essentiellement été observé chez les patients atteints de BPCO et d'asthme.

Les CSI utilisés principalement dans les maladies des voies aériennes chroniques pourraient en effet, diminuer l'immunité locale [219].

L'étude de Chang-Hoon Lee et *al.*[219] a porté sur 853 439 patients en Corée du sud où la majoration du risque de la TB avec l'utilisation des CSI a été estimé 1,2 fois plus élevée (ORa=1,20 ; IC à 95 % : 1,08-1,34) comparativement aux patients non utilisateurs de CSI.

Une étude similaire réalisée au Canada portant sur 427 648 patients atteints de maladies chroniques des voies aériennes a retrouvé un risque lié au développement de la TB analogue à l'étude coréenne (RR= 1,27 ; IC 95 % : 1,05-1,53) [220].

Une méta-analyse de Songshi Ni et *al.* [221] parue en 2014 a succédé à ces études et a confirmé l'existence d'une relation significative entre l'emploi des CSI (dans toutes les maladies chroniques des voies respiratoires) et le risque de tuberculose. Néanmoins, les sujets atteints de BPCO et les patients ayant des antécédents de TB pulmonaires ont constitué les sujets à plus haut risque. Les utilisateurs de fortes doses de CSI (> 500 μ g / jour de fluticasone) ont été les principaux sujets à être associés au risque élevé de TB.

On pourrait concevoir que les CSI puissent affaiblir les défenses immunitaires pulmonaires locales au niveau des voies respiratoires distales et puissent par le biais d'un passage systémique, bien que faible, induire des conséquences [222], [223].

Certains travaux ont révélé que les CSI pouvaient altérer la migration des cellules monocytaires, la production de cytokines pro-inflammatoires (tels le TNF et de l'IL1) et affaiblir la stimulation des lymphocytes T [223].

Selon Chung WS et al. [224], un effet dose-réponse est aussi à considérer. En effet, à mesure que la dose journalière des CSI augmente, le risque de tuberculose augmente en parallèle (par rapport aux non utilisateurs de CSI).

Chung WS et al. [224] attestent devoir aussi tenir compte de l'accroissement du risque de la TB chez les patients utilisant les CSI associés aux CSO. Ce risque a été estimé 4,31 fois plus élevé chez ces patients utilisant l'association CSI-CSO contre deux fois plus élevé chez les utilisateurs de CSI seuls. Néanmoins, Brassard et al. [220] n'ont pas détecté ce sur-risque liée à l'utilisation concomitante de CSO. Il convient tout de même à signaler que cette étude a été menée dans un pays à faible incidence de tuberculose.

Une enquête de cohorte de C-Min Lee et al. [225] parue en 2019 a révélé que près de 80% des tuberculoses se sont déclarées au cours des 3 premières années suivant l'arrêt des CSI. Les patients souffrant de BPOC se sont révélés être plus à risque de tuberculose comparativement aux sujets asthmatiques. Le type de corticoïde inhalé utilisé n'a pas influencé le développement de la TB ; il s'agirait plutôt du nombre des hospitalisations annuelles et des co-morbidités associées.

Il convient en revanche de signaler, qu'une seconde étude de cohorte réalisée par C-H Lee et al. [121] à Taïwan n'a pas retrouvé cette augmentation du risque de la tuberculose dans la population atteinte de BPCO traitée par corticostéroïdes inhalés (CSI).

Giorgio Castellana et al. [226] qui ont réalisé une toute nouvelle méta-analyse parue en 2019 ont rapporté qu'un taux infime de tuberculoses (0,49 %) était lié à l'utilisation des CSI. Malgré le lien existant entre les CSI et la TB, il a été constaté que l'impact des CSI sur l'épidémiologie de la TB était en réalité infime.

D'autre part, une étude Bahçeciler NN et al. [227], visant à déterminer si les glucocorticoïdes inhalés réactivaient l'infection tuberculeuse latente chez des enfants asthmatiques ayant un TCT positif a révélé que ces médicaments semblait être sans danger sur ce plan.

3.2.7 La silicose et lésions pulmonaires préexistantes

- **3.2.7.1 La silicose**

Les personnes exposées à la silice sont connues depuis de longues dates pour être à haut risque de tuberculose pulmonaire [65], [228].

Des travaux ont relaté que les sujets atteints de silicose n'ayant pas bénéficié de chimio-prophylaxie développaient jusqu'à 27 % de TB dans les 5 ans. Il s'est avéré que le risque de TB pouvait être 2,8 à 39 fois plus élevé dans ce groupe de patients par rapport à la population générale [65], [229], [230].

Les directives mondiales actuelles recommandent à cet effet, de réaliser systématiquement un dépistage de l'ITL chez les sujets exposés à la silice et d'entreprendre le cas échéant, une chimio-prophylaxie à l'isoniazide pendant 6 mois. Le choix du test de dépistage (entre TCT ou test de libération d'interféron- γ) s'effectuera essentiellement en fonction de l'accessibilité par rapport au coût [231].

Bien que l'effectif des personnes exposées au dioxyde de silicium qui développe une silicose puis une silico-tuberculose ne soit pas important, la maladie reste préoccupante dans certaines collectivités. Les ouvriers sans instruction travaillant dans de mauvaises conditions de sécurité paye le plus lourd tribut sachant que la morbidité la plus élevée étant principalement répertoriée au niveau des pays à faible revenu [230].

En Algérie, même si les données disponibles liées à la pathologie restent rares, ses risques demeurent néanmoins, bien connus des professionnels de la santé [232]. La propagation de la silicose a incité les autorités algériennes à légiférer pour des mesures préventives ; néanmoins, l'application de cette loi en faveur demeure aléatoire. A noter que les ouvriers travaillent pour la plupart, au noir chez des particuliers [232].

Les tailleurs de pierre souffrant de silicose en Algérie seraient des sujets jeunes avec de bas niveaux socio-économiques [233].

D'anciennes statistiques médicales, ont montré que la moitié des 1 200 travailleurs exposés à la silice dans la localité de T'kout et ses environs (Batna) était atteinte de silicose. Ces dernières années, des dizaines d'ouvriers sont décédés dans les régions de Tizi Ouzou et de Batna [233].

- **3.2.7.2 Lésions pulmonaires préexistantes fibro-nodulaires**

Ce sont des sujets qui ont manifestement été affectés par une tuberculose pulmonaire et qui n'ont pas reçu de traitement adéquat. Des lésions de tuberculose inactive (lésions cicatrisées), fibreuses et fibro-nodulaires sont visibles au niveau de leur la radiographie du thorax [65]. Néanmoins, depuis la découverte des médicaments antituberculeux et leur disponibilité dans les années 1950, il s'avère que la proportion des sujets non traités a chuté de façon spectaculaire [65].

3.2.8 La malnutrition et les carences en micronutriments

- **3.2.8.1 La malnutrition et Indice de Masse Corporel (IMC) bas**

Les preuves relatant l'existence d'une relation entre la malnutrition et la tuberculose existent depuis longtemps [234].

L'insuffisance pondérale d'une manière générale, reflète l'état nutritionnel d'une population et influe vraisemblablement sur l'incidence de la tuberculose [235].

A cet effet, des études effectuées tant chez l'homme que chez l'animal ont parfaitement établi que la malnutrition protéique était associée à un système immunitaire cellulaire affaibli [236]. A noter qu'une défaillance au niveau de l'interaction entre les cellules lymphocytaires T et les macrophages a également été décelée [234].

Les personnes atteintes de tuberculose souffrent souvent d'une carence nutritionnelle. La recherche décrivant la relation entre ces carences et la tuberculose provient essentiellement de la littérature observationnelle, témoignant que la direction donnée à cette relation ne puisse être ainsi confirmée [236].

Des études plus rigoureuses portées sur la vitamine D ont néanmoins pût établir qu'un manque de cette vitamine était un facteur de risque d'infection tuberculeuse. Les travaux scientifiques portant sur la supplémentation alimentaire, y compris de la vitamine D, n'ont cependant pu aboutir jusqu'à ce jour à un résultat permettant de prévenir la maladie [236].

Les différents micronutriments faisant fréquemment défaut sont : « *le zinc, la vitamine A, la vitamine D, la vitamine E, la vitamine C, le sélénium, le fer, le cuivre, les acides gras polyinsaturés et le cholestérol* » [234].

Le Zinc : Les défenses immunitaires de l'hôte peuvent être affectées de différentes manières en cas de déficit en zinc. Les études effectuées sur les animaux ont montré que le déficit en zinc entraînait un ralentissement de la phagocytose ainsi qu'une réduction du nombre des cellules T. En outre, il a été constaté que le zinc était un élément déterminant dans le métabolisme de la vitamine A [234].

La vitamine A : C'est une vitamine qui protège contre la prolifération des bacilles dans les macrophages de la sorte qu'elle représente un élément précieux au bon fonctionnement des cellules immunitaires (cellules macrophagiques, lymphocytes B, T) et à la prolifération des lymphocytes [234].

La vitamine D : La vitamine D fait partie des éléments clés nécessaires à l'activation des macrophages, cellules de première ligne de défense contre la tuberculose. Dans la population africaine, « *les variations génétiques du récepteur de la vitamine D* » ont été reconnues comme étant un facteur de risque majeur de la tuberculose. Il s'avère qu'une déficience en cette vitamine représente aussi un facteur de risque de tuberculose [234].

La vitamine E : Plusieurs études ont simplement rapporté que les taux de vitamine E étaient nettement moindres chez les sujets atteints de tuberculose par rapport aux sujets sains [234].

La vitamine C : une corrélation entre un déficit probant en vitamine C et le développement de la tuberculose a été suggéré par certaines études [234].

Le sélénium : il s'agit d'un oligo-élément essentiel au fonctionnement normal du système immunitaire ; il pourrait vraisemblablement être impliqué dans le processus de défense contre les mycobactéries [234].

Le fer : La carence en fer pourrait également contribuer au risque de TB. L'anémie a en effet été couramment observée chez les patients souffrant de tuberculose pulmonaire. Deux possibilités de réponse s'offrent à nous devant cette situation : la première est que l'anémie n'est qu'une conséquence de l'infection chronique et la deuxième est que la carence en fer est à l'origine de l'accroissement de la vulnérabilité aux infections, y compris à la tuberculose [234].

Il est à noter que le fer demeure un élément essentiel à la bonne activité immunitaire [237]. Son rôle a été reconnu dans l'immunité non spécifique et dans la différenciation et l'activité des lymphocytes T. Une carence en fer affecte en conséquence fatalement la multiplication des lymphocytes T [238].

Le *M. tuberculosis* comme la majorité des micro-organismes vivants a besoin de fer pour pouvoir activer ses enzymes et proliférer [239]. Une faible réserve en fer ralentit incontestablement la croissance des mycobactéries [240].

Le fer joue ainsi, un rôle à la fois favorable et préjudiciable au cours de la tuberculose ; en effet, sa présence demeure absolument nécessaire à une réaction immunitaire appropriée de l'hôte tout en étant parallèlement impliqué dans la virulence des germes [241].

Une supplémentation modérée en fer durant l'infection à *M.tuberculosis* pourrait être ainsi bénéfique et améliorer la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte, en réduisant l'inflammation et la charge bacillaire. Toutefois, au-delà d'un certain seuil, les suppléments en fer peuvent s'avérer nocifs pour les patients et bénéfiques pour les bacilles de la TB [241]. Les doses optimales permettant de préserver une bonne activité immunitaire tout en protégeant l'hôte contre les mycobactéries ne sont pas déterminées [241].

Le cuivre : Divers organismes et micro-organismes vivants sont pourvus de plusieurs enzymes qui requièrent un cofacteur métallique pour exercer leur activité. « *Le fer, le cuivre, le zinc et le magnésium* » constituent les métaux et les micronutriments essentiels à cet effet [242].

En ce qui concerne le cuivre, ce dernier pourrait vraisemblablement être impliqué dans le dénouement des infections à germes intracellulaires; néanmoins, le rôle exact du cuivre en tant qu'immuno-modulateur et / ou en tant que facteur antimicrobien n'est pas encore connu et nécessite des études plus approfondies [242].

Le cholestérol : L'hypocholestérolémie est couramment rencontrée chez les sujets atteints de tuberculose et a cet effet été associée à un plus grand nombre de décès dans les miliaires tuberculeuses. D'autre part, certaines études ont suggéré qu'une alimentation riche en cholestérol activait la négativation des cultures dans la tuberculose pulmonaire [234].

Selon Fox GJ et al. [243], une mauvaise nutrition (liée à une alimentation pauvre en fruits et en légumes engendrant des déficits en glucides, minéraux et vitamines), sans retentissement sur l'IMC constituerait un risque d'infection tuberculeuse et non de tuberculose maladie.

Il convient de préciser que le faible indice de masse corporelle (IMC) semble être le facteur de risque le mieux adapté pour apprécier l'étendue réelle de la tuberculose pulmonaire en rapport avec la dénutrition [244], [245].

Une cohorte norvégienne qui a collecté près de 1,7 million de données a permis de montrer que les patients les plus dénutris étaient cinq fois plus affectés par la tuberculose. Cette liaison importante établie entre la tuberculose et l'IMC a été particulièrement constatée avec la tuberculose pulmonaire et n'a par contre pas été décelée avec la tuberculose extra-pulmonaire [245].

Dans un même sens d'idée, Anna Odone et al.[246] ont rapporté que l'incidence de la tuberculose était nettement moindre chez les personnes de poids normal comparé à celles qui présentaient une insuffisance pondérale. Il s'est avéré également que les personnes en surpoids étaient davantage protégées.

Il existe donc une « *relation linéaire logarithmique inverse* » entre l'IMC et le risque de développer la maladie ; hormis toutefois, le stade de l'obésité qui manifeste des résultats controversés [244].

Actuellement, la graisse corporelle n'est nullement considérée comme un simple organe de stockage ; en effet, elle constitue également un véritable organe endocrinien. Ce tissu adipeux libère des hormones et des cytokines dites adipokines ou adipocytokines, impactant non seulement les niveaux d'énergie mais aussi l'immunité [247]. Ainsi, des études ont montré que la graisse humaine était capable de réguler les réponses immunitaires (non spécifiques et spécifiques) de l'organisme dans les conditions normales et pathologiques grâce à la leptine. La leptine étant la principale hormone qui émane des cellules graisseuses joue de la sorte, un rôle de médiateur dans la réponse immunitaire [247].

Il a été prouvé qu'une baisse de la production de la leptine favorisait l'infection. À l'inverse, les situations pathologiques qui s'accompagnent d'une sécrétion exagérée de leptine telles, les maladies auto-immunes favorisent la production de cytokines qui sont plutôt délétères [247]. Il convient de noter qu'à mesure que l'IMC augmente, la production de leptine augmente aussi [248].

Chez les patients tuberculeux, les bas niveaux de leptine identifiés, peuvent être à l'origine d'une plus grande sensibilité aux infections et peuvent ainsi être associés à la pathogénèse de la TB [249], [250].

Il s'avère que la leptine induit l'activation et la prolifération des lymphocytes T au profit de la réponse immunitaire Th1, connue pour protéger l'hôte contre le M.tuberculosis [247], [251].

D'autre part, selon Roth J et al. [252], il s'avère que les sujets en surpoids disposent de grandes quantités de facteur de nécrose tumorale (TNF- α) ; ce qui plaide en faveur de l'effet protecteur de l'IMC élevé contre la tuberculose.

Une étude intéressante de Casha AR et al.[245] parle d'un autre concept entre le lien IMC-TB. En effet, il a été rapporté que près de 15% de la population pouvait présenter des petites formations bulleuses congénitales au niveau des apex pulmonaires qui pouvaient vraisemblablement croître chez les sujets jeunes ayant un faible IMC. Sachant que la toux augmente considérablement l'irritation de la plèvre apicale dans les thorax de petit diamètre antéropostérieur, cela favorise ainsi l'expansion de toute bulle apicale. Or, un petit diamètre thoracique (diamètre antéropostérieur) correspond habituellement à un faible IMC chez l'homme. Ceci suggère que les jeunes hommes en insuffisance pondérale seraient plus enclins à présenter des bulles apicales dilatées qui pourraient aisément constituer des cibles pour la réactivation de la tuberculose.

Nous avons d'ailleurs pu constater que la tuberculose ou les pneumothorax spontanés survenaient souvent chez les jeunes hommes à faible IMC. Ainsi, l'existence préalable de bulles pulmonaires pourrait influencer sur l'avènement des tuberculoses de réactivation [245].

En Algérie, selon l'enquête « Stepwise 2016-2017 », la prévalence de l'excès pondéral (surpoids et obésité inclus) est estimée à 55,6% de la population dont 63,3% de femmes et 48,3 % d'hommes « soit près d'un homme sur deux et de deux femmes sur trois » qui seraient en situation d'excès pondéral [150].

- **3.2.8.2 La carence en vitamine D**

De nombreux déterminants passibles d'influencer l'épidémiologie de la tuberculose ont été identifiés ; dont le déficit en vitamine D [253].

Il s'ensuit que, de multiples travaux ont rapporté que cette vitamine faisait souvent défaut chez les patients atteints de tuberculose active [253], [254].

A l'heure actuelle, il est établi que le rôle de la vitamine D ne se limite pas uniquement à son action conventionnelle au niveau du métabolisme calcique et dans la minéralisation osseuse. En effet, elle a distinctement été reconnue pour son efficacité au niveau de la régulation des réponses immunitaires qu'elles soient non spécifiques ou spécifiques [255].

Une carence en cette vitamine a été de cette manière corrélée à une plus grande vulnérabilité aux infections tuberculeuses et au développement de la tuberculose active [256].

Le mécanisme d'action de la vitamine D pour protéger l'organisme d'une éventuelle infection tuberculeuse ou limiter l'extension de la maladie va de pair avec sa liaison dans sa forme active, à savoir la (1,25- di-hydroxy-vitamine D3) au récepteur de la vitamine D (vitamine D receptor ou VDR) [256].

Les études ont révélé que les récepteurs de la vitamine D étaient présents dans la plupart des parties du corps humain mais plus particulièrement au niveau de : la muqueuse intestinale, les cellules bêta pancréatiques, cellules épithéliales tubulaires rénales, cellules épithéliales bronchiques, cellules épithéliales de la peau ainsi que dans les ostéoblastes et les chondrocytes. Ces récepteurs sont également présents au niveau des cellules du système immunitaire tels, « les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T » [257]. Il convient de noter que près de la moitié de la population mondiale souffre d'une carence en vitamine D. Cette carence touche toutes les communautés sans discrimination d'âge et sans distinction en fonction de l'origine ethnique [258].

Il est utile de signaler que l'alimentation représente une source modeste d'apport en vitamine D. Toutefois, cette pandémie pourrait essentiellement être liée au mode de vie actuel qui ne comporte que très peu d'activités de plein air, à la pollution atmosphérique ainsi qu'à l'utilisation répandue des crèmes de protection solaire ; tout cela conduit inévitablement à un manque d'ensoleillement d'où le risque accru de carence en cette vitamine [258].

La vitamine D issue de l'alimentation et également synthétisée par le corps sous l'effet du soleil subie une hydroxylation initiale au niveau du foie puis une deuxième hydroxylation au niveau des reins pour former la 1,25-di-hydroxy-vitamine D, forme active de la vitamine D [258].

Certaines études signalent une augmentation de l'expression et une libération précoce des métalloprotéinases matricielles (MMP) au niveau des macrophages lors d'une infection à M.tuberculosis. Cette libération des MMP est corrélée à une résistance à l'infection au niveau pulmonaire et à une diffusion précoce des BK à l'origine de localisations extra-Pulmonaires de la tuberculose. A noter que les MMP sont des protéases qui sont impliquées dans la dégradation des constituants de la substance interstitielle [259], [260]. Ces protéases (MMP) ont également été impliqués dans les dommages pulmonaires donnant issue aux cavernes chez les sujets souffrant de tuberculose pulmonaire [261].

Certains travaux ont d'ailleurs détecté un lien de causalité entre les niveaux élevés de MMP et la sévérité de la TB [262]. D'autre part, des enquêtes ont montré que la forme active de la vitamine D arrivait à bloquer la production des MMP chez les sujets tuberculeux. Par conséquent, la vitamine D interviendrait non seulement pour prévenir les tuberculoses extra-pulmonaires mais pourrait aussi jouer un rôle important dans le traitement des formes sévères des tuberculose pulmonaires [263].

Une méta-analyse effectuée par S-J Huang et *al.* [253] a signalé que les sujets atteints de tuberculose avaient manifestement des taux de vitamine D inférieurs à ceux des groupes témoins. Le risque élevé de tuberculose a ainsi été lié à une déficience avérée en vitamine D.

Dans la population africaine, en « Afrique sub-saharienne, Tanzanie, Ouganda, Afrique de l'ouest », le risque lié à la maladie n'a toutefois pas été attribué à cette carence. Cela pourrait nous laisser penser que l'influence que pourrait avoir la vitamine D dans le développement de la tuberculose pourrait éventuellement varier selon l'origine ethnique [253].

Ce risque accru de progression vers la tuberculose maladie a également été constaté parmi les sujets contacts familiaux atteints d'ITL et carencés en vitamine D. De manière similaire, ces patients ont été reconnus comme étant plus à risque de développer une tuberculose latente (attestée par la conversion des TCT) [253].

Il convient de signaler que le traitement spécifique contre la tuberculose n'a pu complètement corriger le déficit en vitamine D. L'hypovitaminose D constituerait ainsi plus un facteur de risque de la tuberculose qu'une conséquence de celle-ci [253].

Adjoindre de la vitamine D au traitement spécifique de la TB pulmonaire pourrait de ce fait être bénéfique pour les patients. Celle-ci pourrait, en stimulant ses récepteurs au niveau des cellules immunitaires optimiser le contrôle de l'infection [264].

Néanmoins, une étude menée par Ji WANG et *al.* [264] n'a démontré aucun avantage envers une telle supplémentation dans la conversion bactériologique des expectorations (des tuberculoses pulmonaires).

A l'opposé, Hong-xia Wu, et *al.* [265] ont montré que tout au contraire, la vitamine D améliorait les lésions radiologiques et rehaussait les taux de négativation des frottis d'expectoration et des cultures, sans toutefois raccourcir leur délai de négativation. En revanche, aucun effet positif n'a été constaté en termes de prise de poids, de tolérance thérapeutique ou en ce qui concerne le taux de mortalité.

Globalement, compte tenu de ces résultats, on pourrait concevoir que la supplémentation en vitamine D puisse constituer une thérapie complémentaire utile dans la tuberculose pulmonaire [265].

D'autre part, il convient de signaler une méta-analyse récente d'Aibana. O et *al.* [266] qui se sont intéressés à analyser les taux de vitamine D de milliers de sujets contacts familiaux avec des TCT négatifs. Ces personnes ayant fait l'objet d'un suivi afin de déceler une éventuelle apparition de la tuberculose. Cette étude a permis de montrer que la carence en vitamine D pouvait prédire le risque lié à la TB. Un effet dose-réponse entre la carence vitaminique « *de base* » et le risque de la tuberculose a également été établi. Les carences sévères (<25 nmol / L) ont été associées à un risque deux fois plus élevé de TB par rapport aux patients non carencés. Les sujets VIH + gravement déficients en vitamine D étaient de surcroît à risque élevé.

Des essais contrôlés randomisés avec la supplémentation en vitamine D s'avèreraient ainsi nécessaires pour analyser l'intérêt d'une telle thérapie dans la prévention de la TB [266].

En ce qui concerne la recherche d'un bénéfice à l'association de la vitamine D au traitement spécifique, les essais randomisés réalisés dans ce sens sont restés controversés.

Selon David A. Jolliffe et *al.* [267] une supplémentation en vitamine D n'a aucun impact sur les temps de négativation des cultures des expectorations. Toutefois, il a pu être établi que la vitamine D accélérerait la négativation des cultures dans la tuberculose pulmonaire multi-résistante.

Il convient de rappeler que « Le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord » sont les régions qui comptent les taux de concentration sériques de vitamine D parmi les plus bas au monde. Cette carence proviendrait de plusieurs facteurs tels, « le sexe féminin, les sujets âgés, la grossesse, l'indice de masse corporelle élevé, le port du voile, la saison hivernale, l'utilisation d'écrans solaires, la peau pigmentée et le statut socioéconomique bas » [268].

- **3.2.8.3 Les Carences en vitamine B et C**

Les vitamines ont été reconnues depuis de longues dates comme étant essentielles au bon fonctionnement du système immunitaire [269].

Récemment, certains travaux se sont plus particulièrement intéressés à rechercher une éventuelle activité anti-mycobactérienne des vitamines. Dans l'une de ces études, la vitamine D et la vitamine A se sont révélées posséder cette propriété anti-mycobactérienne [269].

D'autre part, Vilchère C et *al.*[270] ont récemment rapporté, que la vitamine C favorisait à éradiquer tant les souches sensibles, que résistantes de la TB en *in vitro*. Toutefois, il convient de noter que des taux élevés en fer étaient nécessaires pour obtenir cet effet.

A noter que « La vitamine C est dotée de plusieurs propriétés, à savoir : d'être impliquée dans la synthèse du collagène, le transport du fer et agit comme un antioxydant physiologique. Elle améliore également la réponse des cellules T et dirige la migration accrue des leucocytes vers le site de l'infection » [269].

Il convient de rappeler que certaines vitamines peuvent être synthétisées par l'organisme alors que d'autres non ; nécessitant ainsi un apport exogène. A cet effet, l'homme est capable de synthétiser « la niacine (vitamine B3) et la vitamine D. Néanmoins, il est incapable de synthétiser la **thiamine (vitamine B1)**, la riboflavine (vitamine B2), l'acide pantothénique (vitamine B5), la pyridoxine (vitamine B6), **la biotine (vitamine B7)**, les folates (Vitamine B9), la cobalamine (vitamine B12), la vitamine E, la vitamine C et la vitamine K » [269].

Il a été reconnu que les vitamines C et D étaient dotées d'une certaine activité antimycobactérienne [269].

Par ailleurs, Hu S et *al.* [271] ont démontré que la vitamine B1 renforçait l'activité des macrophages ; ce qui va ainsi à l'encontre de la viabilité du bacille. Il a également été rapporté que la biotine (vit. B7) jouait un rôle dans la régulation du système immunitaire. En cas de carence, l'activité des lymphocytes B et T pourrait en pâtir et être perturbée [272].

Ainsi, la biotine (vit. B7) et la thiamine (vit.B1) se révèlent être des vitamines qui sont nécessaires à la survie du M. tuberculosis [269].

La malnutrition engendre diverses carences nutritionnelles en macro et micro nutriments associés pouvant retentir sur les systèmes immunitaires innée et adaptatif. Cela réduit la capacité du corps à lutter contre les infections, y compris la tuberculose [273].

3.2.9 Autres

- **3.2.9.1 La gastrectomie**

Le risque de développer une tuberculose est plus élevé chez les patients gastrectomisés que dans la population générale [274].

L'estomac constitue un organe qui traite les aliments afin qu'ils puissent être facilement absorbés par l'organisme. En cas de gastrectomie, des conséquences d'ordre nutritionnel (malnutrition) sont couramment observées [275].

Dans cet ordre d'idée, il est facile d'en déduire que l'ablation chirurgicale d'une partie de l'estomac puisse constituer un facteur de risque de TB [234], [274]. La gastrectomie peut ainsi affecter l'évolution d'une infection tuberculeuse latente et être à l'origine de nouveaux cas de tuberculose [274].

WJ. Jung et *al.* [274] ont montré que la gastrectomie génère une incidence de tuberculose deux fois plus élevée par rapport à la population générale.

Selon KC Cheng et *al.* [276] le risque du développement de la tuberculose dans les suites d'une gastrectomie, indiquée en dehors d'un cancer de l'estomac est estimé 1,97 fois plus élevé dans le groupe opéré par rapport au groupe qui n'a pas subi d'intervention.

La réduction de l'assimilation des micronutriments après une telle intervention peut incontestablement affecter l'activité des cellules immunitaires et prédisposer l'organisme aux infections [276].

- **3.2.9.2 La grossesse et le post-partum**

Il a été reconnu depuis près d'un siècle qu'un grand nombre de TB et de décès rapportés à cette affection étaient survenus durant la grossesse. Les risques liés à la sensibilité accrue à l'infection ou à la réactivation de TB chez les femmes enceintes seraient manifestement corrélés à des modifications d'ordre immunologiques qui surviennent durant la grossesse [277], [278].

Il convient de signaler que les publications sur le sujet ont débuté dès 1922 [277].

En effet, plusieurs études ont rapporté que la grossesse favorisait les réponses immunitaires Th2 au détriment des réponses Th1 pour s'assurer d'un bon déroulement de celle-ci et éviter le rejet immunologique du fœtus [279], [280].

Ces modifications immunologiques au détriment de la réponse Th1 qui est essentielle à la protection de l'organisme contre le bacille de la TB, augmente la susceptibilité à l'infection et à la réactivation de la TB [278], [281].

Par ailleurs, il y a lieu de souligner, que les symptômes de la TB sont souvent atténués durant la grossesse, du fait de la diminution de la réponse immunitaire Th1. Il est ainsi utile d'attirer l'attention des praticiens sur l'existence de manifestations cliniques qui peuvent prêter à confusion durant la grossesse [278].

Diverses modifications immunologiques ont été constatées durant les derniers mois de la grossesse. En effet, il a été noté que l'activité des cellules dendritiques et des phagocytes était optimale ; néanmoins, la cytotoxicité des lymphocytes NK devient moindre et la synthèse de l'interféron gamma (IFN- γ) diminue. Tout cela retentit considérablement sur l'immunité non spécifique [277].

Toujours est-il que plusieurs études suggèrent que la tuberculose est rarement décelée durant la grossesse [282], [283].

En réalité, c'est plutôt durant la période du post-partum que bon nombre de TB sont décelées. Cela pourrait aisément s'expliquer du moment que les symptômes présents durant la maladie telles que l'asthénie, les bouffées de chaleur et les sueurs peuvent prêter à confusion avec ceux d'une grossesse normale [282], [283].

D'autre part, une forte appréhension envers la pratique des radiographies du thorax est couramment observée aussi bien chez les femmes enceintes que parmi les praticiens ; simplement, par crainte de porter préjudice au fœtus [284].

Une vaste étude de cohorte anglaise de Dominik Zenner et *al.* [283] a témoigné de cette existence de risque élevé de tuberculose pendant la période post-partum et non durant la grossesse. Ce risque a été estimé presque deux fois plus élevé (taux d'incidence ajusté : 1,95; IC à 95% :1,24–3,07) comparativement aux femmes qui ne présentaient pas de grossesse.

Toutefois, il convient de signaler que certains auteurs n'ont découvert aucun effet positif ou négatif soit-il, de la grossesse sur le risque de progression de la maladie. Néanmoins, Les grossesses multiples et rapprochées pourraient quant à elles, favoriser le développement des tuberculoses de réactivations [285].

Il demeure toutefois important de rappeler que déceler une tuberculose durant la grossesse peut s'avérer chose difficile. En effet, les symptômes liés à la maladie pourraient largement prêter à confusion avec ceux de la grossesse. Il convient aussi de signaler que la perte de poids occasionnée par la maladie peut être compensée par le gain de poids lié à la grossesse [285].

Une étude réalisée en Afrique du sud a confirmé cette notion de symptomatologie trompeuse et le dépistage clinique (par les symptômes) n'a révélé que 28 % des cas tuberculose durant la grossesse [277].

En 2016, l'OMS a abordé le problème des femmes enceintes qui vivent dans les pays à forte charge de TB à savoir, ≥ 100 cas /100 000 habitants et soutient que ces femmes doivent se faire dépistées pour la tuberculose dans le cadre des soins prénatals [286].

Par ailleurs, d'autres facteurs de risque récemment étudiés telle l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des antiacides semblent également être associés à un risque accru de tuberculose [287]–[289].

- **3.2.9.3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens font partie des médicaments antidouleur de part leur propriétés antalgiques et sont largement utilisés [290]. Ils peuvent être utiles dans diverses circonstances telles que la fièvre (du fait de leur propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires), les céphalées, les douleurs articulaires ou autres [291].

La prescription des AINS a été estimée à environ 5 à 10% chaque année [290]. Chez les sujets âgés, les taux de prescription ont atteint les 96% au niveau des consultations de médecine générale [290].

Une étude récente de C-W. Wu *et al.* [287] a montré que les sujets qui ont consommé des AINS traditionnels 1 à 3 mois avant la date de diagnostic de la TB pendant une durée d'une semaine ou plus avaient un risque 1,30 fois plus élevé de développer une tuberculose active (RRa : 1,30, IC à95% ; 1,15 - 1,47) par rapport à ceux qui n'ont pas consommé pas une telle médication. Les AINS anti- COX-2 n'ont par contre pas été associés à un risque significativement élevé de TB.

Aucune argumentation n'a pu être avancée pour pouvoir expliquer un tel lien entre les AINS et la TB. Reste à savoir si les AINS sont réellement en cause dans la TB ou ne reflètent qu'une surconsommation de ces médicaments durant les premiers stades de la maladie. Cela nécessite d'engendrer des études plus approfondies dans ce sens [287].

Aujourd'hui, il n'y'a aucune preuve solide permettant de soutenir que les AINS affaiblissent l'immunité des patients [292]–[294].

D'un autre côté, VM. Kroesen *et al.* [295] soutiennent que les AINS permettent au contraire, d'équilibrer les réponses immunitaires des patients atteints de tuberculose et seraient vraisemblablement utiles en complément au traitement antituberculeux. Néanmoins, le choix du meilleur moment pour les administrer n'a pas été établi et cela nécessite sans aucun doute d'autres recherches.

- **3.2.9.4 Les Antiacides**

Les antiacides gastriques sont des médicaments qui ont la capacité de diminuer l'acidité de l'estomac ; de part leur action, ils influent négativement sur la décontamination du tractus digestif supérieur [296].

Depuis l'avenue de ces médicaments, de nombreuses recherches ont décelé qu'elles avaient tendance à engendrer d'importantes modifications au niveau de la composition de la flore gastro-intestinale [297].

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) faisant partie des médicaments antiacides qui offrent un soulagement durable mais non immédiat ont également été associés à un risque élevé de carence en divers micronutriments qui ont un impact sur le métabolisme de la « vitamines B12, vitamine C, calcium, fer et magnésium » [298]. Ces risques restent néanmoins limités dans la population générale. En revanche, ils pourraient constituer un problème chez certaines personnes, telles que les sujets âgés souffrant concomitamment de malnutrition ou les patients souffrant d'IRC sous hémodialyse. Réduire les prescriptions inappropriées de ces produits pourraient minimiser les risques éventuels envers les diverses carences en vitamines et en minéraux [298].

Plusieurs études ont indiqué que les IPP pouvaient être une source d'infection, notamment la colite à *Clostridium difficile* et la pneumonie [299]. Les perturbations générées au niveau de la flore gastro-intestinale ont été évoqué pour favoriser ce genre d'infection [299].

Plus récemment, il a été suggéré que les IPP favorisaient tant l'infection tuberculeuse que le développement de la TB pulmonaire. Cheng KC et al. [289] et Hsu WH et al. [288] ont respectivement montré que les risques liés au développement de la TB pulmonaire étaient 1,31 fois plus élevé et 1,63 fois plus élevé chez les utilisateurs d'IPP comparativement aux personnes qui ne consomment pas ces produits et ce, indépendamment des autres facteurs de risque potentiels. A noter que la plupart des tuberculeux avaient utilisé les IPP, au cours des 3 derniers mois avant la date du diagnostic de la maladie [288].

- **3.2.9.5 Le reflux gastro-œsophagien (RGO)**

Une récente étude de cohorte, première en soit, réalisée dans le cadre de la recherche d'un lien entre la TB et le RGO, a démontré que ce dernier constituait un risque 1,63 fois plus élevé de tuberculose pulmonaire comparativement aux personnes qui ne souffraient pas de ce trouble. Ce risque a été établi en tant que facteur de risque indépendant des autres facteurs de confusion potentiels [300].

En outre, les facteurs influençant le cours de la TB pulmonaire dans cette population ont principalement été liés à l'utilisation des IPP, la BPCO, au sexe masculin et aux personnes âgées [300]. Il convient de noter que le RGO a été associé par ailleurs, à diverses maladies respiratoires, telles, la BPCO, l'asthme et la fibrose interstitielle diffuse, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi [301]–[303].

- **3.2.9.6 infection à *Helicobacter pylori* et tuberculose pulmonaire**

L'infection à *Helicobacter pylori* serait vraisemblablement à l'origine de nombreuses maladies autres que celles liées à l'estomac [304]. En effet, l'*Helicobacter pylori* a été lié à diverses affections telles que « *les maladies cardiovasculaires, cutanées, rhumatismales et hépatiques* » [305].

On pense que les mécanismes physiopathologiques soutenant cette corrélation seraient liés à la réponse immunitaire en rapport avec les cytokines engendrés par l'infection à *H. pylori*. Une coexistence fréquente de cette bactérie avec la tuberculose pulmonaire a également été rapportée. Néanmoins, les études effectuées dans ce sens comportent essentiellement des études cas-témoins avec peu de sujets. En conséquence, les preuves en faveur d'une telle association restent insuffisantes [305].

Cette association rapportée entre l'*H. Pylori* et la TB pourrait également exprimer une plus grande vulnérabilité génétique de l'hôte commune à l'égard des deux pathogènes. Les conditions de vie et d'hygiène médiocres durant la jeunesse pourraient aussi constituer une explication. En effet, l'*H. pylori* et le germe de la TB sont des bactéries qui sont généralement contractés tôt dans la vie des personnes, notamment dans les pays en voie de développement [305].

Récemment, une étude de cohorte rétrospective menée par, Y-H Peng et al. [304] a rapporté cette notion de risque élevé (multiplié par 1,65) de TB pulmonaire chez les patients infectés par l'*H. Pylori*.

- **3.2.9.7 La splénectomie**

Même s'il est admis que l'immunité cellulaire constitue l'essentiel de la protection contre le *M.tuberculosis*, les dernières données évoquent que l'immunité humorale peut également jouer un rôle dans ce cadre. L'immunité humorale interviendrait effectivement en modulant les réponses immunitaires à l'encontre des bactéries intracellulaires telles que le *M.tuberculosis* [306].

Dans les études d'expérimentation animale, il a été démontré que les lymphocytes B avaient cette capacité de réguler l'activation des lymphocytes T et la formation des granulomes [306].

Il convient de noter que « la rate est un organe lymphoïde » essentiel à la protection du corps humain contre les micro-organismes pathogènes [307].

Plus précisément, elle joue un rôle en aidant les cellules présentatrices d'antigène à interagir avec les lymphocytes T correspondants. Ces cellules présentatrices d'antigène vont par la suite réguler la réponse immunitaire des cellules T et B [308]. A noter que cet organe est également essentiel à la genèse de l'immunité humorale par l'intermédiaire des lymphocytes B [309].

Des études soutiennent que la splénectomie affecte à la fois l'immunité humorale et cellulaire en agissant sur la phagocytose et en réduisant le nombre des lymphocytes T [310]–[312].

À notre connaissance, Lai SW et *al.* [313] ont été les premiers scientifiques à avoir étudié l'impact de la splénectomie sur l'évolution de la tuberculose. Grâce à leur recherche à travers une étude cas-témoins, ils ont constaté que le risque de la TB pulmonaire était 1,9 fois plus élevé chez les patients splénectomisés et que le risque était encore plus élevé en cas de comorbidité associée ; témoignant d'un effet synergique du risque.

D'avantages de recherches basées sur la rate restent ainsi nécessaires avant de minimiser l'importance de la rate. Son rôle accessoire dans l'immunité chez l'homme n'a été reconnu que sur la base de registres nationaux relatifs aux suivis des effets de la splénectomie à long terme de patients hospitalisés [311].

- **3.2.9.8 L'appendicectomie**

L'appendice pourrait jouer un rôle dans la fonction immunitaire en même temps de sa participation à contenir des bactéries commensales permettant de reconstituer une flore intestinale saine après un problème colique tel qu'un épisode de diarrhée par exemple. En effet, cet organe constitue un siège important de synthèse des IgA tout en étant doté de la capacité à reconstituer la flore intestinale [314].

Bien que les personnes sans appendice puissent vivre normalement, il n'en demeure pas moins que plusieurs rapports suggèrent qu'elle pourrait être associée à divers troubles tels que : les états inflammatoires coliques, les problèmes cardiaques et de manière moins attendue, à la maladie de Parkinson [314].

Une étude cas-témoin réalisée à Taiwan par Lai SW et *al.* [315] a montré que les sujets appendicectomisés avaient plus de risque de développer une TB pulmonaire, comparé aux personnes qui n'avaient pas subi cette intervention chirurgicale (ORa : 1,4 ; IC à 95% : 1,13, 1,75). Il a également été perçu que le risque s'accroissait en cas de comorbidité associée.

- **3.2.9.9 Les maladies cardiovasculaires**

Les maladies cardiovasculaires retrouvent effectivement des liens avec la TB mais pas dans le sens de constituer un facteur de risque de la maladie [175].

Des études statistiques récentes ont en revanche décelé que les personnes atteintes de tuberculose couraient un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires que les personnes non touchées par la TB ; ce risque a également été perçu, même parmi les personnes guéries de cette affection depuis longtemps. Ces données pourraient nous laisser supposer que la tuberculose influence la genèse des maladies cardiovasculaires. Néanmoins, des études plus approfondies s'avèrent nécessaire pour éclairer au mieux les bases physiopathologiques de cette association [316].

3.3 Conditions socio-économiques et comportementales

3.3.1 Conditions socio-économiques

Il est amplement admis que les mauvaises conditions socio-économiques constituent une source à l'origine de l'entretien de la maladie. Les grandes disparités socioéconomiques entre les pays et au sein d'une même région favorisent l'émergence de la TB parmi les plus pauvres [53].

Toutefois, certains comportements à risque en société influent également sur le risque accru de l'exposition au bacille de la TB [317].

Un niveau socio-économique bas peut être défini comme un manque en matière de produits de première nécessité tant sur le plan économique que social. Il s'agit d'un concept englobant plusieurs éléments à prendre en considération tels que : le faible niveau d'instruction, le revenu médiocre, le chômage et la surpopulation dans les ménages. Ces conditions de vie défavorables impactent amplement sur le risque associé à la tuberculose [317]. Ainsi, un lien entre « le produit intérieur brut (PIB) par habitant » et la charge de la tuberculose a été illustré par plusieurs travaux dans ce sens [317].

D'autre part, la tuberculose a fréquemment été notée dans les populations immigrées provenant de pays à forte prévalence de la maladie. En effet, ces communautés vivent généralement dans des conditions difficiles et sont confrontées à la malnutrition et au manque de soins [317].

La surpopulation dans les ménages a également été associée à de plus grandes possibilités d'exposition à la tuberculose ; cela pourrait être lié à « *la mauvaise qualité de l'air intérieur* » plus probable dans ces conditions [317].

Aussi, il convient de noter que les retards de diagnostic de la maladie augmentent les dangers des contaminations [317].

Les travaux analysant la charge de la tuberculose dans certaines populations à risque tels que les sans-domiciles fixes et les détenus ont en réalité, identifié le lien entre les mauvaises conditions socio-économiques et le risque de la tuberculose [53].

Les personnes vivant dans de mauvaises conditions socio-économiques courent vraisemblablement plus de risque à côtoyer des sujets atteints de tuberculose, car elles sont plus susceptibles de fréquenter des milieux défavorisés, surpeuplés et mal ventilés (que cela soit dans les habitations ou dans le milieu de travail). Ces personnes appartenant à la classe sociale inférieure sont également plus sujettes à la malnutrition, aux habitudes toxiques (tabagisme, alcoolisme) et ont moins de chance d'avoir accès à des soins de qualité [317].

Une étude de D. Boccia et *al.* [318] réalisée en Zambie a suggéré que le lien établi entre les faibles conditions socio-économiques dans les ménages et le risque de la tuberculose serait médié la carence nutritionnelle en protéines. Néanmoins, il convient de noter que la dénutrition peut également se concevoir survenir dans les suites de la maladie. Peu de preuves existent jusqu'à ce jour, en faveur d'un effet bénéfique d'une supplémentation alimentaire pouvant favoriser l'issue du traitement antituberculeux.

En Europe, une grande hétérogénéité dans le contrôle de la TB a été constatée au sein des communautés de ces différents pays. A cet effet, George B. Ploubidis et *al.* [319] ont étudié cette problématique et ont constaté que 50% de la variabilité épidémiologique entre les pays européens était liée plus particulièrement au niveau de développement économique et à la répartition des revenus dans le pays.

A l'heure actuelle, il devient crucial d'arriver à identifier les principaux facteurs de risque de la tuberculose du fait qu'un grand nombre de pays dans le monde entrent dans une ère de transition épidémiologique où les maladies infectieuses cèdent le pas aux maladies non transmissibles. L'étude de ces facteurs de risque permettra ainsi de préciser la place qu'occupe ces maladies émergentes dans l'épidémiologie de la TB [317].

Les actions menées contre les principaux déterminants de la tuberculose pourraient incontestablement impacter significativement la lutte contre cette maladie [317].

3.3.2 Facteurs environnementaux liés au type d'habitation

L'état d'une habitation constitue indéniablement « *un indicateur socio-économique de santé et du bien-être* » [320].

La mauvaise qualité du logement et la surpopulation des ménages sont vraisemblablement étroitement liés à la misère et à une susceptibilité accrue aux maladies [320], [321].

Une récente étude de Singh SK et *al.* [322] qui a été menée en Inde a montré que les personnes qui demeuraient dans des habitations avec des sols ou des murs en terre étaient plus susceptibles de développer une TB comparé à celles qui vivaient dans des habitations plus modernes. Il importe de signaler que la survie des bactéries dans l'air environnemental intérieur des maisons est influencée par les taux d'humidité ambiante. A noter que l'augmentation de l'humidité est essentiellement liée aux éventuelles infiltrations d'eau dans les maisons, comme ce qui pourrait potentiellement se passer durant de fortes pluies [323].

Il convient de signaler que les différentes surfaces des habitations constituent un important réservoir de germes [323].

A cet effet, Ghodbane R et *al.* [324] ont clairement démontré que le *M.tuberculosis* pouvait également survivre et demeurer virulent dans les sols durant de longues périodes. Néanmoins, il n'existe aucune preuve en faveur d'une potentielle transmission du bacille de ces environnements à l'homme [325].

En se basant sur le fait que les caractéristiques des habitations reflètent incontestablement le niveau socio-économique des patients, Low CT et *al.* [326] ont montré que les résidents des logements locatifs publics en Chine comptaient d'avantage de TB que les logements privés. En outre, le nombre d'étages des immeubles a également influé avec une tendance inversement proportionnelle qui a été constatée entre l'effectif des cas de TB et les niveaux de résidence. Il s'est avéré que les personnes demeurant aux étages inférieurs d'immeubles ont contracté plus de tuberculoses que celles demeurant aux étages supérieurs ; ces logements des étages supérieurs étaient en réalité moins abordables question coût.

La mauvaise qualité des logements témoignant inéluctablement sur le statut socio-économique, la surpopulation, le manque d'ensoleillement sont autant de facteurs qui peuvent contribuer au risque du développement de la tuberculose [326].

3.3.3 Le surpeuplement/ promiscuité – rôle de l'urbanisation

La surpopulation a été reconnue comme étant un déterminant notable pour augmenter les probabilités de contracter une infection tuberculeuse ; en conséquence, cela augmente de surcroît les risques de la tuberculose maladie. En effet, la multiplicité des contacts et l'intimité environnementale augmentent la probabilité d'être exposé à une personne atteinte de tuberculose contagieuse [64], [327], [328].

Faiz Ahmad Khan et *al.* [329], ont montré à cet effet, à travers une étude cas-témoin menée au Canada que la surpopulation des ménages représentait bien un risque pour contracter l'infection et la tuberculose active quand un membre de la maison était affecté par une tuberculose pulmonaire.

Les normes des habitations élaborées par l'Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques (INSEE), organisme chargé des publications des statistiques officielles françaises, ont été établies comme suit:

- Le logement doit concevoir un espace destiné au salon;
- Une chambre individuelle devrait être disponible pour chaque personne du ménage;
- Il est concevable que les enfants de même sexe jusqu'à l'âge de 18 ans puissent partager une même chambre;
- Les enfants de sexe différent âgés de 7 ans et plus devraient disposer d'une chambre individuelle [330].

Vivre dans un foyer avec « une pièce en moins que la norme » est considéré comme un foyer moyennement occupé. Dans les cas où deux pièces ou plus font défaut, il s'agira d'un logement hautement occupé ou sur-occupé. Détenir une ou plusieurs pièces en plus de la norme est par contre défini comme une sous-occupation du logement [330].

Les Normes Nationales canadiennes établies depuis le 21 janvier 2013 préconisent de ne pas dépasser deux personnes par chambre [331].

L'organisation des Nations Unies (ONU) estime que quelque soit les circonstances, un foyer est considéré comme surchargé à partir de 3 personnes par chambre [331].

Des données canadiennes de 2001, ont révélé que 10,3 % des ménages indiens autochtones ne satisfaisaient pas aux normes de logement (quand on a comparé le nombre de chambres par rapport à l'ensemble du ménage). La non conformité des logements était également retrouvée chez 1,9 % des familles nés au Canada mais non autochtones [332].

La tuberculose est habituellement moins fréquente dans les zones rurales et à plutôt tendance à se concentrer au niveau des zones urbaines. Cette disparité observée entre les deux zones peut en réalité être lié à la surpopulation connue des grandes villes et au cadre de travail parfois difficile [53].

3.3.4 Les sans abri/ sans domicile fixe

Les sans abris courent manifestement un risque élevé de tuberculose [333]. Plusieurs études ont relaté cet état de faits [334]–[336].

En Angleterre, une étude de cohorte menée en 2003 par A Story *et al.* [334] sur des patients atteints de TB a montré que la tuberculose était fréquemment observée chez les sans-abris.

Aux Etats –Unis, S. Bamrah *et al.* [335], en analysant les cas de TB durant une période de 07 ans (1994 à 2010) ont montré que les taux d'incidence de la maladie chez les sans-abris étaient considérables. Cette incidence était dix fois plus élevée que celle de la population générale.

En Inde, une récente campagne de dépistage de la TB réalisée en 2013 ciblant ce groupe de la population a également décelé un nombre excessif de cas [336].

Des retards de diagnostic sont fréquemment rencontrés chez ce genre de personnes suscitant des inquiétudes quant à la transmission de la maladie [337].

3.3.5 La biomasse/ pollution de l'air intérieur

La fumée de la biomasse constitue une source majeure de pollution de l'air intérieur dans de nombreux foyers à travers le monde [338].

En effet, certaines régions du monde continuent à utiliser certains combustibles comme ceux issus du bois, du charbon ou des résidus agricoles mais cela a principalement été observé au niveau des pays en voie de développement. En réalité la consommation des combustibles solides varie considérablement selon le niveau de développement du pays allant de 0% dans les pays développés à près de 80% dans les pays à revenu faible et intermédiaire [339].

Il convient de signaler que près de 3 milliards de personnes dans le monde dépendent toujours de la biomasse pour cuisiner ou se chauffer [338].

Les résultats de certaines études qui se sont intéressées au potentiel lien entre la pollution de l'air intérieur et la tuberculose sont restés mitigés [340].

En effet, les études menées au Pakistan et en Inde par exemple, ont bien montré que les personnes qui utilisaient la biomasse avaient un risque de tuberculose plus élevé que celles qui utilisaient des carburants plus propres [339], [341].

En revanche, les études menées en Chine et en Ethiopie n'ont pas décelé ce lien [342], [343].

La méta-analyse de Lin HH et *al.* [340] publiée en 2014 n'a révélé en définitive que l'existence d'un lien faible. Les odds ratio retrouvés étaient seulement de 1,2 (IC à 95% ; 0,8-1,7) pour les études cas-témoins et de 1,6 (IC à 95% ; 0,9 -2,9) pour les études transversales.

Il n'en demeure pas moins que de plus en plus de preuves sont en faveur d'un tel lien entre pollution de l'air intérieur liée à la combustion de la biomasse et la TB. A cet effet, Colin Sumpter et *al.*[344] ont estimé que les patients atteints de tuberculose étaient 1,30 fois plus susceptibles d'avoir subi « la pollution de l'air intérieur » que les sujets sains.

De manière similaire, la méta-analyse de Kurmi OP et *al.* [345] a retrouvé le lien TB-exposition à la biomasse et le risque de développer la maladie a été estimé 1,49 fois plus élevé (OR =1,49 ; IC à 95 % : 1,08 à 2,05) dans ce cadre; néanmoins, il convient de noter que la majorité des études étaient de petite taille. Davantage d'investigations s'avèrent ainsi nécessaires pour éclaircir au mieux ce lien à la tuberculose [346].

Selon Migliaccio CT et *al.* [347], les macrophages exposés à la fumée de bois seraient moins performants pour lutter efficacement contre l'infection ; cette altération cellulaire à vraisemblablement tendance à persister durant un minimum d'une semaine après l'exposition.

D'autre part, une étude d'Ambreen Sahito et *al.* [348] a montré que les femmes pakistanaises utilisant la biomasse pour cuisiner étaient 3,9 fois plus susceptibles de contracter la tuberculose que celles qui n'utilisaient pas ce mode de combustible dans leur cuisine.

Selon Garcia-Sancho et *al.*[349], les risques de développer la tuberculose seraient précisément corrélés à l'exposition prolongée à la fumée de biomasse ; il s'agit essentiellement d'expositions longues de plus de 20 ans qui généreraient un risque 3 fois plus élevé.

3.3.6 Pollution de l'air extérieur et tuberculose

De plus en plus d'études se sont intéressées au potentiel lien existant entre la pollution de l'air extérieur et la TB pulmonaire.

A cet effet, Seung-sik Hwang et *al.* [350] ont montré que la pollution atmosphérique et notamment l'exposition au dioxyde de soufre (**SO₂**) durant une longue période était associée à une augmentation de l'incidence de la TB (de l'ordre de 70%) chez les hommes. Les femmes exposées à ce polluant n'ont pas été associées à ce risque.

De manière similaire, une étude de cohorte de Lai TC et *al.* [351] a permis de dévoiler que la proximité des zones d'habitations aux axes routiers pouvaient constituer un risque, dans le sens où l'exposition à la pollution de l'air environnemental dû au trafic (tels, les particules de dioxyde d'azote, les oxydes d'azote et le monoxyde de carbone) est liée à un risque élevé de développement de la tuberculose pulmonaire. Cette relation entre la TB et la pollution extérieure mérite d'être examiné de plus près avec d'autres recherches pour apprécier son véritable impact ; notamment, dans les pays à lourd fardeau de TB qui subissent entre autre, des niveaux élevés de pollution atmosphériques.

Dans le même ordre d'idée, les résultats d'une étude menée par Genee Smith et *al.* [352] en Caroline du nord (région moins impactée par la pollution atmosphérique comparativement à d'autres régions en dehors des Etats-Unis où des études similaires ont été entreprises) a également conclu à l'existence d'un lien possible entre les microparticules polluantes de l'air et la TB pulmonaire.

Une autre étude réalisée par Smith GS et *al.* [353] témoigne d'une corrélation entre les niveaux élevés d'oxyde de carbone (CO) et de dioxyde d'azote (NO₂) dans l'air ambiant et le risque de développer une TB pulmonaire. Ces corrélations notées dans l'étude nécessitent toutefois d'être confirmées.

Zhang CY et *al.* [354], attestent également que la qualité de l'air ambiant pourrait potentiellement contribuer au développement de la tuberculose.

Il est connu que le *M. tuberculosis* peut rester à l'état dormant durant de longues périodes chez l'hôte. L'inhalation de molécules toxiques peut affaiblir le système de défense pulmonaire et augmenter la probabilité à ce que les bacilles deviennent actifs. En conséquence, une exposition sur le long terme à la pollution atmosphérique pourrait potentiellement affecter le cours de la tuberculose [355], [356].

3.3.7 L'alcool

La liaison entre la consommation d'alcool et le risque de tuberculose a été établie dans toutes les méta-analyses [357].

Plusieurs études ont en effet révélé que la consommation d'alcool pouvait fortement perturber les réponses immunitaires et favoriser ainsi la survenue d'infections respiratoires telle que la tuberculose [358].

Une méta-analyse menée par Lönnroth et *al.* [359] comprenant diverses études de cohorte et cas-témoins publiées jusqu'en 2007, a montré que les sujets consommant quotidiennement plus de 40 g d'alcool ou ceux ayant été diagnostiqués avec un trouble lié à la consommation excessive d'alcool étaient trois fois plus susceptibles de développer une tuberculose active.

Il convient de souligner qu'une unité d'alcool équivaut à 10 grammes d'alcool pur [360].

Pour calculer les unités, il suffit simplement de considérer la quantité d'alcool en millilitres que l'on multiplie par le pourcentage d'alcool contenu dans le volume donné de boisson alcoolisée, indiqué sur la bouteille, divisé par 1000. À titre d'exemple, il est utile de rappeler qu'un litre de bière à 5% volume correspond à 40 grammes d'alcool ; une bouteille de vin de 75 cl à 10 % correspond à 60 g d'alcool [361], [362].

Plus récemment, Imtiaz S et *al.*[357] ont analysé plusieurs méta-analyses portant sur la consommation d'alcool en tant que facteur de risque de la tuberculose. Cette étude a décelé que les sujets consommateurs d'alcool avaient un risque 1,35 fois plus élevé de développer la tuberculose comparativement aux sujets non buveurs (RR= 1,35 ; IC 95%: 1,09–1,68). Les personnes ayant des problèmes de santé liés à l'alcool étaient quant à elles, beaucoup plus susceptibles de développer une tuberculose comparé aux personnes n'ayant pas ce genre de trouble (RR : 3,33 ; IC 95%: 2,14–5,19).

Une récente méta-analyse de Simou E et al. [363] suggère quant à elle que le risque lié de tuberculose chez les consommateurs d'alcool est 1,90 fois plus élevé (OR : 1,90 ; IC 95% 1,63-2,23) que les faibles ou non consommateurs d'alcool. Il s'avère par ailleurs que chaque consommation d'alcool estimée à 10 à 20 g/jour augmente le risque lié à la maladie de 12% [363].

Selon A. Z. Soh et al. [364], une consommation quotidienne d'alcool à raison de ≥ 2 verres parmi les fumeurs « actuels » est associée à un risque 1,51 fois plus élevé (OR : 1,51 ; IC 95% 1,11-2,05) consommant) de développer une tuberculose. Ce risque accru n'a pas été décelé chez les sujets non fumeurs. Le risque relatif lié à la TB est passé de 1,82 chez les non buveurs mais fumeurs à 3,16 chez les sujets buveurs et fumeurs comparativement aux personnes qui ne boivent pas et ne fument pas. La consommation d'alcool à raison de deux verres ou plus par jour pourrait vraisemblablement agir en synergie avec le tabagisme actuel pour augmenter le risque de la tuberculose active [364].

Il est à noter que les personnes alcooliques peuvent être considérées comme très contagieuses ; en effet, elles sont plus susceptibles de présenter des tuberculoses cavitaires et sont donc richement bacillifères [358]. L'excès de consommation d'alcool a également été corrélé à plus de lenteur dans la conversion des frottis d'expectorations et à une mortalité plus élevée, inéluctablement liée à la tuberculose [317].

Selon Imtiaz S et al. [357], les plus forts taux d'incidence de la TB liés à la consommation d'alcool (en 2014) ont principalement été notés en Afrique suivis par la région de l'Asie du Sud-Est. Les pays concernés dans la région africaine étaient représentés essentiellement par « le Swaziland, Gabon, Namibie, Lesotho et l'Afrique du Sud ». La zone la moins impactée par l'alcool figurait au niveau de la région de la méditerranée orientale.

L'enquête STEPwise a révélé que la prévalence de la consommation de l'alcool chez les hommes algériens était de 4,1% entre 2016 et 2017. Le nombre de femmes ayant rapporté consommer de l'alcool était négligeable par rapport à l'échantillon féminin de l'étude [150].

3.3.8 Le tabac actif, passif et la chicha

- 3.3.8.1 Le tabac actif

Plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont identifié le lien néfaste entre le tabagisme et la tuberculose [358].

Depuis plus d'un siècle, ce lien avait déjà été suspecté ; néanmoins, les études épidémiologiques actuelles ont fourni des preuves cohérentes en faveur de cette relation [365]–[367]. Ainsi, il s'est avéré que les fumeurs étaient plus sujets à avoir une ITL ou une tuberculose active [368]–[370].

L'inhalation de la fumée de tabac durant de longues périodes peut en effet altérer les défenses de l'hôte, en se heurtant à la fois à l'immunité non spécifiques et spécifiques [371]. Les études réalisées tant chez l'homme que chez l'animal ont montré que le tabagisme avait la faculté d'altérer la clairance muco-ciliaire de l'arbre trachéo-bronchique, diminuer les performances phagocytaire des macrophages alvéolaires et réduire les taux d'anticorps spécifiques et la prolifération des lymphocytes T (suite à une agression antigénique) [371].

La fumée de tabac diminue la production des cytokines se référant à l'interleukine-12 et au TNF- α ; ce qui entrave la formation des granulomes et crée des conditions favorables au développement de la tuberculose [358]. Le risque s'avérerait important en termes d'acquisition d'infections tuberculeuses latentes et dans la progression vers la tuberculose active [358].

Néanmoins, certaines réserves ont été émises à l'égard du rôle favorisant du tabac dans la contraction des infections tuberculeuses. La méta-analyse de K. Slama et *al.*[372] reste réservée sur ce point et indique que les preuves en faveur d'une relation entre le tabagisme et l'infection tuberculeuse restent limitées.

Pour sa part, comparé aux non fumeurs infectés, le risque de réactivation de l'infection tuberculeuse chez les fumeurs infectés est estimé à 4,6 [373].

Une méta-analyse menée par K. Slama et *al.* [372] a jugé que la relation établie entre le tabagisme actif et la tuberculose pulmonaire était solide. L'OR combiné rapporté chez les fumeurs actuels a été estimé à 2,6 (IC à 95% de 2,1 à 3,4) comparativement aux non fumeurs.

Une autre méta-analyse menée par Lin HH et *al.* [370] a également retrouvé des résultats confortant fortement cette association.

Selon L.Jayes et *al.* [367] qui ont mené une méta-analyse plus récente, les fumeurs ont 1,57 fois plus de risque (RR 1,57, IC 95%: 1,18-2,10) de développer une tuberculose que les non fumeurs. Il importe de signaler que les études de haute qualité ont identifié un risque nettement supérieur (2,2 fois plus élevé) que les études de moindre qualité qui indiquaient un risque à peine 1,1 fois plus élevé.

Il convient de signaler que les sujets fumeurs sont plus susceptibles de développer des tuberculoses pulmonaires étendues bilatérales et cavitaires ; ils présenteraient également une plus longue période de positivité des bacilloscopies et des cultures, une tendance à répondre moins favorablement au traitement ainsi qu'un risque élevé de rechute [317]. En conséquence, les fumeurs seront plus enclins à demeurer contagieux pendant plus de temps par comparativement aux non-fumeurs, avant que le diagnostic ne soit établi et durant les débuts de leur traitement [374].

Par ailleurs, les études ayant examiné la relation entre le niveau de la consommation tabagique journalière et le risque de la TB ont toute rapporté un risque élevé, proportionnel au nombre de cigarettes consommées journalièrement [375]–[377].

Selon Niorn Ariyothai et *al.*[378], la longue durée du tabagisme et la précocité à l'initiation à cette habitude toxique interviendraient également dans l'amplification du risque lié à la TB pulmonaire. Niorn Ariyothai et ses collaborateurs ont noté que les sujets qui avaient commencé à fumer dès l'âge de 15 et 20 ans avaient trois fois plus de risque (OR : 3,18 ; IC 95% 1,15-8,77) de développer une TB pulmonaire que les sujets non fumeurs. Fumer pendant de plus de 10 ans a d'autre part été associé à un risque 2,96 fois plus élevé (OR : 2,96 ; IC 95% : 1,06-8,22) de TB pulmonaire.

Le travail de P. Ndishimye et *al.*[379] portant sur le seuil pathogène du nombre de cigarettes consommées journalièrement a attesté que fumer plus de 20 cigarettes par jour constituait un facteur de risque indépendant de la tuberculose.

Eva Padrão et *al.* [376] ont montré dans le même sens que le tabagisme excessif (≥ 20 cigarettes/jour) était manifestement lié au risque accru de tuberculose pulmonaire.

Les études s'étant intéressées à la proportion des cas de tuberculoses imputables au tabagisme ont estimé que ce dernier serait à l'origine de 13 à 20% de tuberculoses dans le monde avec des variations notables entre les régions [374].

En ce qui concerne l'ancien tabagisme, les conclusions des études portant par sur ce volet n'ont pas été tangibles [375].

Selon Sun Ha Jee et *al.* [375], le risque de tuberculose est plus élevé parmi les fumeurs actuels que chez les ex-fumeurs. Le RR de la tuberculose lié à l'ancien tabagisme a été évalué à seulement 1.2 (IC à 95 % : 1.1-1.3). De manière similaire, Leung et *al.*[380] ont démontré à travers une vaste étude de cohorte que le lien existant entre la tuberculose pulmonaire et le tabagisme « actuel » était bien plus important que celui existant avec l'ancien tabagisme; les RR respectifs étaient de 2,87 (IC à 95 % 2,00, 4,11) et 1,39 (IC à 95 % 0,98, 1,97).

Le tabagisme, l'alcoolisme, la dénutrition et le diabète sont autant de facteurs qui peuvent influencer sur le risque de la tuberculose ; leur association ne ferait en réalité qu'amplifier le risque qui pourrait aller jusqu'à quadrupler [381]. Ces facteurs de risque pourraient vraisemblablement aider à expliquer les différences notables de l'incidence de la tuberculose entre les pays [381].

Il convient juste de signaler que les sujets fumeurs et les diabétiques présentent des similitudes quant à leur proportion élevée des frottis positifs au moment du diagnostic [382].

Selon Kuan-Jen Bai et *al.*[382], les fumeurs diabétiques sont 5,61 fois plus susceptibles (IC à 95 % ; 3,35-9,41) d'avoir un résultat de frottis positif (avant d'entamer un traitement) que les sujets à la fois non-fumeurs et non diabétiques. Cela démontre de manière évidente que l'association de ces facteurs de risque alimente davantage la transmission de la tuberculose.

Selon les estimations de l'OMS faites en 2010, la proportion des fumeurs en Algérie, (concernant les sujets âgés de 15 ans et plus) était de 29% chez les hommes et de 2% chez les femmes. Les prévisions pour l'année 2020 font part d'une proportion de 31,8 % chez les hommes et de 0,4 % chez les femmes [383].

Une enquête plus récente, STEPwise 2016-2017 menée sur un échantillon de 7450 personnes sélectionnées au hasard a retrouvé une prévalence du tabagisme « actuel » de **16,5%** (l'estimation chez les hommes était de 32,2% contre 0,4% chez les femmes) [150].

- **3.3.8.2 Le tabac passif**

Des études ont montré qu'en plus du tabagisme actif, le tabagisme passif contribuait également au risque de développement de la tuberculose active [317].

Selon Slama K et *al.* (2007) [372], autant les preuves en faveur d'un lien entre le tabagisme actif et la tuberculose sont solides, autant celles avec le tabagisme passif sont jugées plutôt moyennes. Les études épidémiologiques suggèrent que le risque lié au développement de la TB en rapport avec le tabagisme passif serait plus manifeste parmi les jeunes adultes et les enfants. Ce risque plus particulièrement noté dans la population jeune pourrait simplement être lié au fait que les enfants soient plus sensibles à la fumée secondaire du tabac [372].

Une méta-analyse de Patra et *al.* [384] a à cet effet révélé l'existence d'un risque plus élevé de tuberculose chez les enfants (3,41 fois plus élevé) par rapport aux adultes (1,32 fois plus élevé) exposés au tabagisme passif. Toutefois, les grandes différences constatées entre les études de cette méta-analyse n'a pas permis de rassembler des preuves suffisantes pour confirmer ce lien.

La méta-analyse de Lin HH et *al.* (2007) [370], n'a pas procuré non plus, de preuves solides en faveur d'un lien entre le tabagisme passif et la tuberculose.

Dans une autre méta-analyse menée par Dogar et *al.* (2015) [385], les preuves établies étaient d'un niveau faible.

Plus récemment, dans la méta-analyse de Jayes. L et *al.*(2016) [367], le tabagisme passif est également apparu comme augmentant le risque de la tuberculose. C'est sur la base de deux études incluses jugées de haute qualité, que les personnes exposées au tabagisme passif avaient manifesté un risque 1,44 fois plus élevé de TB que les personnes non exposées au tabac passif.

En Algérie , l'enquête STEPwise réalisée en 2016-2017 a révélé que la prévalence de l'exposition au tabagisme passif était de 30,5% au niveau des domiciles, répartis entre une proportion de 34,5% chez les hommes et 26,5% chez les femmes [150]. Dans le milieu professionnel, les estimations en faveur d'une telle exposition ont atteint un taux de 35,6% [150].

- **3.3.8.3 La Chicha**

La consommation de la chicha, également appelée « pipe à eau ou narguilé » a considérablement augmenté ces dernières années. Aujourd'hui, l'utilisation de la chicha est devenue assez populaire dans presque toutes les régions du monde. La manière de la consommer consiste à inhaler de la fumée de tabac qui traverse préalablement de l'eau ; cette dernière a tendance à refroidir la fumée sans toutefois la filtrer [386].

On pourrait concevoir que le partage de l'embout du narguilé qui est couramment utilisé dans ce type de tabagisme puisse constituer un sérieux risque de transmission des germes, y compris du bacille de la tuberculose [386].

Bien que les narguilés soient régulièrement nettoyés dans les cafés qui proposent ce genre de tabac, il reste néanmoins difficile voire impossible d'atteindre efficacement les parties internes de ces genres d'appareil en raison de la rigidité et de la complexité de leur structure. Il est ainsi quasi-impossible d'assurer un lavage efficace ces appareils [387].

Ainsi, des épidémies de maladies infectieuses liées à la chicha ont été rapportées au Moyen-Orient. En 2010, Akl et ses collaborateurs ont rapporté au niveau de leur revue systématique, deux épidémies relevant d'un potentiel lien entre la tuberculose et le partage d'appareil à chicha [387]. Néanmoins, il convient de noter que les revues systématiques élaborées par Elie A Akl et *al.* (2010) [388] et Sankalp Yadav et *al.* (2018) [389] n'ont véritablement pas identifié d'étude éligible évaluant le potentiel lien entre la consommation de chicha et la transmission de la tuberculose. Seuls deux rapports d'enquête relatant des épidémies d'infections tuberculeuses liées au partage de la pipe à eau ont été identifiés au Danemark et en Australie [388], [389].

Ainsi, bien que des cas de tuberculose liés à la consommation de chicha aient été signalés, aucune étude officielle sur un tel lien n'a été publiée [390].

3.3.9 La Drogue – le cannabis

- **3.3.9.1 Les drogues dures**

La consommation excessive de drogues est bien connue en tant que facteur pouvant impacter considérablement l'épidémiologie de la tuberculose tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement [391].

La consommation de drogues illégales représente en effet, une situation à risque pour contracter soit une infection tuberculeuse soit une tuberculose maladie. Les études réalisées sur le sujet dans divers pays tels « le Canada, les Etats Unis, l'Espagne, l'Iran ou la Colombie » ont révélé une prévalence de l'infection tuberculeuse latente dans ce groupe de la population variant entre 10 et 59 % [392].

En effet, des études en in vitro ont démontré que l'usage des drogues altérerait les réponses immunitaires à médiation cellulaire [392].

Les données épidémiologiques révèlent entre autre que les taux de TB attribués à la drogue augmentent. Cette situation représente un sérieux danger de santé publique pouvant impacter plusieurs aspects pouvant être d'ordre « humain, social, politique ou économique » [358].

Parmi les drogues dures les plus utilisées on retrouve la cocaïne notamment. Les sujets ayant des facteurs de risque d'infection tuberculeuse sont plus susceptibles de développer une tuberculose active en cas de consommation de drogue injectable. La proportion de ces individus à progresser vers la maladie a été estimée à 8 % contre 0,2 % dans la population générale [358].

Les utilisateurs de cocaïne par voie inhalée deviennent pareillement plus vulnérables à la tuberculose pulmonaire en raison des dommages respiratoires occasionnés par cette drogue. Cela peut également être lié au fait que ces drogues dures inhibent la synthèse des macrophages et des cytokines immuno-régulatrices, qui restent cruciales dans la défense contre le *M.tuberculosis* [358]. Actuellement, la voie inhalée est préférée à la voie injectable du fait des dangers de contamination par le VIH [358].

Il a été illustré à travers une étude cas-témoin que les personnes qui consomment du crack (cocaïne) ou autres drogues dures sont respectivement, 2,4 fois et 1,6 fois plus susceptibles d'avoir des frottis positifs au moment du diagnostic que les personnes non consommatrices de telles drogues [358].

Par ailleurs, les consommateurs de drogues se révèlent fréquemment s'adonner à l'alcool ; ce qui majore les risques d'infection et de tuberculose active. Il s'avère également que l'usage de la drogue est criminalisé dans bon nombre de pays. En Thaïland, Hayashi et ses collaborateurs ont rapporté que 80 % des sujets toxicomanes de leur étude ont été incarcéré au moins une fois ; sachant que les prisons sont des lieux qui favorisent la transmission de la maladie compte tenu de la promiscuité qui y règne [76].

- **3.3.9.2 Le cannabis**

Le cannabis, également connu sous le nom de marijuana représente la substance psycho-active illicite la plus fréquemment utilisée dans le monde. Bien qu'il soit considéré comme une drogue douce, des études ont clairement révélé les effets néfastes psychiatriques et addictifs qui lui sont associés [393].

Des études ont par ailleurs montré que l'usage régulier du cannabis pouvait diminuer la synthèse du TNF- α [394], [395] et impacter tout un ensemble d'autres cytokines [395].

Toutefois, bien qu'il existe certaines preuves suggérant que le cannabis puisse posséder des propriétés immunosuppressives [396], les données actuelles restent insuffisantes pour pouvoir en tirer des conclusions unanimes [397].

Clare E. French et *al.* [398] dans une revue systématique récente publiée en 2019 n'ont en réalité décelé que 11 études pertinentes portant sur l'association entre la consommation cannabis et l'infection ou tuberculose maladie. Celles qui ont analysé le risque lié à l'infection tuberculeuse latente ont toutes démontré le lien avec le cannabis (néanmoins, ce ne sont pas toutes les études qui ont réalisé un ajustement pour la confusion). Quant à celles évaluant le risque de la tuberculose active, il n'a pas été décelé de preuve en faveur d'une telle association après le contrôle des facteurs de confusion.

Nous pouvons ainsi conclure que les preuves en faveur d'un lien cannabis-TB restent minces. Parallèlement, il faut admettre qu'un manque d'études sur le sujet a clairement été constaté et que la qualité des études disponibles est plutôt médiocre. L'existence d'un potentiel lien entre l'usage du cannabis et la tuberculose ne pourrait être à cet effet, totalement exclue compte tenue de la faible littérature disponible, sans oublier aussi que plusieurs rapports d'épidémies ont signalé un tel lien. D'autres études de hautes qualités restent de ce fait justifiées [398].

3.4 Les problèmes liés au système de santé et mise au point sur l'absence de la cicatrice vaccinale BCG

3.4.1 Les problèmes liés au système de santé

Les retards tant d'un point de vue diagnostic que vis-à-vis de la mise en route du traitement de la tuberculose pulmonaire peuvent contribuer à accentuer la transmission de la maladie dans la communauté [23].

En effet, Pour évaluer l'efficacité d'un programme de lutte contre la tuberculose, il est important d'arriver à contrôler et à apprécier les retards liés au diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Il convient également de se préoccuper à rechercher à identifier les éventuelles difficultés liées au parcours des soins [399].

Les retards relatifs au diagnostic de la maladie peuvent ainsi être imputables soit aux patients soit aux systèmes de santé [400].

Une méta-analyse publiée récemment en 2017 par F Getnet et *al.* [399] s'est justement intéressé à l'ampleur des retards diagnostics de la tuberculose pulmonaire dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. Il s'est avéré que la moitié des études de cette méta-analyse ont rapporté un retard médian dépassant les 60 jours. Les retards imputés aux patients ou aux soignants étaient comparables. Le délai médian concernant le délai patient était situé entre 4 et 199 jours (25 et 75ème percentile = 15-50). Le délai soignant se situait quant à lui entre 2 et 128,5 jours (25 et 75ème percentile = 12-34) et le délai total entre 30 à 366,5 jours (25ème et 75ème percentiles = 44-78,8). Nous pouvons ainsi remarquer que la durée minimale du délai total correspondait à 30 jours ; ce qui témoigne de l'existence d'un risque élevé de transmission de la maladie.

Cette méta-analyse a permis en outre de montrer que les retards du diagnostic de la tuberculose pulmonaire sont aussi importants qu'il y a dix ans [399].

Une revue systématique plus récente menée par S Bello et *al.* (2019) [401] a estimé que le délai total moyen lié au diagnostic de la TB était de 87,6 jours (IC à 95%: 81,4–93,9). Le retard du diagnostic a principalement été imputé au patient. Néanmoins, les études n'incluant pas les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire ont montré que le délai moyen lié au médecin a augmenté en moyenne de 45 jours, rejoignant approximativement le délai patient.

Une étude réalisée en France en 2010 par Tattevin P et *al.*[402] portant sur le délai du diagnostic de la tuberculose a signalé un délai moyen total de 97 jours (médiane 68 jours, IQR 33-111). Les tuberculoses étudiées étaient en majorité des TB pulmonaires, soit 76,4 % des cas.

A noter que le diagnostic de la maladie est souvent retardé chez les patients sous traitement immunosuppresseur au long cours, du fait de l'absence des symptômes [403].

Bien qu'un délai de retard diagnostic acceptable ne soit pas connu, l'OMS recommande toutefois de réaliser les diagnostics de la TB pulmonaire dans les 2 à 3 semaines qui suivent le début de la toux [404].

D'autre part, Melsew YA et *al.*[24] ont souligné qu'un retard thérapeutique de plus de 28 jours constituait un indicateur important de contagiosité.

3.4.2 Mise au point sur l'absence de cicatrice vaccinale BCG

Le Bacillus Calmette-Guérin (BCG) est le seul vaccin actuellement disponible contre la tuberculose. Sa période de protection est d'au moins dix ans et son efficacité vaccinale peut perdurer jusqu'à 15-20 ans [405], [406].

Les protections les plus longues ont été retrouvées parmi les personnes qui ont été vaccinées à la naissance et parmi celles qui avaient un TCT négatif avant la vaccination [60].

Il convient de souligner que le vaccin ne peut en réalité protéger que contre les formes graves de la tuberculose de l'enfant notamment, les méningites et les miliaires et non de la primo-infection et de la réactivation des ITL [404].

Mangtani P et *al.* [407] ont indiqué que l'effet protecteur du BCG était maximal dans les essais cliniques de vaccination réalisés à l'âge scolaire et en période néonatale. Les études menées chez les sujets âgés de plus de 15 ans n'ont pas fourni de preuves cohérentes d'une protection, bien que certains travaux aient trouvé une certaine protection chez l'adulte. La protection vaccinale semble par ailleurs être plus efficace contre la tuberculose miliaire et méningée comme indiqué précédemment, que contre la tuberculose pulmonaire.

En fait, les études menées sur la mesure de l'effet protecteur du BCG contre la tuberculose pulmonaire ont largement différé selon les travaux de recherche. L'une des études réalisée estime que l'effet protecteur du vaccin est de 50%. Il a également été souligné que le BCG offrait une meilleure protection contre la tuberculose pulmonaire en cas d'absence de primo-infection tuberculeuse (par le bacille de Koch ou d'autres mycobactéries) [407].

L'effet protecteur de la vaccination BCG semble d'autre part varier selon les régions; il a été constaté une tendance baissière de l'efficacité en se dirigeant vers les zones équatoriales. Cela pourrait être lié à des interactions vraisemblablement plus fréquentes avec les mycobactéries non tuberculeuses qui sont habituelles dans ces régions tropicales [31].

L'OMS recommande la vaccination BCG à dose unique à la naissance dans les pays à forte incidence de tuberculose, définis par une incidence globale (TB toutes formes) dépassant les 40 cas / 100 000 habitants/année [60].

Le BCG laisse une cicatrice vaccinale typique qui indique qu'il a bien eu lieu. Toutefois, des travaux ont montré que 8,6 à 49 % des enfants n'avaient pas développé de cicatrice BCG malgré qu'ils aient été vaccinés [408]–[410]. Néanmoins, il n'y a pas de preuve actuelle à l'égard de la présence ou non de la cicatrice vaccinale qui soit liée à l'efficacité du vaccin [411], [412].

Selon Surekha Rani H et *al.* [412], les enfants ayant reçu le vaccin à la naissance seraient plus susceptibles de ne pas avoir de cicatrice vaccinale comparativement à ceux qui ont été vaccinés à un âge plus avancé. Néanmoins, l'absence de cicatrice BCG ne signifie pas nécessairement que la vaccination a échoué puisque la plupart des enfants sans cicatrice présentent habituellement des tests tuberculiques positifs.

En Algérie, entre 1968 et 1971, une campagne de vaccination BCG à grande échelle a eu lieu dans toutes les régions du pays ciblant les sujets de moins de 20 ans. Dès 1969, la vaccination BCG était assurée et rendue obligatoire [51].

3.5 Facteurs Génétiques/ Ethnie

3.5.1 Facteurs génétiques de susceptibilité à la tuberculose

La tuberculose était considérée dans l'ancien temps comme une histoire familiale ; en effet, il était devenu évident qu'elle atteignait préférentiellement les parents proches que les contacts non apparentés [413].

Depuis, diverses recherches ont révélé qu'il existait en réalité, un lien entre la susceptibilité (ou la résistance) à la tuberculose et les facteurs génétiques. Les différences perçues en termes de résistance ou au contraire de sensibilité face à la tuberculose sont ainsi grandement influencées par les caractéristiques génétiques de l'hôte [414].

- **3.5.1.1 Sensibilité Mendélienne aux maladies mycobactériennes**

La sensibilité mendélienne aux mycobactéries (SMM) est une maladie rare, généralement familiale, caractérisée par une susceptibilité aux mycobactéries peu virulentes, tels les mycobactéries atypiques ou même le vaccin BCG, chez des sujets manifestement sains et ne présentant à priori, aucune anomalie du bilan sanguin de routine [414], [415].

Les sujets atteints d'une (SMM) sont également vulnérables à d'autres germes intracellulaires et notamment à la tuberculose. Neuf gènes impliqués dans cette affection ont été découverts depuis 1996, à savoir : « *IFN GR1, IFN GR2, STAT 1, IL12 B, IL12 RB1, ISG 15, IRF 8, NEMO, CYBB* » [415].

La (SMM) constitue un important terrain favorisant l'évolution de l'ITL vers la tuberculose active [11].

Les patients atteints de cette affection présentent en fait, une altération immunitaire congénitale en rapport avec l'immunité anti-mycobactérienne au niveau de l'axe IL12/ l'IFN- γ [415].

- **3.5.1.2 Etude des gènes candidats à la tuberculose**

De nombreuses recherches dédiées à l'étude des gènes de la susceptibilité à la tuberculose ont été réalisées durant ces dernières années [413].

« Chez l'homme, la grande majorité des recherches génétiques réalisées dans la tuberculose pulmonaire ont été des études d'association avec certains gènes par hypothèse. Globalement, très peu d'études ont donné des résultats qui ont pu être reproduits de façon convaincante » [416]. Néanmoins, il existe 15 gènes qui ont pu être liés à la tuberculose pulmonaire, confirmés au moins par cinq études à l'appui. Ces principaux gènes sont : « *CD209/DC-SIGN, HLA-A, HLA-DQB1, HLA-DRB1, IFNG (interféron gamma), IFNGR1, IL10, MBL2, MCP1 NRAMP1/SLC11A1, TLR2, TLR4, TLR9, TNF alpha, VDR* [413].

Le plus grand nombre d'étude a porté sur les gènes HLA-DRB1 et VDR [413].

Néanmoins, il convient de signaler que peu d'associations entre les gènes suscités et la tuberculose ont été rapportées dans les populations africaines, qui à notre connaissance payent le plus lourd tribut de la maladie [413].

Plusieurs explications sont possibles ; toutefois, la sous évaluation des facteurs génétiques dans ces populations est plausible, vu que très peu d'études sont réalisées sur le sujet en Afrique. On pourrait également concevoir que la susceptibilité génétique à la tuberculose soit différente dans la population africaine [413].

En Algérie (à Alger), l'étude de la prédisposition génétique à la tuberculose pulmonaire dans La thèse du Professeur Benbetka [417] a permis d'identifier une différence significative entre les gènes TLR2 et TNF- α en appariant les cas et leur témoins selon l'âge et le sexe.

3.5.2 Ethnie

Les études réalisées en Australie et au Canada publiées respectivement en 1995 et en 2004 ont rapporté que les autochtones étaient plus à risque de développer la tuberculose comparativement aux non autochtones. Les indigènes de ces régions avaient assurément développé plus de facteurs de risque liés à la tuberculose, tels que le tabagisme, l'alcoolisme ou le diabète [23]. La progression des taux de réactivation de la tuberculose sur le long termes avait d'ailleurs été prévue par les scientifiques de cette époque [23].

D'autre part, des disparités raciales entre les Noirs et les Blancs ont largement été signalées dans la répartition des cas de la tuberculose aux États-Unis [418], [419].

P. Victor de Sousa Viana et *al.*[420] ont également montré qu'il existait des inégalités ethniques au sein de la population brésilienne; les taux de tuberculose les plus importants étant notés chez les noirs et dans la population autochtone.

L'étude de Grace A. Noppert et *al.*[421] qui a analysé les tendances de l'incidence de la tuberculose au Michigan (Etats-Unis), sur une période de neuf ans a véritablement observé des différences d'incidence de la maladie en fonction de la race et du lieu de naissance. Ces disparités raciales ont dans une certaine mesure fait ressortir que la survenue de la tuberculose était plutôt socialement structurée. Les TB pulmonaire dues à des transmissions récentes ont principalement concerné les Noirs, quant aux tuberculoses de réactivations d'ITL, elles ont affecté beaucoup plus les populations asiatiques.

La diversité épidémiologique de la tuberculose en rapport avec l'origine ethnique serait vraisemblablement le résultat de plusieurs facteurs comme la génétique, l'immunité et l'environnement [317], [422].

Problématique & objectifs de l'étude

Bien que l'incidence globale de la tuberculose ait diminué au lendemain de l'indépendance, le poids de la maladie demeure toutefois présent et suscite toujours un problème de santé publique. L'Algérie est un pays à revenu intermédiaire où les incidences de la tuberculose ont été estimés selon l'Institut National de la Santé Publique (INSP) à 54,6 cas / 100 000 habitants en 2017 et à 54,7 cas / 100 000 habitants en 2018.

Bien qu'une amélioration ait été noté par rapport à l'année 2001 qui avait enregistré un taux de 60,1 cas / 100 000 habitants, il reste clair que la régression des taux d'incidence globaux demeure lente. Cet aperçu reflète l'évidence que nous sommes encore loin de l'objectif de l'élimination de la tuberculose en Algérie. L'évolution de l'épidémiologie locale du pays à été particulière durant ces dernières années. Nous avons pu remarquer une tendance baissière des notifications des TP M+ avec une hausse progressive des TEP. Cela a indéniablement impacté sur les taux d'incidence globaux (TB toutes formes) qui n'ont véritablement baissé que très graduellement.

Cette tendance à développer plus couramment des TEP, essentiellement constatée parmi la population féminine, serait vraisemblablement liée à une interaction complexe entre agent bactérien de la TB et les diverses caractéristiques génétiques, immunologiques, comportementales et démographiques de l'hôte. Il convient néanmoins de rappeler que les TEP ne se révèlent en réalité qu'après un contact préalable (connu ou non) avec l'agent bactérien provenant d'un cas source atteint de tuberculose pulmonaire. Ces TEP ne sont ainsi que le reflet de l'évolution de l'infection vers la tuberculose maladie après une contamination par la forme pulmonaire contagieuse.

La wilaya de Blida fait partie des régions les plus concernées par la TB dans le pays et la maladie demeure à ce jour un problème de santé publique. Les incidences des TP (M+) communiquées par la DSP de Blida, étaient de 18,2 et 15,5 cas / 100 000 habitants pour les années 2017 et 2018 respectivement. Les incidences des nouveaux cas répertoriés en fonction de l'âge, retrouvent toujours des proportions élevées parmi les adultes jeunes résultant probablement de surinfections exogènes et témoignant d'une transmission active de la maladie.

Aucune enquête étiologique permettant d'analyser de manière globale, les principaux facteurs prédisposant à la tuberculose pulmonaire n'a été menée en Algérie et notamment dans la wilaya de Blida. Dès lors, pourquoi y a-t-il toujours tant de tuberculose à Blida ? Quels sont les facteurs favorisant le développement des TB pulmonaires qui sont à l'origine de nouvelles formes actives de la maladie ?

Les données relatives au degré d'implication des facteurs de risque retenus dans la genèse de la maladie auront un impact significatif sur la hiérarchisation des mesures de santé à mettre en œuvre. En vue d'une réduction supplémentaire des cas incidents de tuberculose se projetant dans l'optique de la stratégie End TB (qui vise à éliminer la maladie), notre démarche qui vise à déceler les principaux facteurs de risque de la maladie nous permettra d'améliorer la prévention.

Objectif de l'étude

Objectif principal : déterminer les principaux facteurs de risque associés à la tuberculose pulmonaire au niveau de la Wilaya de Blida.

Objectifs secondaires :

- ✓ Evaluer l'impact des facteurs de risque identifiés au niveau de la population.
- ✓ Suggérer des actions à mener qui seraient susceptibles d'agir sur les facteurs modifiables.

II. DEUXIEME PARTIE

Approche opérationnelle & étude

4. Chapitre 4 : Protocole d'étude de l'évaluation des facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire

4.1 Cadre de l'étude

La wilaya de Blida est une région de 1 478,68 Km², située à la partie Nord du pays et localisée à 50 Km de la capitale. Elle est subdivisée en 10 Dairas et 25 communes [423].

Sa population a été estimée en 2018, à 1 312 565 habitants selon la Direction de la Santé de la Wilaya.

Les besoins en structure de santé respiratoire dans le secteur public sont couverts par 2 services de pneumo-phtisiologie et différentes structures de soins qui sont sous l'égide des Etablissements Public de Santé de Proximité (EPSP).

Ainsi, la wilaya est dotée de quatre Services de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires désignés par l'acronyme (SCTMR) qui ont la responsabilité de dépister et de traiter les cas de tuberculoses relevant du territoire couvert par l'EPSP de la région.

Ces SCTMR qui sont des services de première référence pour les malades qui sont envoyés des différentes organisations de santé siègent dans des polycliniques, hormis l'SCTMR de Larbâa qui est situé dans un centre de santé mais qui reste à proximité d'une polyclinique.

Pour rappel, les SCTMR, les polycliniques et les centres de soins sont sous l'égide de L'EPSP.

Il existe 4 EPSP dans la Wilaya de Blida qui sont représentés par :

- **L'EPSP de Blida**, qui couvre les structures sanitaires de Blida, Ouled Yaich, Beni-Mered, Bouarfa et Chréa.
- **L'EPSP de Mouzaïa** qui couvre les structures sanitaires de Mouzaïa, Ouled Alleug, Béni Tamou, Chiffa, Ain-Romana, El-affroun et Oued Djer.
- **L'EPSP de Larbâa** qui couvre les structures sanitaires de Larbâa, Meftah, Djebabra, Souhane, Ouled Slama, Bougara, Hammam Mellouane.
- **L'EPSP de Boufarik** qui couvre les structures sanitaires de Benkhellil, Boufarik, chebli, Bouinane, Soumaâ et Gurrouaou (**Figure 11**).

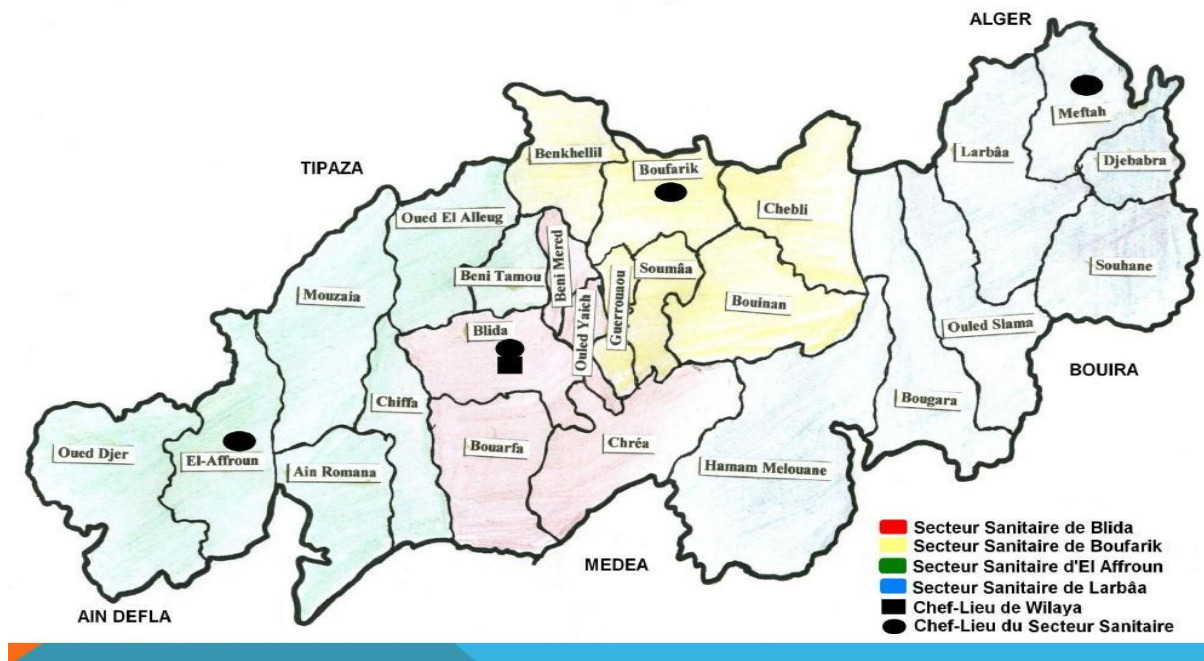


Figure 11 : Répartition des EPSP au niveau de la Wilaya de Blida (Image empruntée de la Direction de la santé et de la population de la Wilaya).

Les 4 SCTMR sont répartis suivant la sectorisation des EPSP:

- L' SCTMR de Blida est situé dans la polyclinique « les Bananiers » et est rattaché à l'EPSP de Ouled Yaïch, Blida.
- L' SCTMR de Mouzaïa est situé dans la polyclinique de Mouzaïa et est rattaché à l'EPSP de Mouzaïa.
- L' SCTMR de Boufarik est situé au sein d'une polyclinique et est rattachée à l'EPSP de Bouinar.
- et L' SCTMR de Larbâa qui est localisé dans un centre de santé à proximité de la polyclinique de Larbâa et fait partie de l'EPSP de Larbâa.

Les patients sont pris en charge dans chaque SCTMR en fonction de leur lieu de résidence et suivant la zone de couverture de l'EPSP de leur région.

Au niveau des polycliniques où siègent les SCTMR, il existe des consultations de médecine générale et des consultations spécialisées diverses. Ces structures sont dotées d'un laboratoire d'analyses médicales et d'un appareillage de radiologie.

Concernant les services hospitaliers de pneumo-phtisiologie, l'un est situé au niveau de l'établissement public hospitalier de Blida (EPH Blida) et l'autre au niveau de l'EPH de Meftah.

Les malades hospitalisés pour tuberculose pulmonaire avec altération de l'état général, comorbidités ou hémoptysies au niveau de ces EPH, sont adressés rigoureusement à leur sortie vers le SCTMR de leur lieu de résidence ; ces malades sont donc automatiquement recensés par nos soins.

Cette étude s'est déroulée au niveau de l'ensemble des Services de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires de la Wilaya de Blida.

Les patients faisant référence aux cas ont été recrutés au niveau des Services de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (SCTMR).

Les témoins ont été recrutés à partir de la même structure de soins (polycliniques où siègent les SCTMR), au niveau des consultations de Médecine Générale.

4.2 Abord officiel et démarche préconisée

4.2.1 Abord officiel (information des responsables)

Une première étape conçue pour informer les responsables de la santé de la wilaya de Blida a été essentielle pour la conception de l'étude.

- Ainsi, la Direction Générale de la santé (DSP) de la Wilaya à été saisie et informée du cadre de l'étude pour nous permettre de travailler avec les médecins responsables des SCTMR.
- En collaboration avec la DSP, les Directeurs des EPSP ont été informés sur l'enquête à réaliser pour nous faciliter l'accès à la radiologie et au laboratoire d'analyses médicales.
- Le Directeur de l'Institut du Rein de Blida à été sollicité pour nous mettre à disposition une salle afin d'effectuer une journée de formation sur l'objectif et les modalités de l'enquête à réaliser.

4.2.2 Démarche préconisée

4.2.2.1 Identification et formation des enquêteurs

Tous les médecins exerçant au niveau des SCTMR ont été invités à participer à l'enquête.

La deuxième étape a ainsi consisté à organiser une formation des enquêteurs.

Les objectifs de cette formation sont :

- ✓ D'expliquer les objectifs de l'étude
- ✓ D'initier les médecins à l'utilisation du questionnaire.

Ainsi, tous les médecins exerçants au niveau des SCTMR impliqués dans la lutte anti tuberculeuse de la wilaya ont été invités le 26 mars 2018 à une journée de formation durant laquelle tous les aspects de l'enquête et du questionnaire leur ont été clairement expliqués. **(Annexe 5: déroulement de la formation).**

Les responsables des laboratoires d'analyses médicales, les médecins généralistes coordinateurs, les représentants du personnel paramédical ont été conviés également à cette journée de formation pour assurer le maximum d'information et assurer la coordination des tâches.

Cette journée a eu lieu en présence de Madame le Professeur Taright, du Représentant du Directeur de la santé de la Wilaya de Blida, de la Responsable de la prévention au niveau de la DSP et des Directeurs des EPSP.

4.2.2.2 Moyens pratiques à disposition des enquêteurs

Tous les moyens matériels ont été mis à la disposition des enquêteurs pour le lancement de l'étude.

Chaque SCTMR est doté de :

- ✓ trieurs libellés comme suit :
 - Numéro 1 : ouverture de dossier (avec signature de consentement), radiographie du thorax et résultats des bascilloscopies.
 - Numéro 2 : questionnaires avec résultats des analyses médicales.
 - Numéro 3 : réservé aux dossiers en attente des cultures.
- ✓ 1 registre a été remis aux médecins (pour noter les cas : Noms, prénoms, dates d'inclusion des patients),
- ✓ 1 registre a été remis aux responsables des laboratoires (pour mentionner les Noms, prénoms ainsi que les dates de prélèvement et les résultats),
- ✓ boîtes d'archives.
- ✓ Agrafeuses, trombones,
- ✓ 1 toise.
- ✓ 1 livret reproduisant des photos de médicaments (**Annexe 4**).

Pour faciliter le travail, les livrets photos comportant les corticoïdes, AINS et IPP disponibles au niveau des officines ont été mis à la disposition des médecins enquêteurs.

Ces livrets nous ont aidés à répertorier les expositions médicamenteuses. La vérification des ordonnances de prescription était aussi un autre moyen utilisé quand celles-ci étaient disponibles.

4.3 Patients et méthodes

4.3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins appariée multicentrique et prospective. Elle s'est déroulée au niveau des quatre polycliniques où siègent les SCTMR de la Wilaya de Blida, du 1^{er} avril 2018 au 29 mai 2019. Le recrutement des patients faisant référence aux cas ainsi que celui des témoins a été fait au niveau de ces structures de soin. L'appariement s'est fait sur les données sociodémographiques, à savoir : l'âge, le sexe et le lieu de résidence suivant la zone de couverture sanitaire de l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) [424].

4.3.2 Recueil des données

Les données étaient recueillies au fur et à mesure du recrutement des patients sur un questionnaire semi-ouvert mis à disposition des enquêteurs, avec mise en avant de l'ensemble des variables répondant aux objectifs de l'étude (**Annexe 1**).

Les facteurs de risque ont été proposés sur la base de l'analyse bibliographique de la littérature et sur les données d'études similaires. En raison de la faible prévalence du VIH/Sida dans notre pays, ainsi que la non disponibilité du dosage de la vitamine D, ces facteurs de risque n'ont pas été étudiés.

4.3.2.1 Définitions des facteurs de risque

■ Délai de diagnostic

La date du diagnostic a été définie par la date de la confirmation bactériologique (M+ et /ou C+) de la tuberculose pulmonaire.

Les délais ont été définis comme suit :

- Délai patient (ou retard lié au patient)

Correspond à l'intervalle de temps entre l'apparition du symptôme de la TB pulmonaire (toux), reconnu par le patient et la première consultation auprès d'un médecin [399].

Nous avons choisi le début de la toux comme point de départ du parcours thérapeutique des patients. Si un participant pouvait se rappeler du mois et non du jour exact, le 15 du mois était pris en compte.

- Délai soignant (ou retard lié au système de santé)

Correspond à l'intervalle de temps entre la première consultation médicale et la date du diagnostic [399].

- Délai total (ou retard total)

C'est l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes de la TB pulmonaire (toux) et la date du diagnostic. Ainsi, ceci correspond à la somme du délai patient et du délai soignant [399]. (Figure 12)

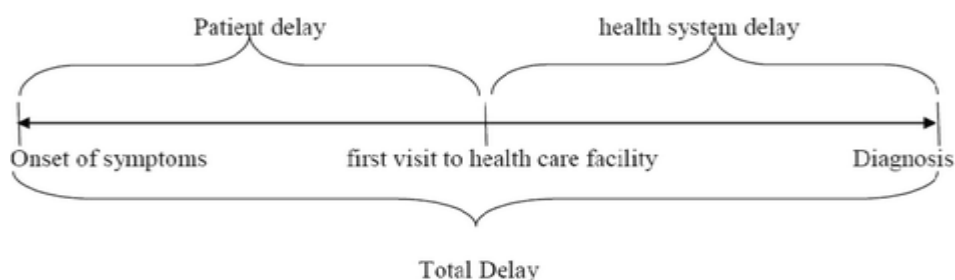


Figure 12 : Illustration du délai patient, du délai lié au système de santé et du délai total [399].

Les seuils de délais totaux recommandés par l'OMS sont de 15 et 21 jours ; néanmoins, de nombreuses études, utilisent un seuil 30 jours [399].

■ Les personnes âgées

La vieillesse connaît plusieurs définitions ; dans notre étude, nous avons utilisé la définition la plus courante de l’OMS qui retient le critère d’âge de 65 ans et plus [425].

■ L’Indice de masse corporel (IMC)

L’IMC, est une mesure permettant d’indiquer l’état nutritionnel d’un adulte. Il est défini selon la formule : le poids d’une personne divisé par sa taille au carré (kg / m²). Le poids étant désigné en kilogrammes et la taille en mètres [426].

Pour les adultes de plus de 20 ans, l’IMC entre dans l’une des catégories suivantes (**tableau 1**).

Tableau 1 : État nutritionnel en fonction de l’IMC [426].

IMC	État nutritionnel
< 18,5	Insuffisance pondérale
18.5–24.9	Poids normal
25.0–29.9	surpoids
30.0–34.9	Obésité classe I
35.0–39.9	Obésité classe II
≥ 40	Obésité classe III

Le calcul de l’IMC peut être également effectué chez les enfants et les adolescents. Chez les enfants, l’IMC calculé est comparé aux z-scores ou aux centiles [426].

Pour les enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans, le surpoids est défini comme une valeur d’IMC pour l’âge supérieure à (+1 déviation standard, DS) et l’obésité comme une valeur d’IMC pour l’âge supérieure à (+2 DS) [426].

L’insuffisance pondérale de ce groupe d’âge est définie conformément aux critères de l’OMS par les Z-scores de l’IMC en dessous de 2 écarts types (déviation standard) par rapport aux valeurs normales. L’insuffisance pondérale peut être utilisée comme un indicateur indirect de la sous-nutrition [427].

Le poids et la taille ont été mesurés chez les participants de l’enquête avec des vêtements légers et sans chaussures. Le poids a été mesuré grâce à une balance présente au niveau de chaque consultation. La hauteur des participants a été calculée à l’aide d’une toise.

Pour le calcul de l’IMC nous avons pris en compte le poids de l’année précédente. Pour les patients qui ne connaissaient pas leur poids antérieur ; l’annonce du poids actuel et un échange portant sur leur corpulence de l’année précédente nous a permis d’avoir un poids antérieur approximatif.

Les patients ont ainsi été classés en : poids insuffisant, poids normal, surpoids ou obésité (**tableau 1**).

■ La date d'entrée dans le pays pour les migrants provenant de pays à haute prévalence de TB

La date d'entrée des migrants dans le territoire national précise le mois et l'année d'entrée dans le pays ; pour certains, la date communiquée était approximative [428].

■ La charge bacillaire du cas index

La charge bacillaire est liée aux résultats des frottis d'expectoration. Les résultats des frottis ont été définis comme suit, selon le guide National de lutte antituberculeuse :

- Frottis positif riche → nombre de bacilles observés : > 10 bacilles / champ (résultat de la microscopie : +++).
- Frottis positif moyen : 1 à 10 bacilles/ champ (++)
- Frottis positif faible : 10 à 99 bacilles sur 100 champs (+).
- Frottis douteux : 1 à 9 bacilles / 300 champs → refaire l'examen.
- Frottis négatif : 0 bacille sur 300 champs [51].

■ L'étendue de la maladie pulmonaire et caractère cavitaire des lésions

Le code de lecture des images radiologiques utilisé en Algérie s'inspire à la fois de celui de l'OMS, de l'Union Internationale Contre la *Tuberculose* (UICT) (**Encadré 1**) et de la classification des cas de tuberculose de la National Tuberculosis Association (**Encadré 2**). Le côté atteint devra également être mentionné [429].

Encadré 1 : Code de lecture des radiographies du thorax (selon l'OMS et l'UICT)[429].

0. Image normale
1. Anomalies radiologiques extra-respiratoires (telles les opacités de la paroi thoracique ou les anomalies cardio-vasculaires)
2. Anomalies radiologiques de l'appareil respiratoire considérées par le lecteur comme non tuberculeuses
3. Calcifications pulmonaires ou hilaires isolées (sans autres images)
4. Petites opacités pleurales considérées comme n'ayant pas de signification clinique actuelle *
5. Opacités hilaires ganglionnaires isolées, sans autres anomalies
6. Opacités pleurales (avec ou sans adénopathies) mais sans opacité pulmonaire visible.
7. Opacités pulmonaires non cavitaires considérées par le lecteur comme sans signification clinique actuelle *
8. Opacités pulmonaires non cavitaires considérées par le lecteur comme ayant une signification clinique **
9. Opacités pulmonaires avec cavités certaines considérées par le lecteur comme ayant une signification clinique**

* Sans signification clinique de tuberculose actuellement évolutive

** Avec une signification clinique de tuberculose évolutive

Encadré 2 : Classification radiologique des cas de TP selon leur étendue [51].

Etendue I : Lésions minimales: Lésions discrètes sans excavation manifeste, localisées dans une partie limitée de l'un ou de deux poumons. L'étendue totale des lésions, sans tenir compte de leur distribution, ne devra pas dépasser l'équivalent du volume du tissu pulmonaire qui siège au-dessus de la deuxième articulation chondro-sternale et de l'épine de la quatrième vertèbre dorsale ou le corps de la cinquième.

Etendue II : Lésions modérément importantes : Un seul ou deux poumons peuvent être atteints, mais l'étendue totale des lésions ne doit pas dépasser les limites suivantes:

- Lésions discrètes disséminées qui ne doivent pas s'étendre au-delà du volume d'un poumon (ou de son équivalent dans les deux poumons).
- Lésions denses et confluentes qui ne doivent pas dépasser le tiers du volume du poumon: le diamètre total des cavités devant être inférieur à 4 centimètres.

Etendue III : Lésions très importantes : Lésions plus étendues que les lésions modérées.

■ Cicatrice BCG

En général, il est difficile d'obtenir des informations fiables sur les antécédents de vaccination. Le moyen le plus courant d'être renseigné sur la vaccination BCG consiste à contrôler la cicatrice vaccinale.

Au cours de l'enquête, la cicatrice vaccinale a été recherchée au niveau de la face interne de l'avant-bras surtout à gauche.

Chez les sujets âgés la cicatrice vaccinale a beaucoup plus été recherchée au niveau du deltoïde.

■ Habitat

Plusieurs types sont identifiés : villa, appartement, maisons traditionnelles, bidonvilles.

La même définition est utilisée pour villa quelque soit le nombre de niveaux, incluant ainsi les maisons construites à même le sol.

Pour les personnes habitants dans des villas à étages, seul l'étage utilisé par la famille a été mentionnée.

■ Eau courante/ Electricité/ Gaz de ville

Les conditions de vie sont principalement axées sur la recherche des commodités de base telles que, les conditions de logement : nombre d'occupants par pièce, la disponibilité d'eau potable, l'électricité et le gaz de ville.

■ L'exposition à la biomasse

Définie comme l'utilisation actuelle et régulière du bois comme combustible de cuisson ou de chauffage.

La durée d'exposition est également estimée en nombre d'années d'exposition.

■ Sans domicile fixe (SDF)

Les personnes SDF sont définies comme des personnes dormant dans la rue ou dans des centres d'accueil sociaux [428].

■ Propriété

Les patients propriétaires de leur logements ou demeurant dans la maison familiale ont été considérés comme propriétaires, contrairement aux locataires de logement, aux patients demeurant dans les bidonvilles ou les sans domicile fixe.

■ Les sujets contacts

Définition d'un Sujet contact : toute personne qui a été exposée à un cas de tuberculose pulmonaire [430].

Définition d'un cas index de tuberculose : correspond à la personne atteinte de tuberculose pulmonaire identifiée au sein d'un ménage ou d'un autre milieu commun dans lequel d'autres personnes peuvent avoir été exposées. La recherche des contacts sera centrée sur le cas index ; toutefois, ce dernier n'est pas assurément le cas source [430].

On distingue :

- **Les contacts étroits (contacts du premier cercle)**
 - Les contacts domestiques: personnes qui ont partagé le même espace de vie que le cas index durant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées de la journée au cours des 3 mois précédant le début du traitement en cours [430].
 - Les personnes proches : ce sont les collègues de travail, amis ou soignants ayant passé un temps prolongé auprès du cas index, notamment en partageant un même espace limité (de 2 mètres) au quotidien (même bureau, chambre dans foyer ou hôpital, ...) [431].
- **Les contacts réguliers et/ou occasionnels (contacts du deuxième cercle) :** personnes ayant rencontré le cas index pendant une durée moins longue et à des moments moins rapprochés (amis, famille ne vivant pas sous le même toit, collègues, copains de sport) [431].

■ Le niveau d'étude

Le niveau d'étude est défini selon les quatre cycles d'enseignement existant en Algérie : primaire, moyen, secondaire et supérieur (universitaire) et analphabète s'ils ne sont pas allés à l'école.

■ L'emploi

Les employés et les travailleurs indépendants ont été définis comme salariés réguliers.

Les sans emploi ont été définis comme toute «*personne sans travail mais disponible et à la recherche d'un emploi*» [428].

■ Les travailleurs de la santé

Selon l'OMS, un travailleur de la santé est défini comme toute personne activant pour améliorer la santé [432].

Le rapport de l'OMS adopte une approche pragmatique à cette définition et inclut,

- «*Tous les travailleurs rémunérés, employés dans des institutions qui ont pour but d'améliorer la santé*»,
- ainsi que «*ceux dont les activités personnelles sont principalement destinées à améliorer la santé mais qui travaillent pour d'autres types d'organisations*» [432].

Ainsi, cela comprend le personnel médical (médecins), le personnel paramédical (infirmiers, techniciens de radiologie, personnel de laboratoire, pharmaciens), le personnel de soutien (nettoyeurs, convoyeurs) et le personnel administratif [432].

■ Le revenu personnel mensuel

Le Salaire National Minimum Garanti (SNMG) était **fixé en Algérie à 18 000 DA** (2018) [433].

Selon L'Office National des Statistiques (ONS), le salaire moyen algérien était de 39 200 DA (2015).

■ Le diabète

«*Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit en sécrétion d'insuline et/ou d'un dysfonctionnement de celle-ci au niveau des tissus cibles en raison de la résistance à l'insuline*» [434].

Actuellement, tant pour l'American Diabetes Association (ADA) que pour l'OMS le diagnostic de diabète peut être retenu dans quatre circonstances:

- «**Glycémie (sur plasma veineux) à jeun (depuis au moins huit heures) supérieure ou égale à 1,26 g/l (7,0 mmol/l)**»;
- «*Glycémie (sur plasma veineux) deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose (test HGPO) supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l)*» ;

- « Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) mesurée à n'importe quel moment de la journée, supérieure ou égale à 2,00 g/l (11,1 mmol/l) » ;
- « **HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %** en utilisant une mesure par méthode certifiée par le National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) et standardisée aux normes du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) » [434], [435].

En pratique clinique, pour retenir le diagnostic de diabète, il convient de confirmer le résultat anormal au moyen d'une deuxième mesure [434].

Dans notre étude, le diabète « connu » a été défini selon la déclaration des patients qui utilisaient soit des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline.

Le diabète « nouvellement diagnostiqué ou méconnu des patients » a été défini selon les critères diagnostic de l'OMS, par une **glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l** confirmée par une deuxième mesure. Par ailleurs, « le pré-diabète » a été défini par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 à $< 1,26$ g/l, confirmée par une deuxième mesure [435].

■ La présence d'une pathologie maligne

Définie comme l'existence d'une néoplasie actuelle ou antérieure (diagnostiquée durant l'année en cours), auxquels cas les dates devaient être précisées.

■ L'insuffisance rénale chronique (IRC)

Les reins sont des organes qui filtrent le sang, drainant les déchets tout en retenant certaines molécules précieuses, telles les protéines. Si les reins sont endommagés, ils risquent de provoquer des « fuites » de substances telles, les protéines qui peuvent passer dans l'urine [436].

La maladie rénale, appelée également insuffisance rénale, symbolise la diminution de la fonction rénale, quelque soit son étiologie. Ainsi, les reins n'ont plus la capacité à filtrer convenablement le sang [437]. Les causes majeures de l'insuffisance rénale sont dues au diabète et à l'hypertension artérielle [437].

La maladie rénale chronique (MRC) est définie précisément par une baisse du débit de la filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 ml/min/1.73 m² et/ou par la présence d'une atteinte rénale structurelle (telle la protéinurie ou la maladie poly-kystique) pendant plus de 3 mois [438].

Le caractère chronique de l'atteinte rénale est confirmé lorsque l'un des signes ci-après dure depuis plus de 3 mois :

- « Diminution du DFG : DFG < 60 ml/min/1,73 m² » ;
 - Protéinurie ou albuminurie ;
 - « Hématurie : GR > 10 /mm³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique) » ;
 - « Leucocyturie : GB > 10 /mm³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection) » ;
- Anomalie morphologique des reins à l'échographie : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite tailles ou gros reins poly-kystiques, néphrocalcinose [437].

L'albuminurie signifie la présence d'une lésion au niveau de la barrière glomérulaire et peut précéder l'apparition de la baisse du DFG [438].

La Maladie Rénale Chronique est classée en cinq stades de gravité croissante [437].

- **Stade 1** : MRC avec DFG normal ou augmenté (avec un DFG \geq 90 ml/mn),
- **Stade 2** : MRC avec DFG légèrement diminué (entre 60 et 89 ml/mn),
- **Stade 3a** : IRC modérée (avec un DFG compris entre 45 et 59 ml/mn),
- **Stade 3b** : IRC modérée (avec un DFG compris entre 30 et 44 ml/mn),
- **Stade 4** : IRC sévère (avec un DFG entre 15 et 30 ml/mn),
- **Stade 5** : IRC terminale (avec un DFG $<$ 15 ml/mn) [437].

Ainsi, l'évaluation de la fonction rénale se base essentiellement sur la mesure du (DFG) qui permet d'avoir un aperçu sur la quantité des néphrons fonctionnels.

La créatinine, produit de la dégradation de la créatine musculaire, est le marqueur le plus utilisé pour déterminer le DFG ; à noter que la créatinine sanguine est un marqueur peu sensible dans l'insuffisance rénale débutante mais excellent révélateur des insuffisances rénales avancées [439].

Sur le plan pratique, le calcul de la clearance à la créatinine a été effectué systématiquement chez tous les patients en utilisant la formule MDRD et/ou CKD-épi. La découverte d'une baisse du DFG nous a imposé de prescrire une réhydratation orale et un nouveau bilan de créatinine sanguine ; des chimies des urines ont été également au besoin, prescrites. Dans le cas où l'amélioration du DFG n'était pas obtenue, les patients étaient orientés vers un médecin néphrologue référent.

Dans notre étude, les patients ont été définis comme présentant une IRC ou MRC après la confirmation diagnostic du médecin néphrologue. Les IRC terminales au stade de dialyse ont également recherchées.

■ La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

La BPCO est une affection fréquente qui se définit par des symptômes respiratoires chroniques associés à une limitation du débit d'air. Elle est due à une altération des voies respiratoires et / ou des alvéoles et est communément causée par une exposition importante à des particules ou à des gaz nocifs. « *La toux avec ou sans expectorations associée à la dyspnée sont les principaux symptômes respiratoires* » [440].

Le principal facteur de risque de la BPCO est lié au tabagisme ; néanmoins, l'exposition à la biomasse ou à la pollution atmosphérique peuvent aussi contribuer à la survenue de la maladie [440]. Le diagnostic de BPCO nécessite la réalisation d'une spirométrie et c'est la présence d'un VEMS / CVF post-bronchodilatateur $<$ 70 % qui permettra de confirmer le TVO non réversible [440].

Dans notre étude, les patients souffrant de BPCO ont été retenus sur la base qu'ils aient reçu le diagnostic de la maladie par un professionnel de la santé ; le diagnostic a ainsi été retenu par l'auto-déclaration des patients. Dans le cas où les patients disposaient de leur résultat d'explorations fonctionnelles respiratoires, le diagnostic pouvait être facilement confirmé par les enquêteurs.

■ L'asthme bronchique

« *L'asthme est une maladie respiratoire chronique courante, caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires* » [441]. L'asthme bronchique se caractérise par une toux et une dyspnée sifflante qui se manifeste de manière paroxystique. Ces symptômes sont liés à l'épaississement des parois bronchiques, à la broncho- constriction et à l'hypersécrétion muqueuse bronchique [441].

La spirométrie permet de conforter le diagnostic en retrouvant un déficit ventilatoire obstructif réversible sous-bronchodilatateurs. La réversibilité bronchique est définie par une amélioration du VEMS de plus de 200 ml et > 12% par rapport à la valeur de base après prise d'un bronchodilatateur ou après un mois de traitement anti-inflammatoire. La variation de la fonction pulmonaire peut également être documentée par une fluctuation du DEP > 10% au cours de la journée [441].

L'inclusion de patients asthmatiques dans l'étude est effectuée selon leur auto-déclaration suivant qu'ils aient été diagnostiqués auparavant en tant que tels par un professionnel de la santé.

■ La consommation de corticoïdes inhalés (CSI)

Tous les CSI prescrits sont évalués avant la date précédant le jour de l'inclusion dans l'étude. Il est à noter que nous considérons essentiellement **la période de 12 mois précédant la date de l'inclusion**.

Trois CSI sont actuellement disponibles en Algérie: le dipropionate de béclo méthasone, le budésonide, le propionate de fluticasone ; administrés seuls ou en association avec un bêta-2 agoniste. Les doses journalières moyennes sont converties en dose équivalente de fluticasone en microgrammes par jour.

Les patients sont classés en trois catégories en fonction de leur consommation journalière, équivalente en fluticasone: utilisateurs de faibles doses de CSI (100 à 250 µg / jour), utilisateurs de doses moyennes (>250 à 500 µg / jour) et utilisateurs de fortes doses (> 500 µg / jour). L'estimation des équivalences des CSI est choisie sur la base du Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 [441].

Un utilisateur de CSI est défini comme tel si une prescription d'une durée 30 jours ou plus est identifiée avant la date de l'entretien. Les patients qui ont utilisé des CSI durant moins de 30 jours, avant la date de l'inclusion dans l'étude sont considérés comme des non utilisateurs.

■ Les maladies de système

L'expression « *maladie du tissu conjonctif* » ou « *maladies de système* » englobe un large groupe de maladies qui sont accompagnées d'un désordre immunologique [442].

Elles se caractérisent par un état inflammatoire du tissu conjonctif qui engendre des dommages tissulaires évoluant vers une mauvaise cicatrisation. Ces modifications tissulaires conduisent souvent à la formation d'un tissu fibreux entraînant la perte de fonction de l'organe cible. Ces maladies comprennent ainsi, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie entre autres [442].

Dans notre étude, les patients souffrant de maladies de système sont pris en compte sur la base de leurs auto-déclarations.

■ Le reflux gastro- œsophagien

« Le reflux gastro-œsophagien (RGO) correspond à l'ascension d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage en dehors de tout effort de vomissement ». Phénomène que l'on peut considérer comme physiologique en période postprandiale ; il devient pathologique quand les symptômes apparaissent plus de deux fois par semaine et/ou s'il engendre des lésions muqueuses œsophagiennes [443].

« La plainte digestive est typique d'un RGO lorsque le malade décrit un pyrosis, défini comme une brûlure à point de départ épigastrique remontant ensuite derrière le sternum et/ou des régurgitations qui correspondent à la remontée du contenu gastrique le long de l'œsophage jusqu'au pharynx en dehors de tout effort de vomissements ou de toute nausée. Ces deux symptômes sont très spécifiques et leur association est quasi pathognomonique du RGO » [443].

La symptomatologie est encore plus évocatrice quand elle est posturale avec une apparition ou aggravation des symptômes lors du décubitus, de l'antéflexion et/ou après les repas. Le diagnostic de RGO peut également s'envisager en présence de symptômes digestifs moins spécifiques tels, les brûlures œsophagiennes non ascendantes, les éructations, les douleurs épigastriques, voire la dysphagie [443].

Dans notre étude, les patients présentant un RGO sont définis comme ceux ayant des symptômes digestifs typiques (pyrosis et / ou de régurgitations) à l'interrogatoire **survenant plus de deux fois par semaine.**

■ Le post-partum

Par définition, le post-partum est une période débutant deux heures après l'accouchement et s'étendant jusqu'au retour des couches. Celles-ci surviennent en moyenne après un délai de 6 à 8 semaines après la délivrance et peuvent prendre plus de temps à apparaître, particulièrement en cas d'allaitement [444].

Selon l'OMS, le Post-partum est défini comme la période s'étendant du 1^{er} jour après l'accouchement jusqu'au 42^{ème} jour [445].

Dans notre étude, une patiente est définie comme étant en post-partum si elle a accouché récemment sans retour des couches au moment de l'inclusion dans l'étude.

■ Les troubles mentaux

Le trouble mental est un syndrome caractérisé par une perturbation notoire de la cognition et de la régulation des émotions pouvant occasionner des troubles du comportement. Cette atteinte mentale est le reflet d'un dysfonctionnement psychologique, biologique ou simplement d'une anomalie de développement mental. Les troubles mentaux constituent un handicap majeur pour les activités sociales et professionnelles [446].

Les troubles mentaux comprennent plusieurs affections telles : « *la dépression, les troubles affectifs bipolaires, la schizophrénie et autres psychoses, la démence, la déficience intellectuelle et les troubles du développement, y compris l'autisme* » [447].

La charge des troubles mentaux est en croissance exponentielle à travers le monde, générant ainsi de graves conséquences sur la santé et sur le plan social en général. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, près de 76 à 85% des malades mentaux sont privés de soins; ces taux gravitent autour de 35 à 50% au niveau des pays à revenu élevé [448].

Durant notre étude, l'existence de troubles mentaux est prise en compte selon l'auto-déclaration des patients ou de leurs accompagnateurs, nous indiquant un suivi psychiatrique.

■ Le Tabagisme passif

Le tabagisme passif est défini par « l'inhalation involontaire de la fumée du tabac environnemental » par des non fumeurs. D'autres expressions sont utilisées telles "la fumée des autres" ou "le tabagisme environnemental" [449].

La difficulté à mesurer l'exposition est bien réelle ; toutefois, la méthode par questionnaire a été validée dans plusieurs études, notamment, par le rapprochement avec le dosage de la cotinine urinaire. Ce marqueur spécifique de l'exposition au tabac a permis de distinguer les informations essentielles à rechercher en priorité telles, la durée de l'exposition journalière et le volume de la pièce où l'exposition a eu lieu. Simplement, les biais sont inéluctables [449].

« Une étude absolument valide n'existera jamais, mais tout doit être fait pour éviter ou du moins minimiser les biais autant que possible » [449].

Dans notre étude, les fumeurs passifs sont définis comme des sujets non fumeurs, exposés à la fumée de tabac ambiante de manière régulière, **à raison de 4 fois par semaine ou plus.**

■ Le Tabagisme actif

Un fumeur actuel « est une personne qui fume tous les jours (fumeur quotidien) ou qui fume, mais pas tous les jours (fumeur occasionnel) » [450].

Un fumeur quotidien est défini comme « une personne qui fume un produit du tabac au moins une fois par jour (Les personnes fumant tous les jours sauf les jours de jeûne religieux sont toujours répertoriées comme des fumeurs quotidiens) » [450].

Un fumeur occasionnel est défini tel « un sujet qui fume un produit du tabac de manière non quotidienne, pendant une période définie précédant la date de l'enquête » [450].

Un ancien ou ex-fumeur est défini comme « une personne qui a fumé au moins 100 cigarettes ou l'équivalent en tabac dans sa vie, mais qui ne fume plus depuis 6 mois » [450], [451].

Un non-fumeur est défini(e) comme « une personne qui ne fume pas aujourd'hui et qui a fumé moins de 100 cigarettes ou l'équivalent en tabac dans sa vie » [450].

Tous les patients qui participent à l'enquête sont interrogés sur leur consommation moyenne de cigarette/jour, leur durée de tabagisme et pour ceux qui sont sevrés leur durée de sevrage.

D'autre part, la consommation de la chicha est également recherchée.

Un consommateur de chicha est défini comme toute personne utilisant actuellement le narguilé pour fumer du tabac de façon occasionnelle ou régulière.

■ L'alcool

Quand on boit 25cl de bière (soit ¼ de litre), un ballon de vin rouge, une coupe de champagne ou une dose de whisky, il s'agit pratiquement de la même quantité d'alcool pur : cela correspond à une **unité d'alcool** et équivaut à une boisson standard [452]. (Figure 13)

A noter « qu'une unité d'alcool (ou un verre standard) = 10 grammes d'alcool pur » [360].



Figure 13 : Boissons standards équivalentes à une unité d'alcool [452].

En pratique, le type de boisson consommée (bière, vin,...), la quantité prise par jour (en nombre de verres/ jour ou canettes /jour), en tentant de préciser avec le patient la taille des verres, pour nous permettre d'avoir une approximation de la dose journalière consommée sont précisés.

La fréquence de la consommation durant les 12 derniers mois sont également recherchées (< 1 fois/semaine, au moins 1 fois/semaine, tous les jours, aucun).

Ainsi, les quantités sont évaluées (en grammes), en fonction du type d'alcool consommé et de la dose rapportée par le patient tout en se référant aux équivalences mentionnées ci-dessus.

Dans notre étude, la consommation d'alcool est appréciée selon l'auto-déclarée des patients. Un consommateur d'alcool est défini comme une personne ayant déjà consommé n'importe quel type de boisson alcoolisée à un moment quelconque, avant la date de l'entretien.

Un consommateur actuel est défini comme un patient déclarant buvant de l'alcool au moment de l'entretien.

Un ex-consommateur est défini comme un patient déclarant avoir arrêté de boire.

Les patients de l'étude ont été classés en non buveurs, ex-buveurs, buveurs modérés (<38 g d'éthanol par jour) ou buveurs excessifs (> 38 g d'éthanol par jour). Rappelons que qu'en termes de boissons standard « 1 boisson standard = 10 g d'éthanol ; 38 g d'éthanol équivaut à environ 4 boissons par jour » [453].

■ Le cannabis

Est prise en compte la consommation de cannabis conformément à la déclaration des patients.

Un consommateur de cannabis est défini comme une personne utilisant actuellement cette drogue (ou l'ayant utilisé à un moment quelconque avant la date index) de manière régulière et sur une longue période.

Le nombre de joints consommés par jour, la durée de la consommation de la drogue et pour les patients sevrés la date de sevrage sont précisés.

La consommation est calculée sur la base du nombre de joints/an ; ainsi un joint/an est définie comme la consommation d'un joint par jour pendant une année [454].

■ Autre addiction (autre drogues illicites)

La définition retenue pour les utilisateurs « des autres drogues illicites » était réservée aux personnes s'injectant régulièrement des opioïdes, amphétamines ou de la cocaïne sur une longue période. Les drogues illicites comprennent « *la marijuana / haschisch, la cocaïne, l'héroïne, les hallucinogènes ou les substances psychothérapeutiques utilisées à des fins non médicales* » [455].

L'utilisation non médicale de substances psychothérapeutiques « *sur ordonnance* » inclut l'utilisation non médicale « *d'analgésiques, de tranquillisants, de stimulants ou de sédatifs et ne comprend pas les médicaments en vente libre* » [455].

Les données concernant l'utilisation des substances illicites sont obtenues par auto-déclaration des patients.

Un consommateur de drogue illicite est défini comme toute personne ayant déjà consommé ce type de produit de façon régulière et sur une longue période à un moment quelconque avant la date de l'inclusion dans l'étude.

Chez les patients addicts on recherche également la durée d'utilisation.

Les ex-consommateurs sont définis comme des personnes ayant utilisé ces drogues sur une longue période et de façon régulière et qui signalent ne plus en consommer en nous précisant la date du sevrage.

■ La consommation de corticoïdes oraux (CSO) et injectables

Toutes les formes de corticoïdes prescrites sont examinées essentiellement au cours de la période de 12 mois précédant la date d'inclusion dans l'étude. Néanmoins, les utilisateurs de corticoïdes au long cours durant plusieurs années sont aussi pris en compte.

Les corticostéroïdes disponibles sur le marché Algérien sont la bétaméthasone, la dexaméthasone, la méthylprednisolone, la prednisolone, l'hydrocortisone, la cortisone et la triamcinolone sous forme orale et intraveineuse.

Les doses journalières moyennes des corticoïdes oraux et injectables reçues sont calculées en divisant la dose totale consommée par le nombre de jours d'utilisation.

Les doses obtenues sont converties en doses équivalentes de prednisolone par voie orale en milligrammes par jour.

Par la suite, les doses quotidiennes moyennes de corticoïdes sont classées en quatre groupes: aucune utilisation de glucocorticoïde, dose faible (1 à 10 mg / jour), dose moyenne (10,1 à 14,9 mg / jour) et dose élevée (≥ 15 mg / jour) [213], [224].

Seules les durées de prescription dépassant les sept jours sont prises en compte.

Ainsi, les «Non exposés» sont définis comme les personnes ayant utilisé une telle médication durant ≤ 7 jours, au cours l'année qui précède la date de l'inclusion dans l'étude [211].

L'évaluation de l'exposition aux glucocorticoïdes est basée sur la vérification des médicaments pris par le patient (par le biais des boîtes de médicaments ou des ordonnances) et/ou en soumettant au malade le livret photos de corticostéroïdes disponibles sur le marché pour lui permettre d'identifier la médication prise.

Les sujets consommant les corticostéroïdes sont classés en quatre catégories:

- ✓ **L'utilisation « actuelle »** est définie comme des patients ayant reçu une ordonnance de tout glucocorticoïde oral ou injectable jusqu'à 120 j (4 mois) avant la date du recrutement.
- ✓ La consommation «**récente**» est définie comme une utilisation des corticoïdes qui s'est terminée entre 121- 180 j avant l'admission d'où (4 à 6 mois).
- ✓ **Toute autre consommation** à plus de 6 mois par rapport à l'admission est considérée comme une **utilisation « passée »** [213].
- ✓ **L'utilisation chronique** fait référence à une consommation de corticostéroïdes pendant plus de 28 jours cumulatifs à compter de la date de l'admission [211].

■ Les anti TNF- α

« Les anti-TNF α sont des médicaments issus de la biothérapie qui ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques » [456].

Ils sont indiqués en tant qu'anti- inflammatoires de seconde intention dans diverses pathologies telles, la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante (SPA), polyarthrite rhumatoïde (PR), et le rhumatisme psoriasique. Leur utilisation tend à s'étendre à la maladie de Behçet grave, ainsi qu'aux uvéites [456], [457].

Ils ont également tendance à être de plus en plus utilisés dans les formes graves de la maladie de Behçet et dans les uvéites [456], [457].

Un patient exposé aux Anti TNF- α est définie comme un sujet actuellement traité avec l'un des produits existants (voir ci dessous), durant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans et demi avant la date de l'inclusion dans l'étude [202].

Les divers anti-TNF- α en (DCI) existants en Algérie sont : « Etanercept », « Adalimumab » et « infliximab ». Le « Golimumab » et le « Certolizumab pegol » ne sont pas disponibles [456].

■ La consommation d'autres immunosuppresseurs (IS)

Les immunosuppresseurs constituent l'ensemble des molécules qui sont susceptibles d'inhiber l'immunité innée, d'anéantir le tissu lymphoïde ou de neutraliser l'activation ou la prolifération des lymphocytes.

Ils sont représentés par :

- Les immuno-suppresseurs lympho-ablatifs tels le cyclophosphamide ;
- Les anti-métabolites (méthotrexate, léflunomide);
- Les anti-proliférants telle la rapamycine (Sirolimus) ;
- Les anti-calcineurines (ciclosporine A, Tacrolimus) [458].

Un utilisateur de médicaments immunosuppresseurs est défini comme tel s'il nous informe qu'il utilise cette médication actuellement. La durée d'utilisation est précisée, recherchée durant l'année précédent la date de l'inclusion dans l'étude.

■ La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels (AINS)

En fonction de leur structure, les AINS sont classés en plusieurs groupes :

- « *Salicylates acétylés (aspirine),*
- *Salicylates non acétylés (diflunisal, salsalate),*
- *Acides propioniques (naproxène, ibuprofène),*
- *Acides acétiques (diclofénac, indométacine),*
- *Acides énoïques (méloxicam, piroxicam),*
- *Les acides anthraniliques (méclofénamate, acide méfénamique),*
- *La naphthylalanine (nabumétone)*
- *Et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib) » [291].*

On distingue les AINS non sélectifs (traditionnels) et les AINS sélectifs COX-2 [291].

Ce sont des médicaments fréquemment utilisés dans la douleur, la fièvre ou les céphalées [290].

Pour éviter de prendre en compte une éventuelle utilisation des AINS durant les premiers symptômes de la tuberculose, la consommation des AINS est définie comme une prescription prenant fin entre 31 et 90 jours avant le diagnostic de la tuberculose afin d'éviter la possible causalité entre leur utilisation et la tuberculose active [287].

L'aspirine n'est pas incluse dans les AINS traditionnels. En effet, l'aspirine possède un mécanisme d'action à part et est habituellement utilisée chez les patients avec des problèmes cardiovasculaires. De même, les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (COXIB) ne sont pas pris en compte. En effet, selon les dernières données scientifiques, l'utilisation des Coxibs n'a pas été associée à une augmentation significative du risque de la tuberculose [287].

Les expositions aux AINS classiques sont définies dans notre étude comme toute **consommation \geq 7 jours** [287].

■ L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons(IPP) ou antagonistes des récepteurs de l'histamine2 (anti H2)

Les IPP et anti H2 disponibles en Algérie entre 2018 et 2019 et pris en compte dans cette étude comprennent l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et la ranitidine.

L'utilisation des IPP est définie comme la réception d'au moins une prescription de ces médicaments dans les 3 mois avant l'inclusion. L'absence d'usage est définie comme une absence de réception de prescription d'IPP et/ou d'anti acides avant la date index [288], [289].

■ La Prison

La notion d'incarcération durant la période de l'enquête est prise en compte pour apprécier l'importance de ce facteur dans la survenue de la maladie.

4.3.2.2 Supervision et contrôle de qualité

Pour s'assurer du bon déroulement de l'étude, le candidat se déplacera au niveau des quatre SCTMR pour faire le point de la situation, procéder à la mise à jour des statistiques avec les médecins coordonateurs. Le candidat aura également pour mission de vérifier l'application de l'étude :

- Contrôler l'adhésion au protocole.
- À s'assurer du recueil des consentements signés auprès de tous les patients inclus.
- Vérifier et valider les données recueillies.
- S'assurer que les données ont été remplies complètement et correctement.
- En cas d'omission ou erreur, le questionnaire sera revu et le malade convoqué si nécessité.
- Adresser un rapport au promoteur après chaque visite au niveau des SCTMR.

4.3.3 Population de l'étude

4.3.3.1 Les cas

Les examens bactériologiques ont permis de distinguer deux groupes de cas :

a/ Les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif : dans cette situation, la tuberculose pulmonaire a été confirmée selon le guide National de lutte antituberculeuse par l'un des trois critères suivants :

- Au moins deux frottis positifs.
- Un seul frottis positif associé à une image radiologique compatible avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire active.
- Un frottis positif associé à une culture positive [51].

Habituellement, le recueil des échantillons d'expectoration se fait selon la méthode OMS « spot specimens/overnight specimen »,3 BK à l'examen direct en deux jours : 2 recueillis sur place(spot specimens),et un matinal recueilli à domicile [51].

b/ Les cas de tuberculose pulmonaire à culture positive : la mise en culture des échantillons d'expectoration sur milieu de Loewenstein Jensen a permis de poser le diagnostic des tuberculoses à bacilloscopies négatives [51].

4.3.3.1.1 Critères d'inclusion

- Tout Patient homme ou femme âgés de 15 ans et plus résidant dans la wilaya de Blida.
- Nouvellement diagnostiqué (cas incident) de tuberculose pulmonaire et prouvé bactériologiquement à l'examen direct ou à la culture.

4.3.3.1.2 Critères d'exclusion

Tuberculoses pulmonaires sans preuves bactériologiques : M(-) C(-), Frottis non faits et/ou cultures non faites.

- Refus de participer à l'étude ou indisponibilité.
- Patients incapables de répondre aux questions.

4.3.3.2 Les témoins

L'objet des sujets témoins est de fournir une estimation de la « fréquence escomptée » du déterminant. Il s'agit de patients, hommes ou femmes, qui ont consulté, l'un des médecins de la même équipe d'enquêteurs, au niveau du même établissement de santé, pour une pathologie autre que la tuberculose pulmonaire.

4.3.3.2.1 Critères d'inclusion

- Patients hommes ou femmes, ambulatoires qui ont consulté l'un des médecins de la même équipe d'enquêteurs, au niveau du même établissement de santé, pour une pathologie autre que la tuberculose.
- De même âge (+ ou – 5 ans) et de même sexe que le cas.
- Sans antécédent connu de tuberculose.
- Demeurant dans la même zone de couverture sanitaire de l'EPSP que le cas.
- Avec une date de recrutement la plus proche possible que celle du cas afin que le recrutement des cas et des témoins progresse au même rythme.

Ainsi, 2 témoins ont été recrutés pour chaque cas.

4.3.3.2.2 Critères d'exclusion

- Refus de participer à l'étude ou indisponibilité.
- Patients incapables de répondre aux questions.
- Exclusion des témoins au cas où ils développeraient une TB pulmonaire dans les 2 mois suivant leur inclusion.

4.3.3.3 Procédure de recrutement des cas et des témoins

4.3.3.3.1 Recrutement des cas

Le recrutement des cas n'a pas posé de problèmes étant donné qu'il a été effectué au niveau des SCTMR sur la base des données radiologiques et microbiologiques définies.

Chaque patient a été soumis à un questionnaire d'administration indirecte et à des analyses sanguines : glycémie à jeun et créatinine sanguine.

Pour chaque cas inclus dans l'étude, le médecin enquêteur :

- Explique l'étude au patient : lui précisant l'objectif et stimulant son intérêt, dans le sens où cela lui permettrait de réaliser un bilan sanguin rapidement qui sera analysé avec précision.
- Précise que l'anonymat serait rigoureusement respecté et que les résultats de l'enquête ne seraient utilisés qu'à des fins scientifiques.
- Recueille son consentement et lui fait signer le document prévu à cet effet (**Annexe 3**).
- Recueille ses coordonnées.
- Remplit avec lui le questionnaire conformément au langage du patient (**Annexe 1**).
- Prescrit un bilan sanguin (glycémie à jeun et créatinine sanguine) qui sera réalisé au niveau de la structure même.
- A la fin de l'entretien, le remercie.

Pour le cas des tuberculoses pulmonaires nouvellement diagnostiquées à frottis positifs, les enquêteurs avaient ainsi à remplir le questionnaire en même temps que l'ouverture du dossier habituel du patient.

Dans le cas où les frottis étaient négatifs et les cultures lancées, le médecin avait lieu de remplir aussi le questionnaire lorsque le patient était mis sous traitement spécifique et considéré comme tuberculeux en attendant la confirmation ultérieure des résultats.

Les questionnaires remplis où manquent les données des résultats des cultures ont été mis à part et classés à part pour être complétés ultérieurement une fois les résultats obtenus.

S'il s'avère que les résultats des cultures du 72^e jour sont négatifs, le cas est exclu de l'étude.

Les malades qui n'ont pas effectué des examens directs ou qui n'ont pas bénéficié de cultures sont également exclus de l'enquête.

Les infirmiers avaient pour tâches de réaliser les examens complémentaires: prélèvements sanguins et bascilloscopies auprès des laboratoires et de transmettre également les résultats de ces différents examens au médecin enquêteur pour les noter sur le questionnaire.

Les examens directs des crachats ont été réalisés au niveau des laboratoires de microscopie dans chaque SCTMR ; les cultures au niveau de l'SCTMR de Blida.

Les radiographies du thorax ainsi que les analyses sanguines ont été réalisés respectivement au niveau des services de radiologie et des laboratoires des polycliniques.

Archivage des questionnaires : les questionnaires dûment remplis de chaque SCTMR ont été recueillis et vérifiés par le candidat.

4.3.3.2 Recrutement des témoins

Pour chaque cas inclus, l'enquêteur avait à procéder au recrutement de deux consultants du même établissement de santé qui satisfaisaient aux critères d'inclusion pour être des témoins potentiels [424].

Les modalités de ce recrutement s'est réalisé en nous rapprochant du premier(ère) patient qui s'était présenté en ambulatoire au niveau de la même structure de soin qui a accueillie les cas ; répondant aux critères d'âge, de sexe et aux autres critères d'inclusion.

Les témoins retenus ont été pris en charge pour traiter le motif médical de leur consultation et ont été invités à répondre au questionnaire préétabli, subir les analyses sanguines et la radiographie standard de face afin d'exclure la tuberculose pulmonaire ; toutes ces étapes ont été réalisées de manière similaire aux cas.

La date d'inclusion du témoin a été définie par la date de sa consultation.

En cas de refus de participer à l'enquête, le patient suivant était sollicité.

Il y avait lieu d'insister sur le point de devoir expliquer l'objectif du travail au patient et surtout stimuler son intérêt, dans le sens où cela lui permettrait de réaliser un bilan sanguin rapidement qui sera analysé avec précision. A cet effet, le personnel du laboratoire et de la radiologie a été informé de la nécessité de la prise en charge rapide des patients de l'enquête. Le cachet du médecin avec la mention enquête sur l'entête de l'ordonnance faisant foi. Pour effectuer les analyses sanguines, les patients pouvaient se présenter dès le lendemain.

Les cas de tuberculose pulmonaire ainsi que leurs témoins ont été répertoriés par ordre de recrutement dans chaque centre de santé.

Il était prévu que le candidat se déplace régulièrement, au niveau des quatre SCTMR pour faire le point de la situation et participer activement au recrutement des témoins.

Le rythme des visites au niveau de chaque SCTMR était bimensuel.

D'autre part, les principales tâches effectuées par le candidat ont été de :

- Contacter les témoins par téléphone la veille des rendez-vous.
- Relancer les témoins quand le bilan sanguin n'était pas effectué.
- Gérer les problèmes techniques survenant au décours de l'enquête,
- Vérifier des informations recueillies,
- En cas d'informations incomplètes, contacter les patients pour compléter les données.
- Calculer la clearance à la créatinine selon formule MDRD et/ ou CKD -épi.
- Prescrire une réhydratation orale pour les patients qui avaient une clearance à la créatinine basse avec contrôle du bilan après 2 semaines.
- En cas de non normalisation du bilan rénal, poursuite de la réhydratation, demander une chimie des urines et orienter les patients vers un médecin néphrologue référent.
- Orienter les patients vers un médecin diabétologue en cas de découverte d'un pré-diabète ou d'un diabète.
- Contrôler les radiographies thoraciques des patients pour confirmer l'étendue des lésions.

4.3.3.4 Taille de l'échantillon de la population

Dans une étude cas-témoins, la taille de l'échantillon est déterminée en tenant compte des paramètres suivants :

- 1- Le niveau de confiance = 95 % d'où le risque d'erreur de première espèce $\alpha = 5\%$.
- 2- La puissance $\geq 80\%$ d'où le risque de deuxième espèce $\beta = 20\%$.
- 3- Le nombre de témoins par cas (dans notre étude, 1 cas = 2 témoins).
- 4- La proportion hypothétique des témoins avec exposition (en supposant que la prévalence de l'exposition chez les témoins soit de 10 %) ;
- 5- Odds Ratio minimal pour mettre en évidence une relation [459].

Nous avons estimé grâce au logiciel Open Epi que 223 cas et 446 témoins devraient être recrutés pour atteindre une puissance de 80 % et pour détecter un rapport de cote de 2,0 (OR= 2) avec un niveau de confiance de 95 % ; d'où un risque d'erreur de 1^{ère} espèce $\alpha = 5\%$, dans l'hypothèse que 10 % de la population générale a été exposée au facteur de risque [460], [461].

Deux témoins pour chaque cas sont recrutés à partir d'un même établissement de santé. Les témoins sont appariés pour l'âge, le sexe, le lieu de résidence (même zone de couverture sanitaire d'un EPSP) et n'avaient aucun antécédent de tuberculose.

Le choix des témoins est établi en fonction des premiers sujets qui se présentaient aux consultations non programmées et qui correspondent aux critères d'inclusion.

4.3.4 Recueil et analyse des données

Les données sont recueillies sur un questionnaire uniformisé avec un codage préalable de l'ensemble des variables de l'étude (Annexe 1).

Le recueil des questionnaires a été organisé de sorte qu'il y ait une journée fixe tous les deux mois réservé dans cette optique pour chaque SCTMR.

En effet, après inclusion des témoins, une période de surveillance de deux mois a été requise avant de les inclure en tant que tels de façon définitive. Cette période correspondant à la durée minimale d'incubation à savoir, au délai minimal entre l'infection et la maladie.

L'analyse statistique consiste à estimer :

- ✓ Les effectifs et le pourcentage pour les variables qualitatives,
- ✓ Les moyennes et les écarts-types, pour les variables quantitatives.

Le test de khi-deux et ou à défaut le test de Fisher sont utilisés pour la Comparaison des pourcentages.

La première étape de l'analyse consiste à effectuer une analyse descriptive univariée dont l'intérêt est de décrire la distribution des variables prises en compte au niveau de notre échantillon : distribution de fréquence, la moyenne et l'écart type dans les cas où la forme de la distribution est grossièrement symétrique, la médiane et les quartiles dans les cas où la forme de la distribution est plutôt hétérogène [462].

Seules les variables associées à la variable dépendante à un seuil inférieur à 20% font l'objet d'une analyse multivariée par régression logistique dichotomique qui utilise la procédure de pas à pas descendant.

L'analyse multivariée est conçue pour analyser des données complexes, à savoir analyser simultanément plusieurs variables statistiques en tenant compte des effets de chacune d'elle sur les réponses d'intérêt. Cela permet ainsi de contrôler l'effet de confusion entre les différents facteurs de risque étudiés [463].

Le test de tendance (χ^2 de Mantel) est utilisé pour choisir le seuil optimal en vue de dichotomiser les variables avec plusieurs niveaux d'exposition (classes d'une variable quantitative).

Le χ^2 de Mantel-Haenszel est utilisé comme test d'ajustement pour neutraliser l'effet d'une tierce variable dans l'étude de la relation entre deux variables.

Le test de l'indice de Breslow est utilisé pour mettre en évidence une interaction introduite par une tierce variable dans l'étude de la relation entre deux variables.

L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS version 20.

4.3.5 Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis à l'approbation du Comité d'Ethique du Centre Hospitalo-universitaire Frantz Fanon de Blida (**Annexe 2**).

Par ailleurs, il convient de souligner qu'un consentement éclairé avait été sollicité également auprès des patients, y compris auprès des parents de patients mineurs (moins de 18 ans), (**Annexe 3**).

4.4 Résultats

4.4.1 Population d'étude

4.1.1.1 Cas de tuberculose

Durant la période de l'étude s'étendant du **1^{er} avril 2018 au 28 mars 2019**, nous avons atteint la taille de l'échantillon des cas ; 256 cas de tuberculose pulmonaire ont été identifiés. Parmi eux, 227 (88,6%) étaient à M+ et /ou à C+ et 29 (soit 11,4%) étaient M(-), C(-).

Aucun des patients tuberculeux n'a refusé de participer à l'étude.

Cas exclus :

- ✓ Les cas non prouvés M(-), C(-) (n=29).
- ✓ 4 cas ont également été exclus. Il s'agissait d'un cas éligible mais dont les témoins correspondants n'ont pu être trouvés, du fait de l'âge avancé du cas ; d'une patiente qui était dans l'impossibilité de répondre aux questions en raison de sa maladie mentale et de 2 cas éligibles mais qui ont échappé au signalement au candidat durant l'enquête.

4.4.1.1.2 Témoins

La période de recrutement s'est **poursuivie jusqu'au 29 mai 2019**, concernant les témoins.

Sur un total de 643 témoins, 197 participants ont été exclus ; 192 avaient refusé de participer à l'étude et 5 avaient des antécédents de tuberculose.

Les principales raisons du refus de participation des témoins étaient imputées au manque de temps, à la peur de réaliser une radiographie thoracique ou à la peur de subir un prélèvement sanguin ; cette dernière a été essentiellement rencontrée parmi la population la plus jeune.

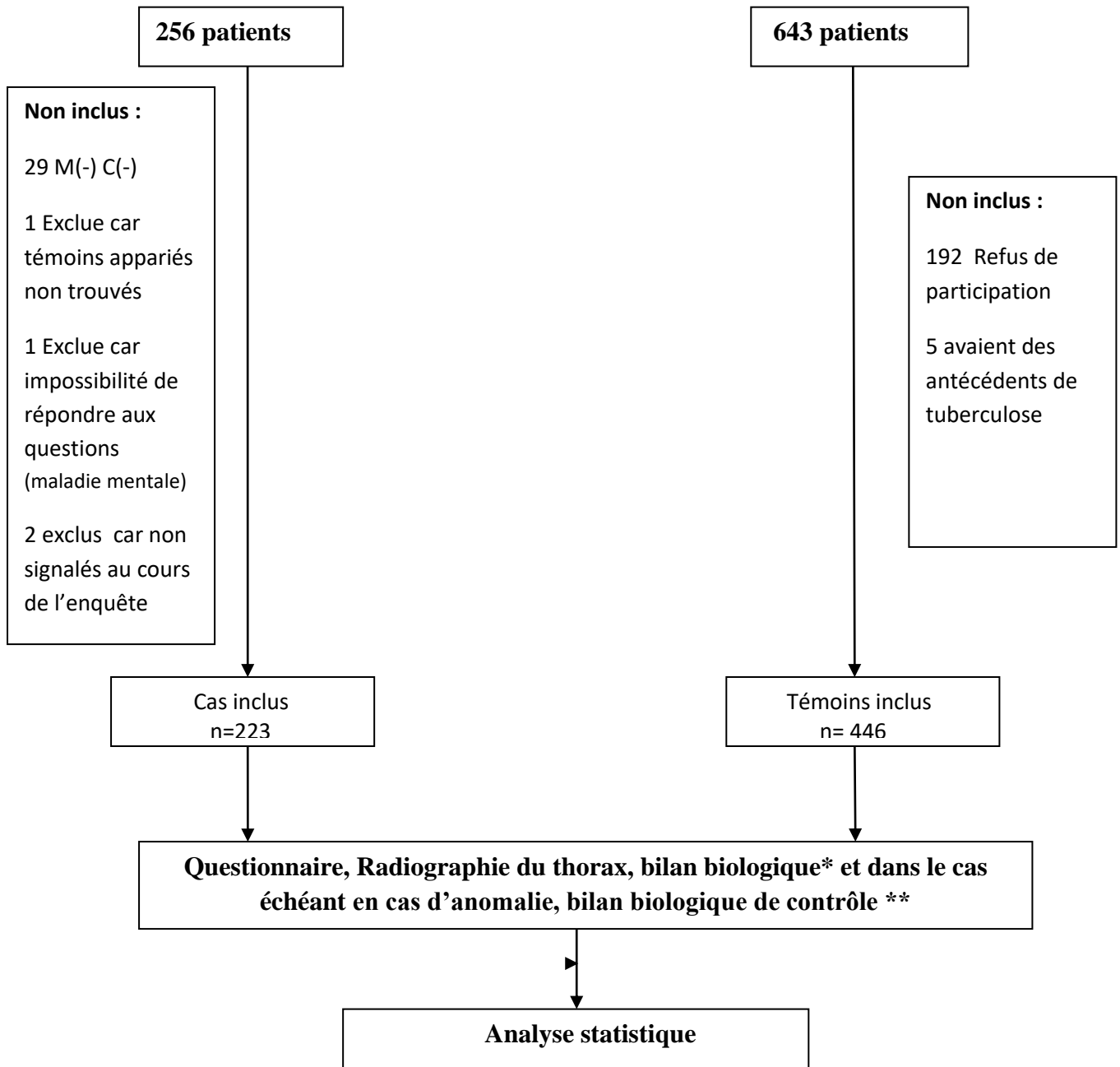
Au total, 223 cas et 446 témoins ont pris part à l'enquête (**Figure 14**).

Quatre cent quarante six témoins en bonne santé ont été appariés aux cas de tuberculose pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe (P = 0,95 et 1,000 respectivement).

Figure 14 : Diagramme de flux

Groupe des cas de tuberculose pulmonaire

Groupe témoins



* Données manquantes du bilan biologique (n =9)

** Données manquantes du bilan biologique de contrôle ; plus précisément, la créatinine sanguine de contrôle (n = 79).

Les Raisons du refus de participation parmi les témoins étaient essentiellement liées au manque de disponibilité et à la peur (peur d'être piqué pour faire un prélèvement ou simple peur de participer, notamment parmi la population jeune) ; dans 1 cas, il s'agissait d'un refus en rapport avec un début de grossesse évolutive.

4.4.2 Caractéristiques générales de la population malade

4.4.2.1 Résultats en fonction de l'âge et du sexe

L'âge moyen des malades était de 42,36 ans ($\pm 19,31$ ans) avec des extrêmes allant de 15 à 92 ans.

Le pic de fréquence se situait au niveau de la population adulte jeune, appartenant à la tranche des 25-34 ans avec un second pic de fréquence dans la population âgée des ≥ 65 ans, suivi par celle des sujets très jeunes (adolescents). Le groupe des adolescents et des adultes jeunes appartenant à la tranche d'âge des 15-34 ans ont ainsi représenté 44 % des cas (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des malades tuberculeux selon l'âge et le sexe.

Âge (années)	Hommes N (%)	Femmes N (%)	Total N (%)
15-24	16 (12,5)	19 (20)	35 (15,7)
25-34	41 (32)	22 (23,2)	63 (28,3)
35-44	18 (14)	14 (14,7)	32 (14,3)
45-54	19 (14,8)	12 (12,6)	31 (13,9)
55-64	10 (7,8)	9 (9,5)	19 (08,5)
≥ 65	24 (18,8)	19 (20)	43 (19,3)
Total	128 (57,4)	95 (42,6)	223 (100%)

Les hommes ont constitué plus de la moitié des cas, soit 57,4% avec un sex ratio de 1,35 (**Figure 15**). Cette prédominance masculine a concerné tous les groupes d'âge à l'exception de la population la plus jeune des 15-24 ans chez qui une légère prédominance féminine a été notée.

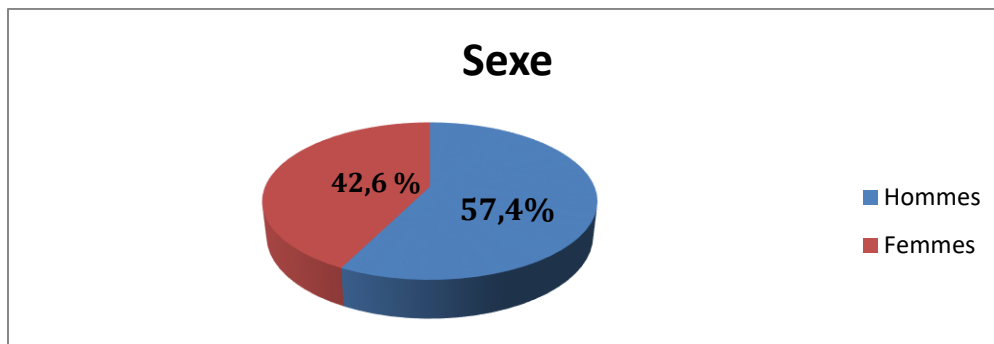


Figure 15 : Répartition des tuberculeux selon le sexe

4.4.2.2 Répartition des malades en fonction du lieu de recrutement

La répartition des malades entre les différents SCTMR est globalement similaire, à l'exception de la structure de Larbâa qui a comptabilisé le taux de notifications le plus bas (**Figure 16**).

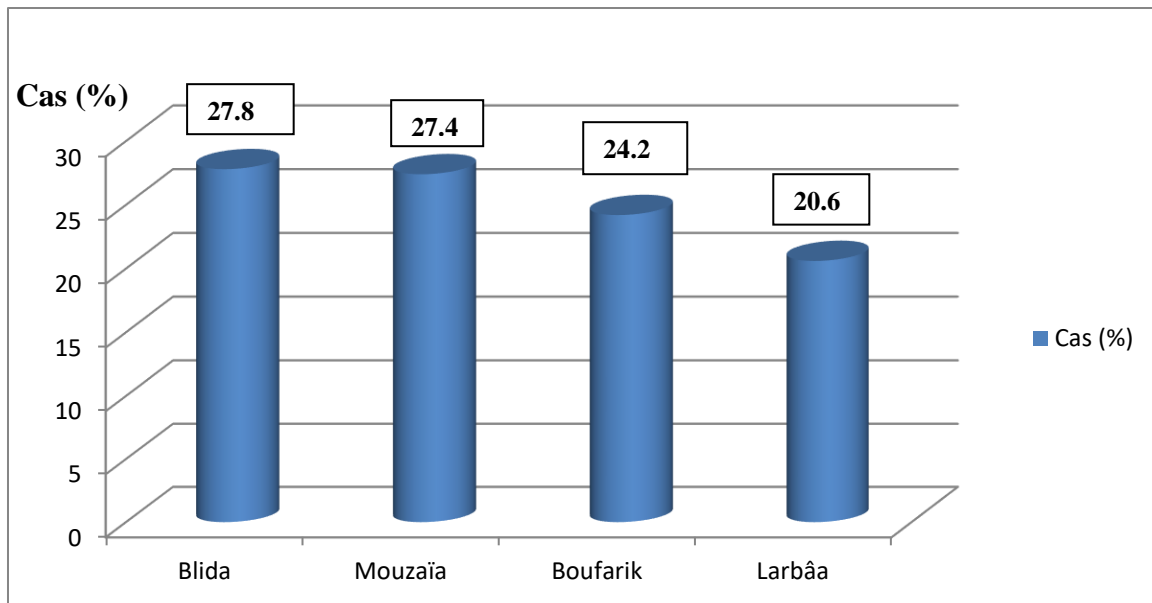


Figure 16 : Répartition des malades selon le lieu de résidence (SCTMR de suivi)

4.4.2.3 Résultats radiologiques

La majorité des patients (91,9%) étaient porteurs de lésions cavitaires et plus de la moitié des lésions radiologiques étendues, soit 61,9% (**Figure 17**).

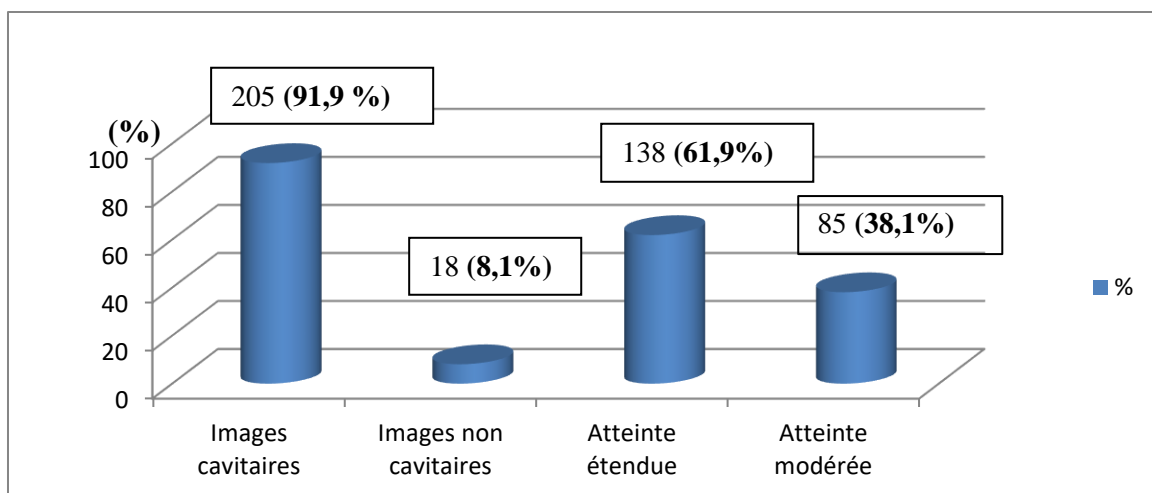


Figure 17 : Répartition des malades selon le degré de sévérité de l'atteinte radiologique

4.4.2.4 Résultats des bacilloscopies

La majorité des cas de tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée grâce à l'examen direct (essentiellement des frottis d'expectoration /tubages gastriques ou fibro-aspiration), soit 84,3%. La richesse des frottis était faible à modérée dans 46,2%. (**Figure 18**)

Les résultats de cultures positives ont essentiellement été observés dans la population des malades âgés de 45 ans et plus dont 60 % (12/20) étaient âgés de 65 ans et plus.

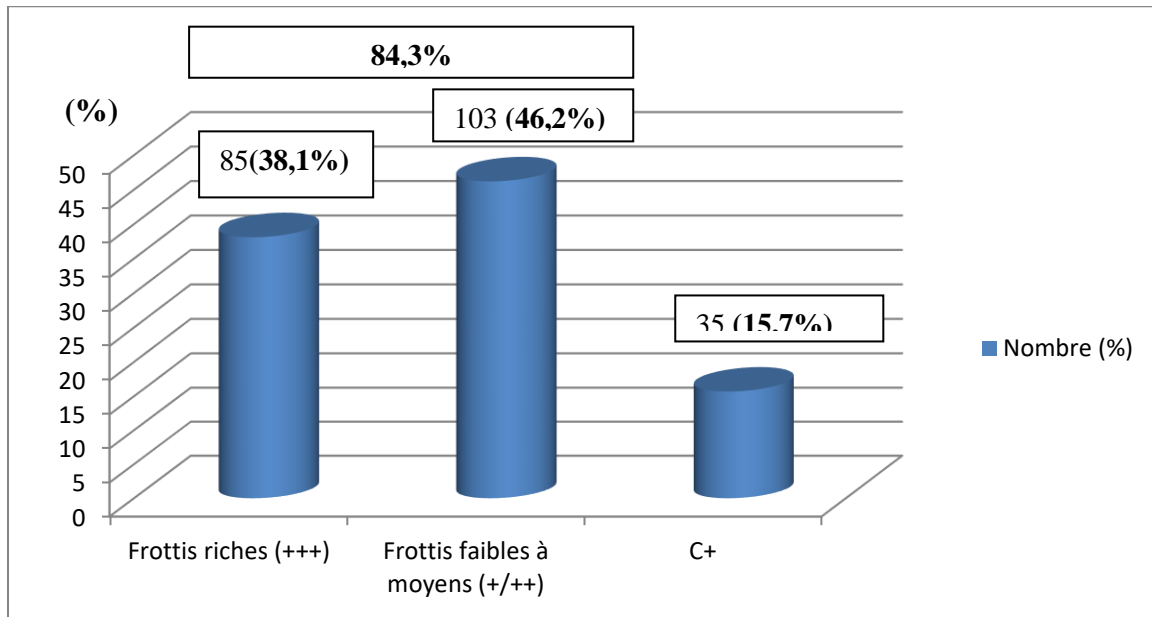


Figure 18 : Répartition des malades selon les résultats des bacilloscopies

4.4.2.5 Les délais de diagnostic

Les délais patients et soignants étaient globalement similaires.

Le délai total correspondant au temps écoulé entre le début de la toux et le diagnostic positif de la maladie a été estimé à environ 3 mois (**Figure 19**).

Nombreux ont été les patients qui ont rapporté avoir consulté 2 à 3 médecins avant que leur diagnostic n'ait été établi.

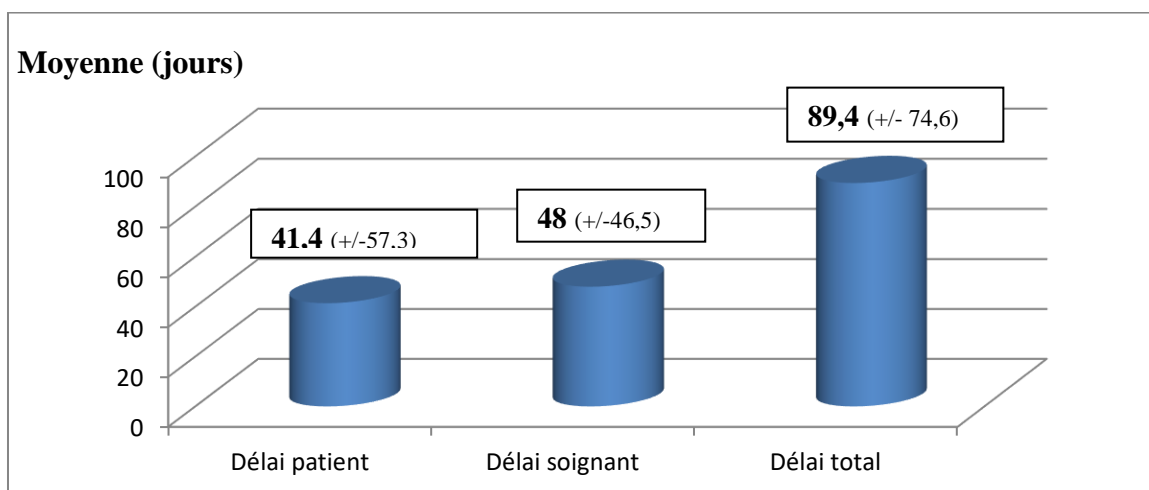


Figure 19 : Les délais diagnostic moyens

4.4.2.6 Résultats en fonction des principaux facteurs de risque (caractéristiques radiologiques et bascilloscopiques)

Les proportions relatives aux données radiologiques et aux résultats des BK ont été calculées dans chacun des deux groupes, exposés et non exposés aux facteurs de risque ; en fonction du nombre total de patients dans chaque groupe.

4.4.2.6.1 Facteurs exogènes ou liés au cas index : le contact tuberculeux

Les lésions cavitaires étaient plus fréquemment observées dans le groupe des patients qui avaient rapporté avoir été en contact avec un patient tuberculeux comparativement aux patients sans contact (**Figure 20**) ; néanmoins cette différence observée entre les 2 groupes n'est pas significative ($p=0,15$).

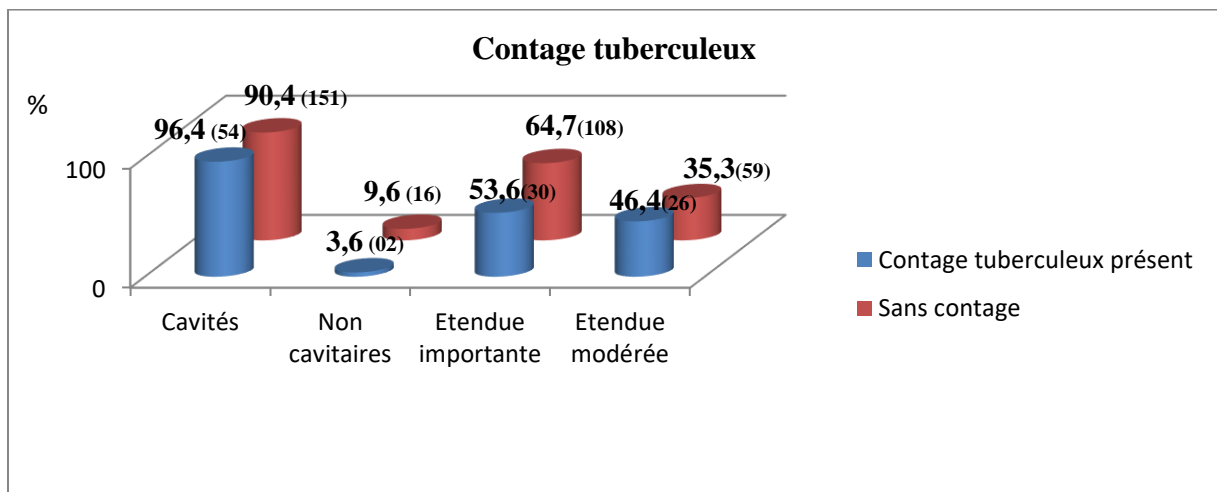


Figure 20 : Données radiologiques en fonction de la présence ou l'absence de contact tuberculeux.

Les proportions des résultats de frottis positifs à l'examen direct étaient plus importantes en présence d'un contact tuberculeux comparativement à l'absence de contact mais cette différence n'est pas significative ($p=0,54$) (**Figure 21**).

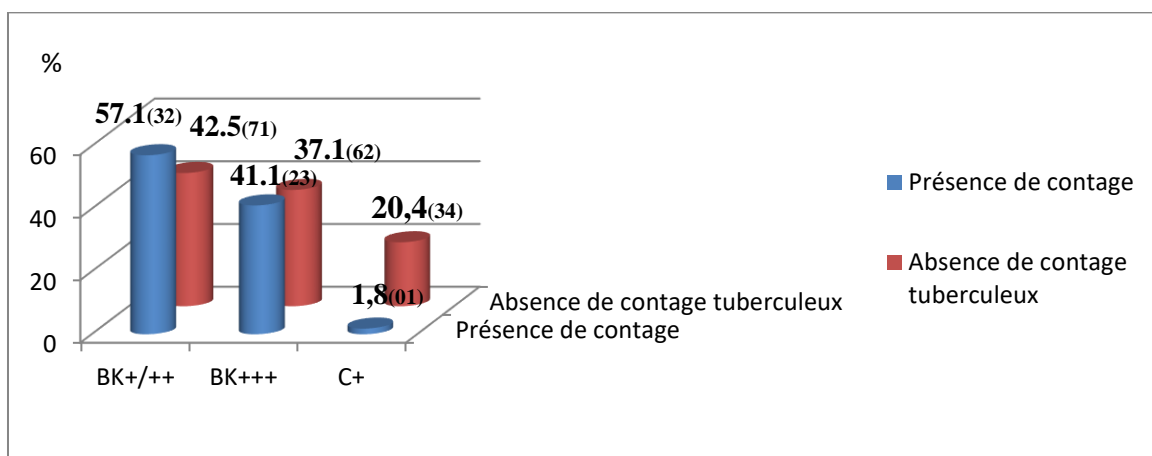


Figure 21: Résultats des bascilloscopies en fonction du contact tuberculeux

4.4.2.6.2 Facteurs liés aux conditions socio-économiques et aux facteurs comportementaux

- **La promiscuité**

Une patiente a été exclue de cette analyse car SDF ; le total pris en compte est de 222 au lieu de 223.

Les malades vivant dans la promiscuité avaient notamment plus de lésions étendues comparé aux personnes qui vivaient dans des logements moins denses (**Figure 22**) mais la différence n'est statistiquement pas significative ($p=0,06$).

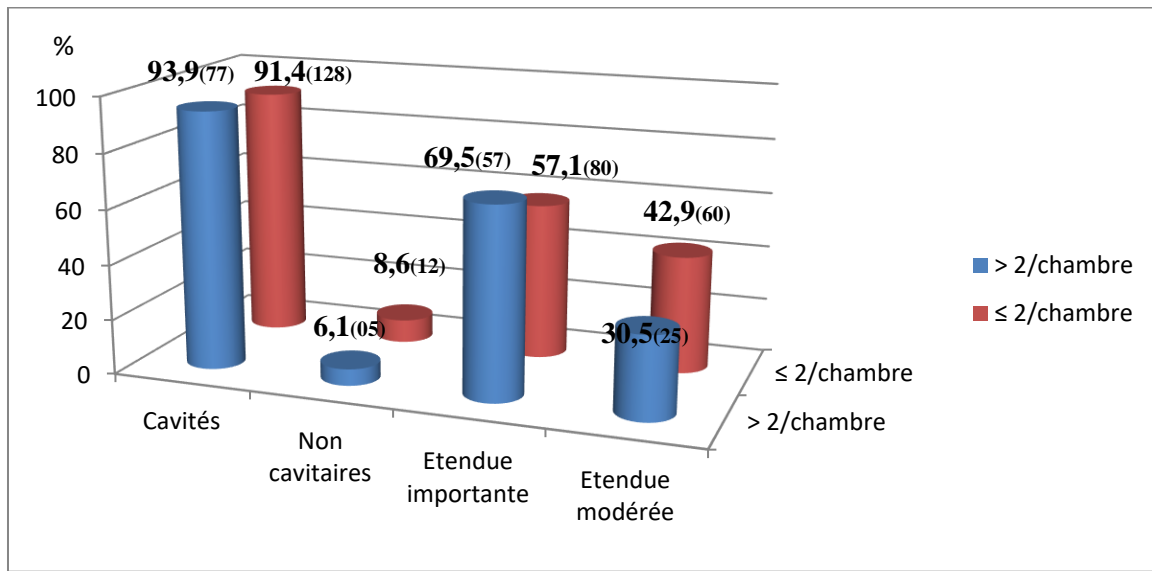


Figure 22 : Données radiologiques en fonction de la promiscuité des malades au niveau du logement

- **Le tabagisme (fumeurs actuels)**

La quasi-totalité des fumeurs avaient des lésions cavitaires à la radiographie du thorax et plus de la moitié d'entre eux (65,2%) avaient des lésions étendues.

Comparativement aux patients tuberculeux non fumeurs, les malades fumeurs ont présenté légèrement plus de lésions cavitaires et étendues (**Figure 23**).

La durée moyenne du tabagisme a été estimée à 18,5 ans (+/- 13,5 ans).

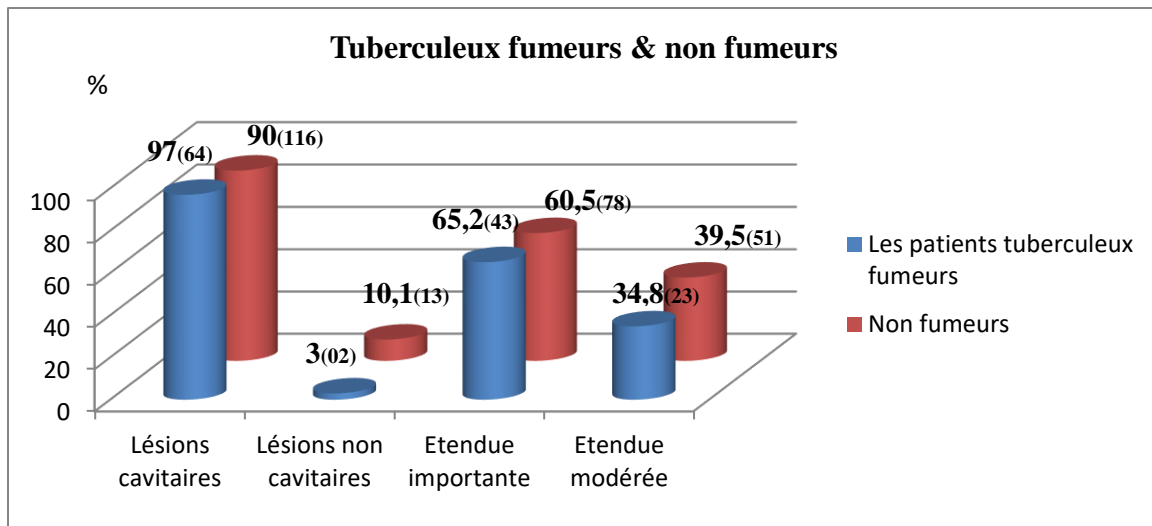


Figure 23 : Aspects radiologiques chez les malades fumeurs comparativement aux non fumeurs

La majorité des patients tuberculeux fumeurs avaient des bascilloscopies faibles à moyennes en BK. Le diagnostic a eu recours à la culture dans 9,1% des cas. Ces résultats bactériologiques vont à l'encontre des données radiologiques recueillies chez cette catégorie de patients qui ont noté un plus grand nombre de lésions cavitaires et étendues.

Les frottis des prélèvements bactériologiques étaient un peu plus fréquemment positifs à l'examen direct chez les fumeurs comparativement aux non fumeurs (**Figure 24**).

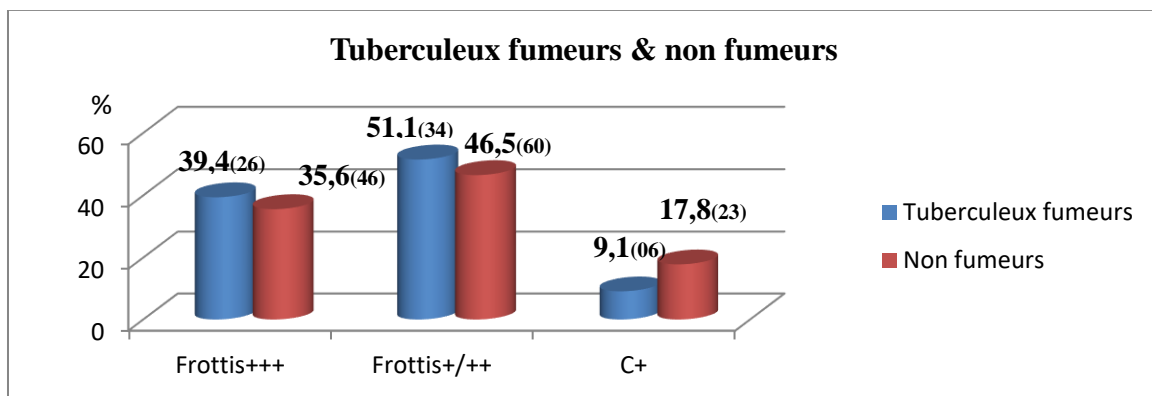


Figure 24 : Résultats des Frottis chez les malades fumeurs & non fumeurs

- L'exposition au tabagisme passif (parmi les non fumeurs)

Les malades tuberculeux exposés au tabagisme passif avaient pour la plupart, des lésions cavitaires avec une étendue modérée.

Comparativement aux patients non exposés au tabagisme passif, il n'y avait pas de différence significative en termes de gravité de lésions radiologiques avec les personnes exposées ($p=0,49$) (**Figure 25**).

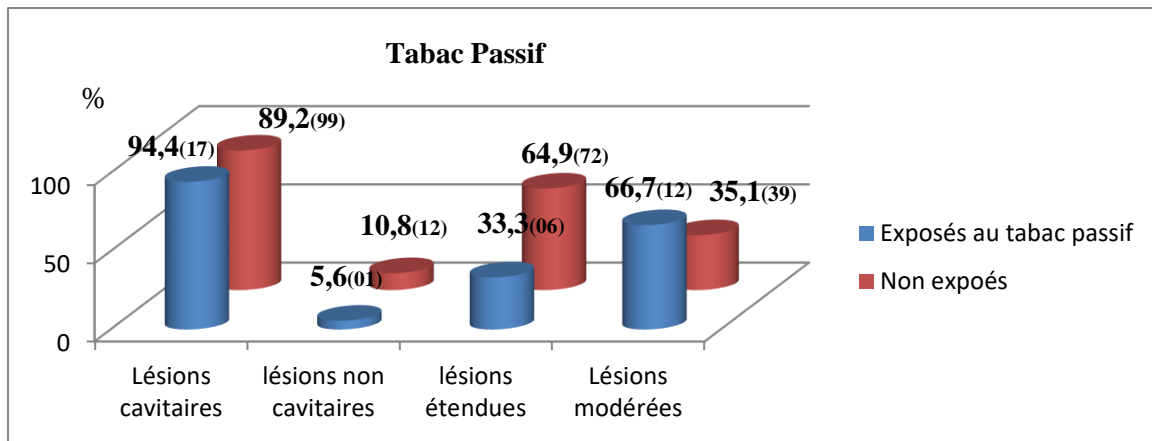


Figure 25 : Aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez les exposés & non exposés au tabagisme passif

On note une prédominance de lames faible à modérées en bacilles chez ce groupe de patients. Les résultats des bascilloscopies à l'examen direct étaient globalement similaires entre ceux des patients exposés au tabagisme passif et ceux non exposés (**Figure 26**).

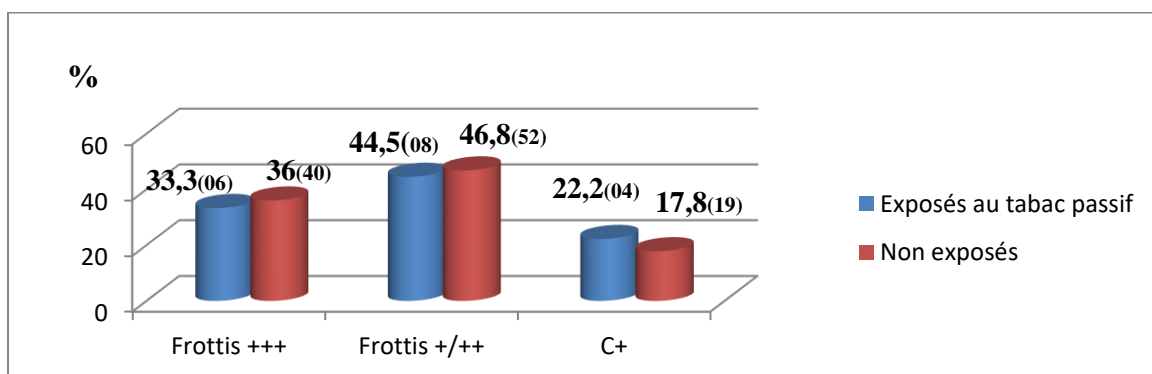


Figure 26 : Résultats des Frottis des malades exposés au tabagisme passif & ceux non exposés (Parmi les patients non fumeurs).

- **L'alcool**

La totalité des patients qui étaient des consommateurs d'alcool avaient des lésions cavitaires et plus de la moitié d'entre-eux (64,7%) avaient des lésions étendues à la radiographie du thorax.

C'est la constance de la cavitation au niveau de la radiographie du thorax qui a caractérisé les patients buveurs d'alcool comparativement aux non consommateurs. Néanmoins la différence entre les 2 groupes n'était pas significative ($p=0,55$).

Concernant l'étendue des lésions, les résultats étaient globalement similaires entre buveurs et non buveurs d'alcool (**Figure 27**).

La durée moyenne de la consommation d'alcool chez les patients tuberculeux a été estimée à 6,3 (+/- 7,8 ans).

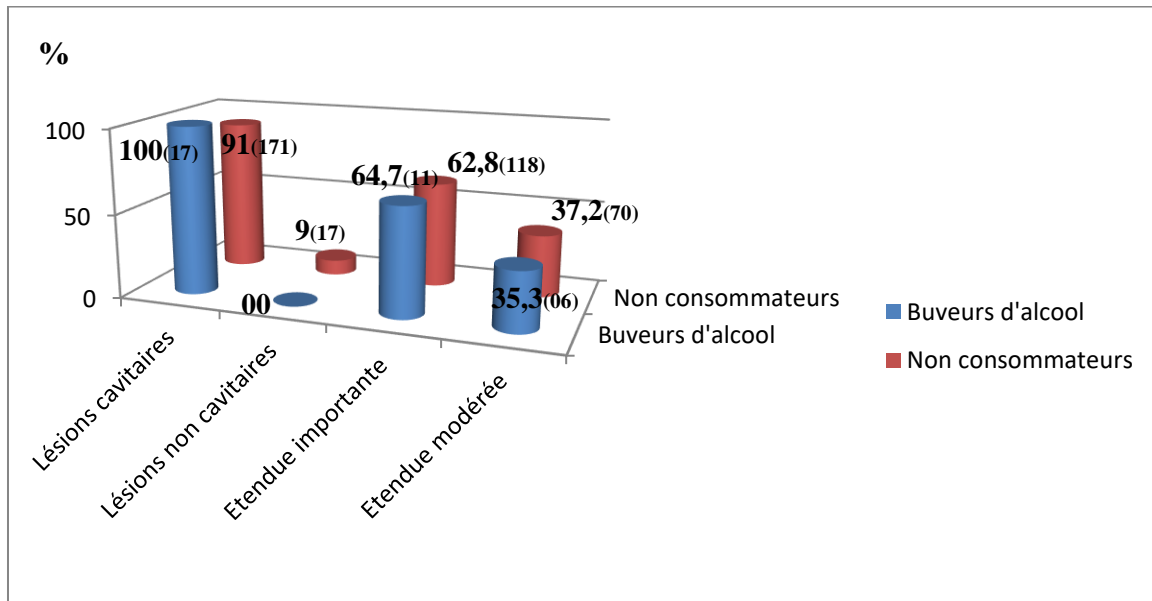


Figure 27 : Les aspects radiologiques chez les malades tuberculeux buveurs & non buveurs d'alcool

Comme pour le tabagisme, nous avons remarqué que la majorité des bascilloscopies étaient faibles à modérées alors que la totalité des lésions radiologiques chez ce groupe de patients étaient cavitaires et en majorité étendues (**Figure 28**).

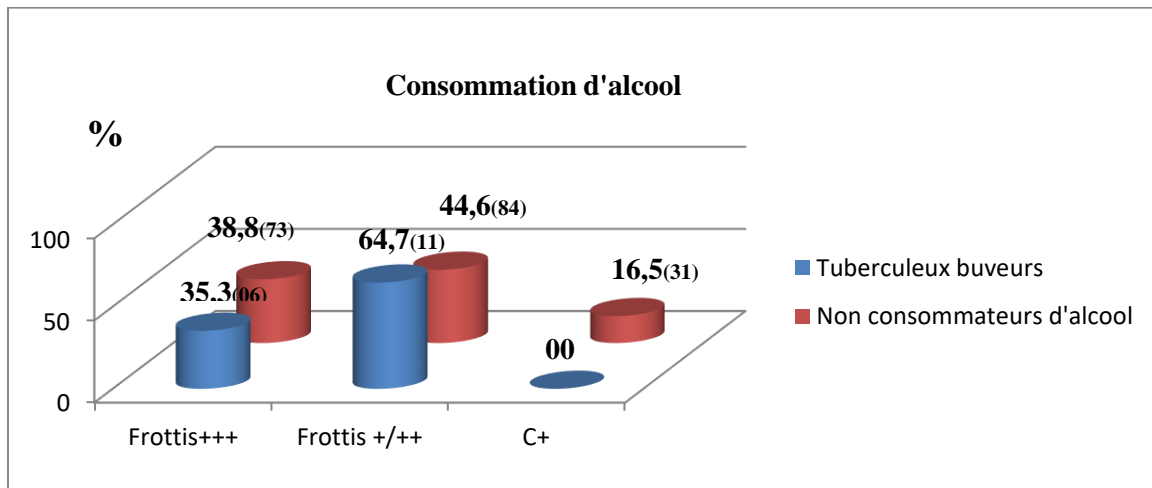


Figure 28 : Résultats des frottis chez les malades tuberculeux consommateurs & non consommateurs d'alcool.

- **Le cannabis**

Les patients tuberculeux consommateurs de cannabis ont présenté en majorité des lésions cavitaires et plus de la moitié d'entre-eux (61,5%) avaient des lésions pulmonaires étendues. La gravité des lésions radiologiques était globalement similaire entre consommateurs et non consommateurs de cannabis (**Figure 29**).

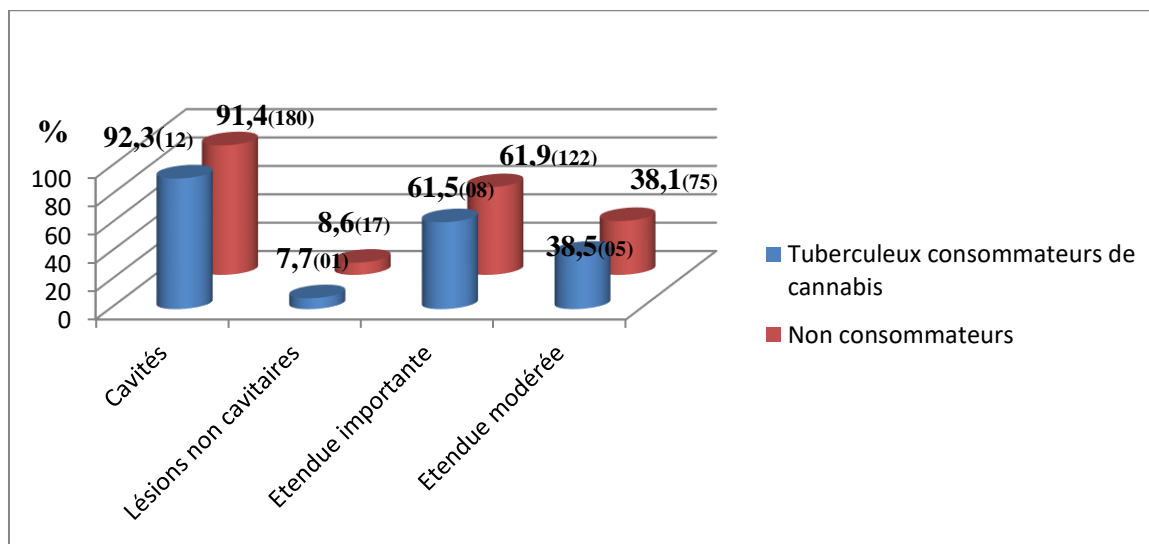


Figure 29: Aspects radiologiques chez les malades tuberculeux consommateurs & non consommateurs de cannabis

Malgré la prédominance de lésions cavitaires et étendues dans ce groupe de patients (consommateurs de cannabis), les résultats des bascilloscopies ont en majorité été des lames faiblement à moyennement riches (69,3%). Néanmoins toutes ces TB pulmonaires ont été prouvés à l'examen direct.

La durée moyenne de la consommation de cannabis a été estimée à 8,3 (+/- 7,6 ans) et le nombre moyen de joints consommé journalièrement était de 5,1 (+/- 4,2 joints).

4.4.2.6.3 Facteurs liés aux facteurs endogènes ou liés à l'individu

- **L'IMC**

Nous n'avons pas observé de particularité radiologique propre à une classe d'IMC. La tendance générale a été la même pour toutes les catégories d'IMC où nous avons relevé le même profil de prédominance de lésions cavitaires et étendues. Rappelons néanmoins que les lésions cavitaires et étendues ont été celles qui ont été les plus observées dans l'étude (**Figure 30**).

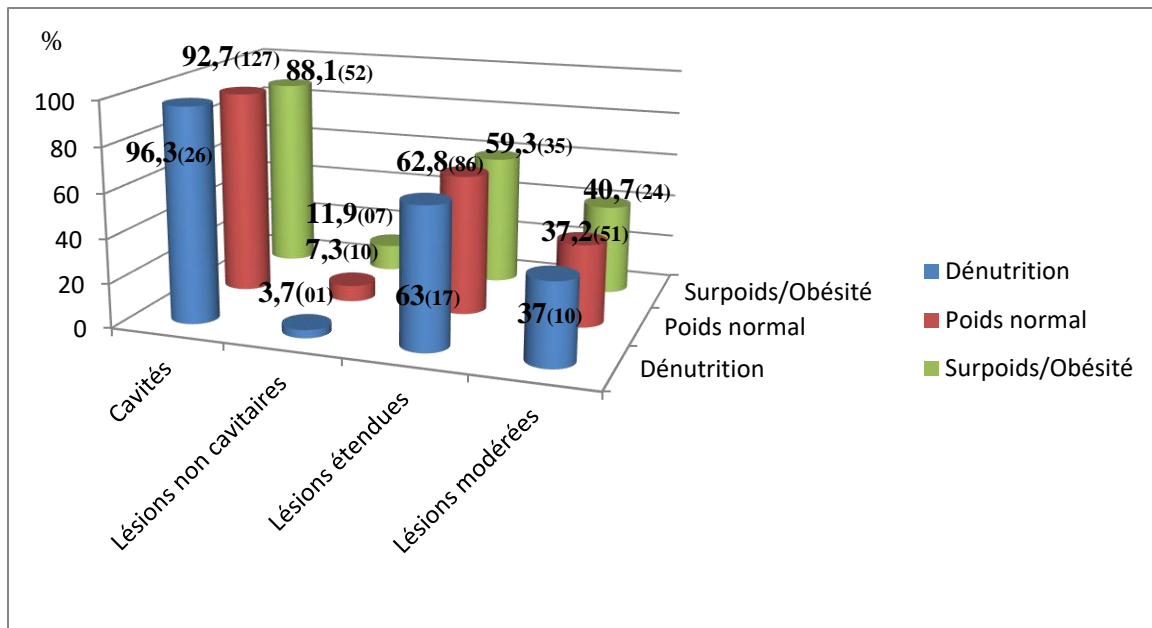


Figure 30 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire en fonction de l'IMC des malades tuberculeux

- **Le diabète**

Chez les patients diabétiques, les lésions cavitaires ont été prédominantes dans cette catégorie de la population (92,5%) et les lésions étendues ont été observées dans plus de la moitié des cas (62,3%). Néanmoins, nous avons constaté que les lésions radiologiques des patients diabétiques ne différaient pas de celles des personnes non diabétiques ($p=087$) (**Figure 31**).

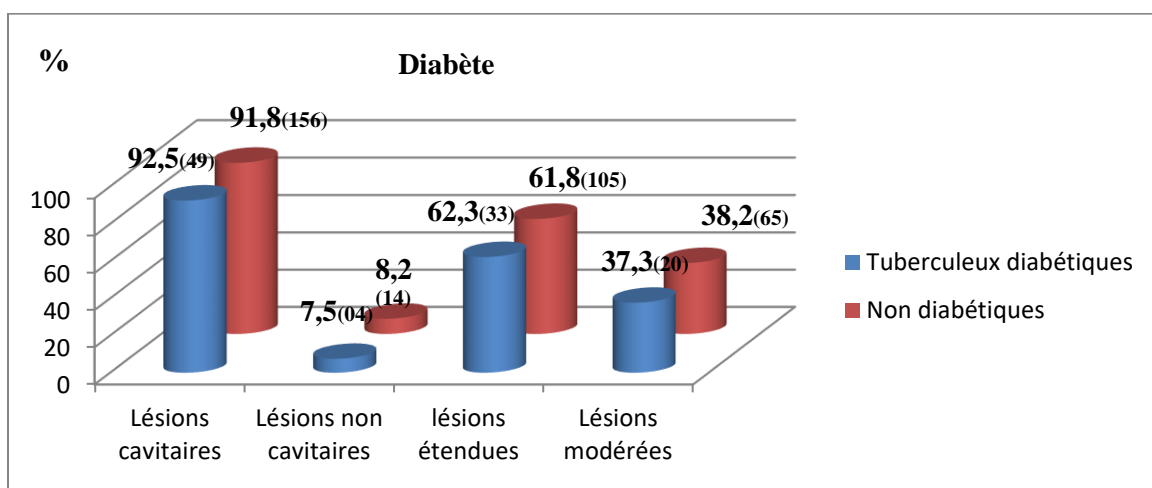


Figure 31 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez les sujets diabétiques & non diabétiques.

Les taux de frottis richement positifs et faibles à modérés ont été presque similaires dans la population atteinte de diabète ; les proportions étaient de 41,5% et 43,4% respectivement.

La confirmation bactériologique de la TB pulmonaire par la culture n'a concerné qu'une faible proportion de cette population (15,1%).

Les malades tuberculeux affectés par le diabète étaient répartis entre 45,3 % (24 cas) de femmes et 54,7% (29 cas) d'hommes.

- **Les troubles mentaux**

Une infime proportion de malades atteints de tuberculose pulmonaire était affectée par des troubles mentaux (6/223 cas soit 2,7%). Néanmoins, il convient de souligner que tous ces patients étaient porteurs de lésions cavitaires et plus de la moitié d'entre-eux (66,7%) avaient des lésions étendues.

Les cas recensés atteints de troubles mentaux étaient exclusivement des hommes. Nous avons rencontré un cas avec problème psychiatrique chez une femme, mais elle était dans l'impossibilité de répondre aux questions ; d'où son exclusion de l'étude.

La majorité des tuberculeux (66,7%) affectés par des troubles mentaux avaient des résultats de frottis d'expectoration faible à modérée alors que les lésions étaient exclusivement cavitaires et en majorité étendues. Les résultats de frottis riches n'ont en définitive représenté que 33,3 % des cas.

- **La consommation de corticoïdes**

La consommation de corticoïdes était de 7,6% (17/223). La prise de la corticothérapie au long cours a été notée chez 3 patients atteints de maladie de système : un cas de spondylarthrite ankylosante, un cas de polyarthrite rhumatoïde, et un cas de lupus érythémateux disséminé. Ces malades avaient pour près de ¾ d'entre eux des lésions cavitaires et étendues, soit respectivement 76,5% et 70,5%. Les lésions étendues sont plus nombreuses chez les malades consommateurs de corticoïdes comparativement aux non consommateurs, néanmoins la différence n'est pas significative (p=0,44) (**Figure 32**).

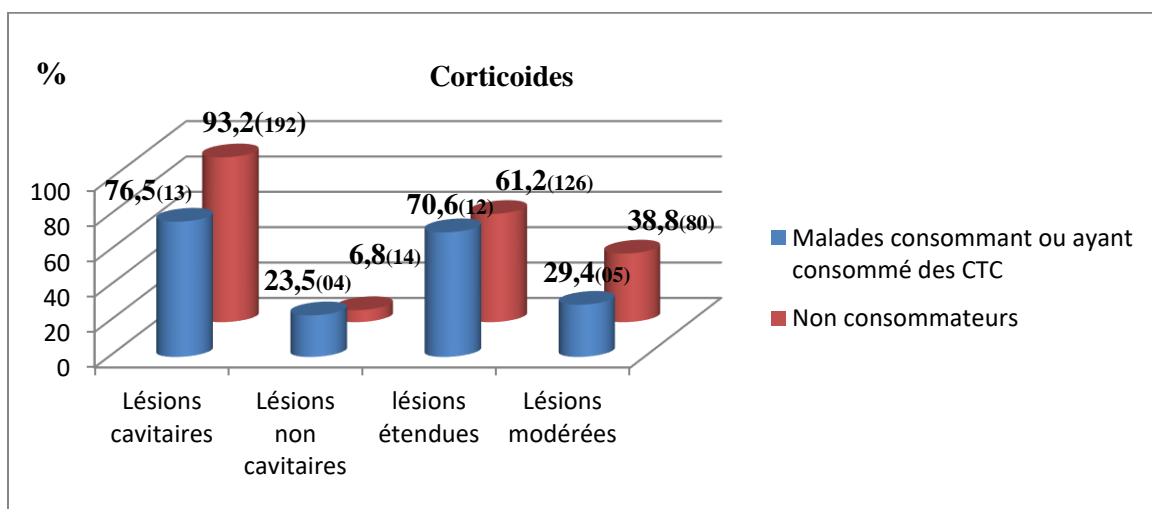


Figure 32 : Les aspects radiologiques de la TB pulmonaire chez les consommateurs & non consommateurs de CTC

Les frottis faibles à modérés en bacilles parmi les sujets ayant consommé des corticoïdes ont été les plus nombreux bien que les lésions cavitaires et étendues aient prédominé dans cette classe de la population.

En comparant les patients tuberculeux entre ceux qui ont consommé et ceux n'ayant pas consommé de glucocorticoïdes, nous avons noté que la prise de corticostéroïdes n'engendrait pas plus de résultat positif à l'examen direct (**Figure 33**).

En ce qui concerne les 5 malades diagnostiqués par la culture ; trois d'entre-eux avaient rapporté une utilisation « actuelle » en corticostéroïdes dont 2 avaient des lésions non cavitaires.

Les deux autres patients restants étaient des femmes avec une utilisation « récente » de corticostéroïdes et présentaient de lésions non cavitaires.

La durée moyenne de la corticothérapie a été estimée à 330 jours (+/- 1167) soit presque une année d'utilisation +/- 3,2 ans.

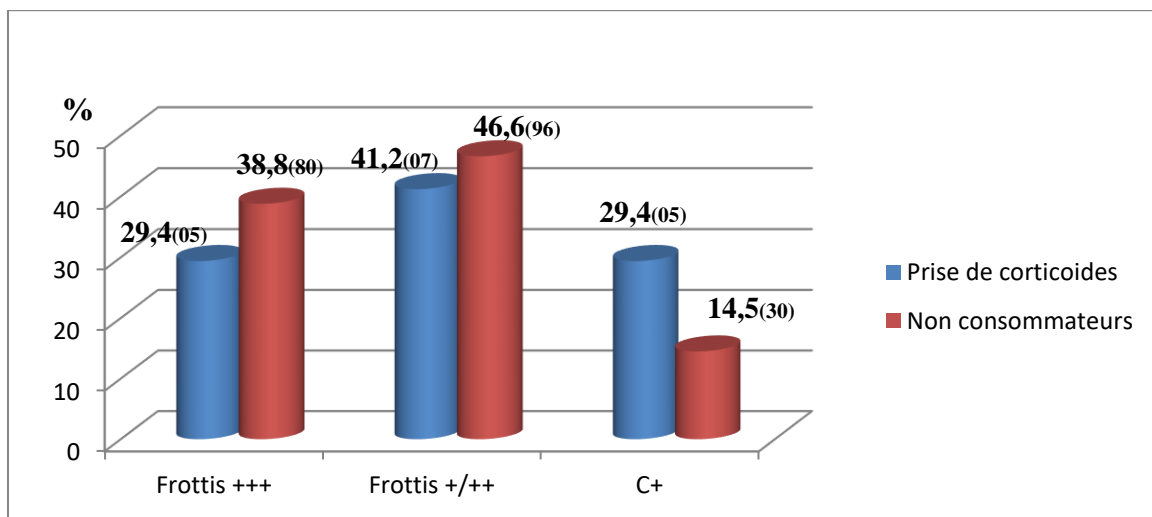


Figure 33 : Résultats des Frottis de prélèvements pulmonaires chez les consommateurs & non consommateurs de CTC.

- **Le post-partum**

La totalité des TB pulmonaires diagnostiquées durant la période du post-partum (08 cas) étaient cavitaires et étendues.

Néanmoins, nous n'avons constaté que 75 % (06 cas) de lames riches en BK ; les 25 % restants (2 cas) étaient des lames pauvres à moyennes.

4.4.3 Analyse uni-variée

Nous avons analysé les différents facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire en traitant :

- les facteurs démographiques, socio-économiques des cas et des témoins;
- les facteurs comportementaux des cas et des témoins ;
- Et les facteurs liés à la santé des patients.

4.4.3.1 Les variables n'ayant pas révélé de différences entre-elles au terme de l'analyse uni-variée

Nous présentons les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire qui n'ont pas été retenus au niveau de l'analyse uni-variée par groupe selon :

- ✓ Les caractéristiques sociodémographiques et économiques
- ✓ Les habitudes toxiques
- ✓ Les facteurs endogènes ou liés à l'individu

4.4.3.1.1 Les caractéristiques sociodémographiques et économiques

La distribution selon certaines caractéristiques démographiques des cas et des témoins n'ayant pas relevé de différences entre eux au terme de l'analyse uni-variée est présentée dans le **(Tableau 3)**.

Tableau 3 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) par caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques.

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC à 95%)	p
Âge (variable d'appariement)				
≥ 45 ans	93 (41.7)	182 (40.8)	1	0.82
15-44 ans	130 (58.3)	264 (59.2)	0.96 (0.70-1.33)	
Sexe (variable d'appariement)				
Masculin	128 (57.4)	256 (57.4)	1,000 (0,72-1,38)	1,000
Féminin	95 (42.6)	190 (42.6)		
Statut matrimonial				
-Avec un partenaire (marié)	122 (54.7)	250 (56.1)	1	0.74
-Sans partenaire (célibataire/veuf/divorcé)	101 (45.3)	196 (43.9)	1.06 (0.76-1.46)	
Niveau d'étude				
Université	37 (16.6)	75 (16.8)	1	0,70
Moyen /Secondaire	108 (48.4)	229 (51.3)	0.95 (0.60-1.50)	
Sans études /Primaire	78 (35.0)	142 (31.8)	1.11 (0.68-1.80)	
Eau				
Oui	216 (96.9)	438 (98.2)	1	0.26
Non	7 (3.1)	8 (1.8)	1.77 (0.60-5.10)	
Gaz				
Oui	153 (68.6)	315 (70.6)	1	0.59
Non	70 (31.4)	131 (29.4)	1.1 (0.77-1.55)	
Utilisation de Bois				
Non	221 (99.1)	444 (99.6)	1	0.60*
Oui	2 (0.9)	2 (0.4)	2.0 (0.28-14.3)	
Durée utilisation de bois				
Pas d'utilisation	221 (99.1)	444 (99.5)	1	0.77
≤ 20 ans	1 (0.44)	1 (0.22)	2.0 (0.05-78.5)	
>20 ans	1 (0.44)	1 (0.22)	2.0 (0.05-78.5)	

* : Test exact de Fisher ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance

La majorité des TB Pulmonaire sont survenue chez les sujets jeunes de moins de 45 ans.

La moyenne d'âge pour les cas était de 42,36 ans ($\pm 19,31$ ans) avec des extrêmes allant de 15 à 92 ans ; la moyenne d'âge des témoins était de 42,16 ans ($\pm 19,19$) avec des extrêmes allant de 15 à 94 ans.

L'âge médian des cas était de 36 ans avec un intervalle interquartile correspondant à l'âge de 32 ans ; chez les témoins l'âge médian était de 37 ans et l'intervalle interquartile était de 30 ans.

La majorité des cas (28,2%) appartenait au groupe d'âge des 25-34 ans et 15,7% étaient âgés de moins de 25 ans.

En raison de l'appariement des fréquences, il n'y avait pas de différences significatives dans la distribution entre les cas et les témoins concernant l'âge et le sexe.

Le X² de Pearson ($p= 0.82$) n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, constitués par les tranches d'âge de moins de 45 ans et ceux supérieur ou égal à 45 ans.

L'odds ratio proche de 1 ne montre pas de lien entre la répartition des cas et des témoins par âge et le risque de la TB pulmonaire (variable d'appariement).

Plus de la moitié de la taille de l'échantillon de l'étude était constitué d'hommes, avec (57.4%) chez les cas et (57.4%) chez les témoins.

Néanmoins, l'odds ratio égal à 1 ne montre pas l'existence d'un risque plus élevé de la maladie lié à la répartition par sexe (variable d'appariement).

Concernant l'état matrimonial, les sujets sans partenaire (célibataires, veufs ou divorcés) n'ont pas été plus nombreux parmi les cas (45.3 %) comparé aux témoins (43.9 %).

Le X² de Pearson ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes ($p= 0.74$).

Le niveau général d'instruction des cas et des témoins était moyen, situé en majorité entre le niveau secondaire et moyen.

La proportion des cas et des témoins dans cette catégorie de niveau d'étude était sensiblement identique. Près de 48.4 % des cas et 51.3 % des témoins étaient d'un niveau d'éducation moyen.

La comparaison des proportions des cas et des témoins appartenant à la catégorie « sans niveau d'instruction et niveau primaire » a observé que les témoins étaient sensiblement moins fréquents dans ce groupe ; 35 % de la population des tuberculeux appartenaient à la catégorie « sans niveau d'éducation ou ayant un niveau d'éducation bas » contre 31.8 % des témoins.

Pour ce qui était du niveau universitaire, les taux recensés chez les cas et les témoins étaient pratiquement identiques ; soit respectivement 16.6 % et 16.8 %.

Globalement, la répartition des échantillons relatifs aux cas et aux témoins selon le niveau d'instruction n'était pas significativement différente ($p=0.70$).

En ce qui concerne les conditions d'habitat et les commodités de base, nous avons noté que la très grande majorité des personnes interrogées était pourvue d'eau potable dans leur domicile, 96.9 % des cas et 98.2 % des témoins.

La proportion des personnes qui ne disposaient pas d'eau courante à domicile était infime autant chez les cas (3.1%) que chez les témoins (1.8%).

Le X² n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes ($p=0.26$) et l'OR n'a pas montré de risque particulier en rapport avec l'absence de cette commodité de base.

La majorité des personnes interrogées disposaient également de gaz de ville dans leur domicile, soit 68.6 % des cas et 70.6 % des témoins.

La proportion des cas et des témoins qui étaient sans gaz de ville au niveau leur domicile était sensiblement identique, soit 31.4 % des cas et 29.4 % des témoins.

Le X² n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour l'absence de gaz dans le domicile ($p=0.59$). L'OR ne montre pas de risque associé à l'absence de gaz de ville au niveau du domicile.

L'utilisation du bois comme moyen de cuisson ou de chauffage était infime ; autant chez les cas (0.9%) que chez les témoins (0.4 %).

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour l'utilisation du bois ($p=0.60$) et l'OR ne montre pas de risque associé à l'utilisation de bois comme combustible de chauffage ou de cuisson.

L'infime proportion de la population qui avait recours au bois (pour cuisiner ou se chauffer) sur une durée ≤ 20 ans était équivalente entre les cas (0.4%) et les témoins (0.2%).

De manière similaire, l'infime proportion des personnes qui se servait du bois durant plus de 20 ans était sensiblement identique entre les cas (0.4%) et les témoins (0.2%).

Il n'a pas existé de différence significative entre les deux groupes pour ce qui a concerné la durée de l'utilisation du bois comme moyen de cuisine ou de chauffage ($p=0.77$).

4.4.3.1.2 Les habitudes toxiques

La distribution des cas et des témoins en fonction de la consommation de Chicha est présentée dans le (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) selon l'utilisation de la Chicha.

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC à 95%)	p
Chicha				
Non	209 (93.7)	421 (94.4)	1	0.72
Oui	14 (6.3)	25 (5.6)	1.13 (0.57-2.22)	

La proportion des consommateurs de chicha était faible chez les cas (6.3%) et ce résultat était sensiblement identique chez les témoins (5.6%).

Le X² n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p= 0.72$) et l'OR ne montre pas de risque associé à la consommation de Chicha.

4.4.3.1.3 Les facteurs endogènes ou liés à l'individu

Tableau 5 : Caractéristiques des patients tuberculeux (n= 223) et des témoins (n= 446) n'ayant pas révélé de différences entre eux au terme de l'analyse uni-variée (relatives aux caractéristiques liées à l'individu).

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC à 95%)	p
Pathologie maligne				
Non	221 (99.1)	442 (99.1)	1	1.000*
Oui	2 (0.9)	4 (0.9)	1.00 (0.18-5.50)	
MRC#				
Non	208 (99.0)	375 (98.7)	1	
Oui	2 (1.0)	5 (1.3)	0.72 (0.13-3.75)	1.000*
Dialyse				
Non	223 (100.0)	446 (100.0)	-	-
Oui	-	-		
Maladie chronique du foie				
Non	222 (99.6)	446 (100.0)	1	
Oui	1 (0.4)	0 (0.0)	4.01 (0.13-120)	0.33*
RGO				
Non	221 (99.1)	444 (99.6)	1	
Oui	2 (0.9)	2 (0.4)	2.0 (0.28-14.36)	0.60*
Anti-TNFα				
Non	222 (99.6)	446 (100.0)	1	0.33*
Oui	1 (0.4)	0 (0.0)	4.02 (0.13-120)	
Chimiothérapie				
Non	221 (99.1)	442 (99.1)	1	
Oui	2 (0.9)	4 (0.9)	1.0 (0.18-5.50)	1.000*
Autre immunosuppresseur				
Non	223 (100.0)	446 (100.0)	1	-
Oui	-	-	-	
CSI				
Non	216 (96.9)	433 (97.1)	1	0.87
Oui	7 (3.1)	13 (2.9)	1.07 (0.42-2.74)	
Dose CSI				
Non utilisateur	216 (96.9)	433 (97.1)	1	
CSI faible	1 (0.4)	2 (0.4)	1.0 (0.09-11.11)	0.9*
CSI modéré	1 (0.4)	2 (0.4)	1.0 (0.09-11.11)	
CSI élevée	5 (2.2)	9 (2.0)	1.11 (0.37-3.36)	
AINS				
Non	221 (99.1)	441 (98.9)	1	
Oui	2 (0.9)	5 (1.1)	0.80 (0.15-4.15)	1.000*
IPP/aniH2				
Non	219 (98.2)	437 (98.0)	1	1.000*
Oui	4 (1.8)	9 (2.0)	0.90 (0.27-2.91)	

* : Test exact de Fisher ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance

La proportion des cas et des témoins qui présentaient une pathologie maligne était similaire ; nous avons observé (0.9%) de cas et (0.9%) des témoins.

Les néoplasies chez les cas ont été rattachés à l'estomac et à la gencive; chez les témoins, il s'agissait d'un cas de néoplasie du cavum, d'un cas de néoplasie du colon et de 2 cas de néoplasie du sein.

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p>0.05$) et l'OR ne montre pas de risque associé à la présence d'une néoplasie.

Concernant la Maladie Rénale Chronique (MRC), les proportions relatives aux cas et aux témoins se sont avérées similaires ; nous avons relevé (1%) des cas parmi la population des tuberculeux et (1.3%) chez les témoins

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p>0.05$) et l'OR ne montre pas de risque associé à la présence d'une MRC.

Il convient de signaler néanmoins que nous avons eu beaucoup de données manquantes par rapport aux créatinines de contrôle que nous devons récupérer après avoir préconiser une réhydratation chez les patients qui présentaient un bilan rénal perturbé.

Il s'est avéré également que plusieurs patients qui avaient été adressés au médecin néphrologue référent ne s'étaient en réalité pas présentés. Le nombre de données manquantes était de 79, réparti entre cas et témoins.

En ce qui concerne le reste des patients qui avaient une baisse de la clearance à la créatinine et qui avaient adhéré à nos recommandations pour se réhydrater et refaire un bilan rénal de contrôle, nous avons remarqué que bon nombre d'entre eux avaient en réalité une insuffisance rénale fonctionnelle.

A noter qu'aucun cas et témoin affectés par une insuffisance rénale terminale au stade de dialyse n'ont été recensé durant la période de l'étude.

La proportion des cas qui était affectée par une maladie chronique du foie était infime parmi les cas (0.4%) et aucun témoin n'a été recensé dans ce groupe.

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p>0.05$) et l'OR ne montre pas de risque associé à la présence d'une hépatopathie chronique.

La proportion des cas qui était affectée par un RGO était infime parmi les cas (0.9%) et parmi les témoins (0.4%).

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=0.33$) et l'OR ne montre pas de risque associé à la présence d'un RGO.

L'utilisation des anti-TNF- α était infime parmi les cas (0,4%) et aucun témoin n'a été recensé dans cette catégorie.

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=0.33$) et l'OR ne montre pas de risque lié au développement de la TB pulmonaire se rapportant à la consommation des anti-TNF α .

La proportion des cas et témoins sous chimiothérapie était infime autant parmi les cas (0,9%) que chez les témoins (0,9%).

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=1.000$).

Aucun cas ni témoin n'a rapporté consommer d'autres immunosuppresseurs (en dehors des anti-TNF- α et de la chimiothérapie) au moment de l'inclusion dans l'enquête.

En ce qui concerne l'utilisation des CSI, nous avons noté que les proportions des cas et des témoins étaient presque similaires; en effet, nous avons relevé (3,1%) de cas et (2,9%) de témoins.

Le X² n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=0.87$) et l'OR ne montre pas de risque de TB pulmonaire en rapport avec cette médication.

Une utilisation de doses faibles de corticoïdes inhalés a été retrouvée de façon similaire chez (0,4%) des cas et (0,4%) des témoins.

Les proportions relatives à l'utilisation des doses modérées étaient identiques à celles recensées pour les doses faibles.

En ce qui concerne les doses élevées elles étaient de l'ordre de 2% et 2,2% dans chaque groupe.

La différence entre les deux groupes n'a pas été significative ($p=0.9$) et l'OR ne montre pas de risque particulier en rapport avec la dose utilisée de CSI.

Les proportions des cas et des témoins ayant consommé des AINS durant une période ≥ 7 jours, entre le 31^{ème} et 90^{ème} jour avant l'inclusion étaient infimes ; (0,9%) de cas et (2%) de témoins ont été recensés.

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=1.000$) et l'OR ne met pas en évidence de risque particulier lié à la consommation des AINS.

La plupart des patients tuberculeux (16/223 ; soit 7,2%) avaient consommé des AINS sur des périodes plus courtes; le principal motif évoqué en rapport avec cette consommation était lié à des problèmes dentaires.

Les proportions des cas et des témoins ayant consommé des IPP/antiH2 (sur une prescription d'une durée minimale de 14 jours) durant le période de trois mois avant l'inclusion dans l'enquête étaient infimes chez les cas (1,8%) et chez les témoins (2%).

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=1.000$) et l'OR ne montre pas l'existence d'un risque de TB lié à la consommation des IPP/antiH2.

Nous avons recensé 16,6% (37/223) de cas et 4,7 % (21/446) de témoins qui ont rapporté avoir consommé des IPP ; néanmoins, les périodes d'utilisation étaient plutôt courtes.

4.4.3.2 Les variables retenues pour lesquelles l'analyse à été poursuivie

Seules les variables associées à la variable dépendante à un seuil inférieur à 20% ont été prises en compte pour faire l'objet d'une analyse multi-variée par régression logistique dichotomique. La procédure de pas à pas descendant a été utilisée.

Les variables retenues sont présentées par groupes en fonction :

- ✓ Des caractéristiques sociodémographiques et économiques
- ✓ Des habitudes toxiques
- ✓ Facteurs liés au cas index
- ✓ Des facteurs endogènes ou liés à l'individu

4.4.3.2.1 Les caractéristiques sociodémographiques et économiques

La distribution des cas et des témoins (selon les caractéristiques socio-économiques et démographiques) ayant été retenues pour poursuivre l'analyse est présentée dans le (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) selon les caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques, pour lesquels l'analyse a été poursuivie.

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	analyse uni-variée OR (IC à 95%)	p
Nationalité (origine des immigrants)				
Algérienne	219 (98.2)	445 (99.8)	1	0,05*
Autre	4 (1.8)	1 (0.2)	8,12 (0,90-73,15)	
Profession				
-Employé/travailleur indépendant	52 (23.3)	156 (35.0)	1	<0,001
	127(57.0)	254 (57)	1.5 (1.02-2.19)	
-Femme au foyer/retraité/étudiant/travailleur irrégulier	41 (18.4)	34 (7.6)	3.61 (2.08-6.28)	
-Sans emploi	3 (1.3)	2 (0.4)	4.5 (0.73-27.67)	
-Travailleurs de la santé				
Niveau de revenu mensuel personnel				
>salaire moyen**	20 (9.0)	66 (14.8)	1	0,003
Entre > SMIG et salaire moyen	47 (21.1)	119 (26.7)	1.30 (0.71-2.38)	
≤SMIG	24 (10.8)	63 (14.1)	1.25 (0.63-2.49)	
Pas de revenu fixe	23 (10.3)	23 (5.2)	3.3 (1.53-7.08)	
Sans revenu	109(48.9)	175 (39.2)	2.05 (1.18-3.57)	
Habitat***				
Appartement/villa/maison traditionnelle	218 (97.8)	444 (99.6)	1	0,09*
Bidonville	4 (1.8)	2 (0.4)	4,07 (0,74-22,4)	
Electricité				
Oui	221 (99.1)	446 (100.0)	1	0,11*
Non	2 (0.9)	0 (0.0)	10.08 (0.49-210)	
Propriété (bidonville/SDF/locataires)				
Oui	207 (92.8)	425 (95.3)	1	0,19
Non	16 (7.2)	21 (4.7)	1.56 (0.79-3.06)	
Nombre de personnes vivant dans le logement***				
1 à 5				<0,001
6 à 10	91 (41.0)	252 (56.5)	1	
>10	105 (47.3)	167 (37.4)	1.74 (1.23-2.45)	
	26 (11.7)	27 (6.1)	2.66 (1.47-4.80)	
Nombre d'adultes vivant dans le logement***				
1 à 5				0,001
6 à 10	140 (63.1)	335 (75.1)	1	
>10	73 (32.9)	107 (24.0)	1.63 (1.14-2.33)	
	9 (4.1)	4 (0.9)	5.38 (1.63-17.77)	
Nombre de personnes par chambre***				
≤ 2	140 (63.1)	338 (75.8)	1	0,001
>2	82 (36.9)	108 (24.2)	1,83 (1,29-2,59)	

* Test exact de Fisher

** Le salaire moyen a été attribué à 39 200 DA/mois.

*** SDF (un cas) : non comptabilisé parmi ces variables

OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance.

La proportion des patients d'origine étrangère était minime parmi les cas (1.8%) et chez les témoins (0.2%).

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les groupes ($p=0.05$).

Quatre vingt dix huit virgule deux (98.2) % des cas enregistrés étaient des Algériens.

La proportion des cas et des témoins exerçant une activité professionnelle régulière était différente ; 23.3 % ont été répertoriés chez les cas contre 35 % chez les témoins.

Nous pouvons ainsi en déduire que l'emploi stable a été noté de façon significativement plus élevé chez les témoins.

En ce qui concerne la catégorie des « femmes au foyer/retraités/travailleurs irréguliers /étudiants », aucune différence n'a été constatée entre les cas et les témoins; une proportion de 57 % a été notée autant chez les cas que chez les témoins.

Nous avons pu constater une différence notable entre les proportions des cas et des témoins chez les sans emploi; en effet, un taux de 18.4 % a été rapporté chez les cas contre 7.6 % chez les témoins. La proportion des sans emplois a ainsi été significativement plus élevée parmi les cas.

Pour ce qui est de la profession en milieu médical, nous avons perçu que les proportions étaient sensiblement identiques, soit 1.3 % des cas contre 0.4 % des témoins.

Globalement, le X² a montré une différence significative entre les cas et les témoins pour la profession ($p<0,001$).

L'analyse uni-variée de cette variable a montré que le risque était notamment plus élevé dans le groupe des « sans emploi » (OR=3,61 ; IC à 95 % : 2.08-6.28) comparé à la catégorie de référence qui était constituée par les « employés/travailleurs indépendants ».

En ce qui concerne le niveau de revenu mensuel personnel, nous avons noté que la proportion des personnes sans revenu personnel était plus élevée parmi les cas ; nous avons relevé 48.9 % de tuberculeux contre 39.2 % des témoins dans cette situation.

De manière similaire, la proportion des personnes qui n'avaient pas de «revenu fixe » était plus importante parmi les cas ; 10.3 % des cas contre 5.2 % des témoins se trouvaient dans cette catégorie.

Le X² a ainsi montré une différence significative entre les deux groupes ($p=0.003$) et le risque de TB pulmonaire lié à l'absence de revenu personnel est 2 fois plus élevé (OR=2.05 ; IC à 95 % : 1.18-3.57) par rapport à la catégorie de référence qui gagne plus que le salaire moyen.

Le risque de la maladie lié à l'absence de revenu fixe (travailleurs irréguliers, travailleurs au noir) est 3.3 fois plus élevé (OR=3.3 ; IC à 95 % : 1.53-7.08) comparé à ceux qui gagnent plus que le salaire moyen.

Le Type d'habitat n'a pas constitué un risque pour le développement de la tuberculose pulmonaire.

En effet, la proportion des patients qui occupaient des habitations non conformes (bidonvilles) était infime, autant chez les cas (1.8%) que chez les témoins (0.4%).

Le test exact de Fisher ne montre pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0.09$).

De manière similaire, nous avons retrouvé que la très majorité des cas interrogés étaient dotés d'électricité au niveau de leur domicile soit 99.1 %, contre 100 % des témoins.

Le test exact de Fisher n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour l'absence d'électricité dans le domicile ($p=0.11$).

L'OR ne montre pas de risque associé à l'absence d'électricité dans le domicile.

Le fait d'être propriétaire ou non de son domicile peut être un volet qui peut refléter les conditions socio-économiques des personnes interrogées.

Néanmoins, l'analyse uni-variée ne montre pas de risque spécifique lié à l'absence de possession d'un capital immobilier.

En effet, la proportion des non propriétaires du domicile était faible chez les cas (7.2%) et minime chez les témoins (4.7%) et le X^2 de Pearson a été non significatif entre les deux groupes ($p=0.19$).

Pour ce qui est du nombre de personnes vivant dans le logement, nous avons relevé que 47.3 % des cas et 37.4 % des témoins vivaient entre 6 à 10 personnes dans leur logement.

Par ailleurs, 11.7 % des cas et 6.1 % des témoins vivaient à plus de 10 personnes dans leur logement.

Le X^2 a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) et l'analyse uni-variée montre un effet dose réponse.

Ainsi, les personnes vivant entre 6 et 10 personnes dans un logement présentaient un risque 1,74 fois plus élevé (OR=1.74 ; IC à 95 % : 1.23-2.45) par rapport à la catégorie de référence des personnes vivant entre 1 à 5 personnes dans le logement.

Le risque constaté était bien plus élevé chez les sujets qui vivaient à plus de 10 personnes dans un logement ; à savoir 2.66 fois plus élevé (OR=2.66 ; IC à 95 % : 1.47-4.80) par rapport à ceux qui vivaient entre 1 à 5 personnes dans un logement.

De manière similaire, l'estimation du nombre d'adultes vivant dans le logement a montré une différence significative entre les deux groupes cas et témoins ($p=0.001$).

Nous avons observé que 32.9 % des cas adultes et 24 % des témoins vivaient entre 6 à 10 personnes dans un logement. La proportion des adultes vivant à plus de 10 personnes dans un logement était plus faible de l'ordre de 4.1 % chez les cas et de 0.9 % chez les témoins.

Ainsi, l'analyse uni-variée montre que la promiscuité confère un risque pour la tuberculose pulmonaire.

Les personnes composées de 6 à 10 adultes vivant dans un logement commun encourent un risque 1.63 fois plus élevé de TB pulmonaire (OR= 1.63 ; IC 95 % : 1.14-2.33) par rapport à une composante de 1 à 5 personnes.

D'autre part, en ce qui concerne les foyers composés de plus de 10 adultes, le risque était nettement supérieur ; soit 5.38 fois plus élevé (OR=5.38 ; IC à 95 % : 1.63-17.8) comparé au groupe des personnes qui vivaient entre 1 à 5 dans un logement.

Une relation dose-réponse a clairement été établie entre la promiscuité et l'augmentation du risque de la TB pulmonaire.

L'étude du nombre de personnes par chambre a montré une différence significative ($p=0.001$) entre les deux groupes cas et témoins.

Nous avons noté que 63.1 % des cas et 75.8 % des témoins vivaient dans des conditions où le taux d'occupation des chambres à coucher n'excédait pas 2 personnes par chambre.

Néanmoins, 36.9 % des cas et 24.2 % des témoins vivaient à 3 personnes ou plus par chambre.

L'analyse uni-variée de cette variable liée à la promiscuité nous fait apparaître un risque de TB pulmonaire 1.83 plus élevé (OR=1.83 ; IC à 95 % : 1.29-2.59) chez les personnes qui vivaient à plus de deux par chambre comparé à la catégorie de référence de celles n'excédant pas deux personnes par chambre.

4.4.3.2.2 Les variables relatives aux habitudes toxiques ayant été maintenues pour l'analyse multi-variée

La distribution des cas et des témoins suivant les variables liées aux habitudes toxiques et ayant été maintenues pour effectuer l'analyse multi-variée est présentée dans le **(Tableau 7)**.

Tableau 7 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les habitudes toxiques, pour lesquels l'analyse a été poursuivie.

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	analyse uni-variée OR (IC à 95%)	p
Tabac passif parmi les non fumeurs				
Non	111 (86.0)	302 (92.4)	1	0,04
Oui	18 (14.0)	25 (7.6)	1.95 (1.02-3.72)	
Tabac				
Non	129 (57.8)	327 (73.3)	1	<0,001
Ex-fumeurs	28 (12.6)	40 (9.0)	1.77 (1.05- 2.99)	
Oui	66 (29.6)	79 (17.7)	2.11 (1.44-3.11)	
Fréquence tabagisme (ex+actuel)				
Non fumeur	129 (57.8)	327 (73.3)	1	<0,001*
Occasionnel	4 (1.8)	10 (2.2)	1.01 (0.31-3.29)	
Quotidien	90 (40.4)	109 (24.4)	2.09 (1.48-2.96)	
Nombre moyen cigarettes/jour (parmi les fumeurs quotidiens Ex+actuels)				
Non fumeur	129 (58.9)	327 (75.0)	1	<0,001
Non fumeur	26 (11.9)	54 (12.4)	1.22 (0.73-2.03)	
1 à 10	8 (3.7)	15 (3.4)	1.35 (0.56-3.26)	
>10 et < 20	56 (25.6)	40 (9.2)	3.55 (2.25-5.58)	
≥ 20				
Durée du tabagisme (parmi les fumeurs quotidiens Ex+actuels)				
Non fumeur	129 (58.9)	327 (75.0)	1	<0,001
Non fumeur	31 (14.2)	44 (10.1)	1.78 (1.08-2.95)	
≤ 10 ans	32 (14.6)	45 (10.3)	1.80 (1.09-2.96)	
>10 et ≤ 20 ans	27 (12.3)	20 (4.6)	3.42 (1.85-6.32)	
> 20 ans				
Durée du sevrage (tabac)				
Non fumeur	129 (57.8)	327 (73.3)	1	0.002*
≥10 ans	17 (7.6)	26 (5.8)	1.65 (0.87-3.15)	
3- 9 ans	7 (3.1)	9 (2.0)	1.97 (0.71-5.40)	
≤2 ans	4 (1.8)	5 (1.1)	2.02 (0.53-7.67)	
Fumeur actuel	66 (29.6)	79 (17.7)	2.12 (1.44-3.11)	
Alcool				
Non	188 (84.3)	418 (93.7)	1	<0,001
Ex-consommateur	18 (8.1)	17 (3.8)	2.35 (1.18-4.66)	
Oui	17 (7.6)	11 (2.5)	3.44 (1.58-7.50)	
Fréquence consommation alcool durant les 12 derniers mois				
Non buveurs	188 (91.7)	418 (97.4)	1	0.002*
< 1 fois/ semaine	7 (3.4)	8 (1.9)	1.94 (0.69-5.44)	
Au moins 1 fois par semaine	3 (1.5)	2 (0.5)	3.33 (0.55-20.1)	
Tous les jours	7 (3.4)	1 (0.2)	15.56 (1.90-127)	
Quantité d'alcool/j (Parmi les buveurs quotidiens)				
Non buveur	188 (91.7)	418 (97.4)	1	0,001*
Buveur mensuel/Hebdomadaire	10 (4.9)	10 (2.3)	2.22 (0.91-5.43)	
≤ 40 g/jour	0 (0.0)	1 (0.2)	0.74 (0.03-18.3)	
>40g /jour	7 (3.4)	0 (0.0)	33.3 (1.90-586)	
Cannabis				
Non	197 (88.3)	421 (94.4)	1	0,016
Ex-consommateur	13 (5.8)	15 (3.4)	1.85 (0.86-3.96)	
Oui	13 (5.8)	10 (2.2)	2.77 (1.19-6.44)	
Nombre joints/j (Parmi les consommateurs actuels)				
Non fumeur	197 (93.8)	421 (97.7)	1	<0,001*
1 à 2 joints/j	1 (0.5)	9 (2.1)	0.23 (0.03-1.88)	
≥ 3 joints/j	12 (5.7)	(0.2)	25.6 (3.31-198.6)	
Joints/an cannabis (Parmi les consommateurs actuels)				
Non fumeurs	197 (93.8)	421 (97.7)	1	0,007*
1-35 joints/an	7 (3.3)	9 (2.1)	1.66 (0.61-4.52)	
36-70 joints/an	-	-	-	
>70 joints/an	6 (2.9)	1 (0.2)	12.82 (1.53-107)	
Autre drogue illicite				
Non	209 (93.7)	433 (97.1)	1	0,08*
Ex-consommateur	1 (0.4)	2 (0.4)	1.04 (0.09-11.5)	
Oui	13 (5.8)	11 (2.5)	2.45 (1.08-5.56)	

* : Test exact de Fisher ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance

Nous avons répertorié 14 % de cas et 7.6 % des témoins qui ont témoigné subir un tabagisme passif au niveau de leur domicile ou dans leur milieu du travail.

Le X² de Pearson a montré une différence de proportion qui est significative entre les deux groupes ($p= 0.04$) et l'analyse uni-variée nous montre l'existence d'un risque de TB pulmonaire chez les sujets exposés au tabagisme passif comparativement aux sujets non exposés à la fumée de tabac.

Concernant le tabagisme actif, la proportion des fumeurs a été plus importante chez les cas (29.6%), comparativement aux témoins (17.7%).

Par ailleurs, nous avons répertorié 12.6 % de cas et 9 % de témoins qui ont affirmé être des anciens fumeurs.

La différence a été très significative entre les deux groupes ($p= 0.000$). L'analyse univariée de cette variable fait apparaître un risque de TB pulmonaire deux fois plus élevé chez les fumeurs (OR=2.11 ; IC à 95 % : 1.44-3.11).

Le risque de TB chez les anciens fumeurs était 1,77 fois plus élevé (OR 1,77 ; IC à 95% de 1,05 - 2,99) comparativement aux non fumeurs.

L'analyse de la variable fréquence du tabagisme a fait apparaître que la proportion des cas et des témoins « fumant occasionnellement » était sensiblement identique : 1.8 % chez les cas et 2.2 % chez les témoins.

La proportion des cas et des témoins qui « fumaient quotidiennement » était par contre différente : 40.4 % des cas et 24.4 % des témoins ont été classés dans cette classe.

La différence entre les deux groupes cas et témoins a été très significative ($p< 0.001$) et l'analyse uni-variée fait apparaître un risque 2.09 fois plus élevé (OR= 2.09 ; IC à 95 % : 1.48-2.96) chez les fumeurs quotidiens comparativement aux non fumeurs.

L'étude du nombre moyen de cigarettes consommées / jour a montré que la proportion des cas et des témoins qui fumaient quotidiennement entre 1 à 10 cigarettes / jour était sensiblement identique : 11.9 % des cas et 12.4 % des témoins.

La proportion des cas et des témoins qui fumaient entre (> 10 et < 20 cigarettes / jour) était également presque identique : 3.7 % des cas et 3.4 % des témoins.

En ce qui concerne les personnes qui consommaient 20 cigarettes et plus / jour, la proportion des cas et des témoins était différente : 25.6 % des cas et 9.2 % des témoins ont été classés dans cette catégorie.

Le X² a montré une différence très significative entre les deux groupes pour la variable « nombre de cigarettes consommées/jour» ($p< 0.001$) et l'analyse uni-variée montre que les sujets qui consomment quotidiennement 20 cigarettes et plus par jour ont un risque 3.55 fois plus élevé (OR= 3.55 ; IC à 95 % :2.25-5.58) comparativement aux non fumeurs.

En ce qui concerne la durée du tabagisme, les proportions relatives aux cas et aux témoins qui ont fumé durant une période \leq à 10 ans étaient sensiblement différentes ; nous avons noté 14.2 % de cas contre 10.1 % de témoins.

Les proportions des cas et des témoins qui ont fumé pendant plus de 10 ans tout en n'excédant pas une durée de 20 ans différaient également sensiblement; 14.6% des cas ont été classés dans cette catégorie contre 10.3 % des témoins.

En revanche, une importante différence a été notée entre les cas et les témoins concernant la durée du tabagisme qui excède les 20 ans : 12.3 % de cas et 4.6 % de témoins.

La différence a été finalement très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) et l'analyse uni-variée montre que les sujets qui ont fumé pendant ≤ 10 ans avaient un risque 1.78 fois plus élevé (OR=1.78 ; IC à 95 % : 1.08-2.95) que les non fumeurs.

Les personnes qui ont déclaré avoir fumé durant plus de 10 ans et ≤ 20 ans avaient un risque 1.80 fois plus élevé (OR= 1.80 ; IC à 95 % : 1.09-2.96) comparé à la catégorie des non fumeurs.

D'autre part, nous avons relevé que les personnes qui avaient témoigné avoir fumé pendant plus de 20 ans avaient un risque 3.42 fois plus élevé (OR=3.42 ; IC à 95 % : 1.85-6.32) comparé aux non fumeurs.

Ces résultats démontrent bien l'existence d'une relation dose-réponse entre l'augmentation de la durée du tabagisme et le risque de tuberculose pulmonaire.

Ainsi, le risque de TB pulmonaire a augmenté avec l'intensité et la durée du tabagisme ($p < 0,001$).

L'analyse de l'effet de la durée de sevrage tabagique sur le risque de la maladie a montré l'existence d'une tendance baissière notamment à partir de 10 ans de sevrage.

Les proportions des cas et des témoins qui ont soutenu avoir arrêté de fumer pendant 10 ans et plus ont été sensiblement identiques : 7.6 % chez les cas et 5.8 % chez les témoins.

Les proportions des cas et des témoins qui étaient sevrés depuis 3 à 9 ans étaient également sensiblement identiques : 3.1 % des cas et 2 % des témoins.

Les proportions des cas et des témoins qui étaient sevrés depuis 2 ans ou moins étaient aussi sensiblement identiques : 1.8 % chez les cas et 1.1 % chez les témoins.

Une nette différence a existé entre les cas et les témoins concernant les fumeurs actuels : 29.6 % de cas et 17.7% de témoins

L'analyse a au final retrouvé une différence significative entre les deux groupes en ce qui avait trait à la durée du sevrage tabagique ($p = 0.002$).

Les personnes qui avaient abandonné la cigarette pendant 10 ans ou plus au moment de l'inclusion dans l'enquête se rapprochaient le plus du risque des non fumeurs.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'essentiel des sujets sevrés étaient constitué par des sujets âgés ≥ 65 ans.

En ce qui concerne la consommation d'alcool, nous avons constaté que la proportion des consommateurs d'alcool était sensiblement différente chez les cas et les témoins. Nous avons pu relever que la proportion était faible chez les cas (7.6 %) et minime chez les témoins (2.5 %).

La proportion des cas et des témoins était aussi sensiblement différente chez les ex-consommateurs d'alcool : 8.1 % chez les cas et 3.8 % chez les témoins.

La différence a été très significative entre les deux groupes en ce qui a trait à la consommation d'alcool ($p < 0.001$).

L'analyse a montré que les buveurs actuels présentaient un risque 3.44 fois plus élevé (OR=3.44 ; IC à 95 % : 1.58-7.50) que les non buveurs.

Les ex-consommateurs d'alcool présentaient un risque 2.35 fois plus élevé (OR=2.35 ; IC à 95 % : 1.18-4.66) comparé aux non buveurs.

Pour ce qui est de la fréquence de la consommation d'alcool durant les 12 derniers mois, nous avons noté que la proportion des cas et des témoins qui consommaient de l'alcool à raison de moins d'une fois par semaine (< 1 fois/sem) était sensiblement identique : 3.4 % de cas et 1.9 % de témoins.

La proportion des cas et des témoins qui consommaient de l'alcool au moins 1 fois par semaine était également sensiblement identique : 1.5% de cas et 0.5 % de témoins.

Une sensible différence a été constatée entre les cas et les témoins pour ceux qui ont déclaré boire tous les jours : en effet, nous avons recensé 3.4% de cas contre 0.2 % de témoins.

L'analyse a retrouvé une différence significative entre les deux groupes pour la variable relative à la fréquence de la consommation d'alcool ($p = 0.002$).

L'analyse uni-variée montre que les buveurs quotidiens présentaient un risque 15,56 fois plus élevé (OR=15.56, IC 05% 1,90 - 127) par rapport aux non-buveurs.

L'analyse de la quantité d'alcool consommée/ jour a fait apparaître que les buveurs quotidiens consommant plus de 40 g d'alcool/ jour présentaient un risque 33,3 plus élevé de tuberculose active (OR= 33.3 ; IC à 95% : 1,90 à 586) comparativement aux non-buveurs.

La proportion des cas et des témoins buveurs « mensuels ou hebdomadaires » était sensiblement identique : 4.9 % chez les cas et 2.3 % chez les témoins.

La proportion des cas et des témoins buveurs « quotidiens » était par contre différente :

Pour ceux consommant ≤ 40 g d'alcool/jour, nous avons recensé 0.2 % de témoins et 0 % cas.

Pour ceux consommant > 40 g d'alcool/jour, nous avons noté 3.4 % de cas et aucun témoin dans cette catégorie.

La proportion de la consommation « actuelle » de cannabis était faible chez les cas (5.8%) et minime chez les témoins (2.2%).

La proportion des cas et des témoins « anciens consommateurs » de cannabis était sensiblement identique : 5.8 % chez les cas et 3.4 % chez les témoins.

Le X² a montré une différence significative entre les deux groupes ($p = 0.016$) et l'analyse uni-variée montre que les « consommateurs actuels » présentaient un risque 2,77 fois plus élevé (OR= 2,77 ; IC à 95% : 1,19 - 6,44) comparé aux non-buveurs.

L'analyse du nombre de joints de cannabis consommés par jour (parmi les consommateurs actuels) a montré des proportions sensiblement identiques entre les deux groupes, relatifs aux cas et aux témoins qui consommaient 1 à 2 joints / jour. Nous avons noté 0.5 % de cas et 2.1 % de témoins.

Les proportions étaient néanmoins différentes, en ce qui concerne les consommateurs ≥ 3 joints/ jour ; nous avons recensé 5,7% de cas et 0,2 % des témoins dans cette catégorie.

La différence a été finalement très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) ; l'analyse uni-variée nous montre que le risque de TB pulmonaire était 25.6 fois plus élevé (OR= 25,6, IC à 95% de 3,31 -198,6) chez les consommateurs de 3 joints et plus/ jour par rapport aux non fumeurs de cannabis

L'étude du nombre de joints/an de cannabis (parmi les consommateurs actuels) nous a montré que la proportion des cas et des témoins qui consommaient 1 à 35 joints/an était sensiblement identique : 3.3 % chez les cas et 2.1% chez les témoins.

La proportion des cas et des témoins consommant de 36 à 70 joints/an n'a pas été documentée.

Nous avons noté une sensible différence entre la proportion des cas et des témoins qui consommaient plus de 70 joints/an ; 2,9 % de cas contre 0,2% de témoins.

La différence entre les deux groupes était significative ($p = 0.007$).

L'analyse uni-variée nous a montré que le risque de tuberculose active était significativement plus élevé chez les consommateurs > 70 joints/an (OR= 12.82 ; IC à 95 % : 1.53-107) par rapport aux non fumeurs de cannabis.

Les autres drogues illicites en dehors du cannabis ont intéressé une faible proportion de cas (5.8%) et une infime partie chez les témoins (2.5%).

Chez les anciens consommateurs de drogues, nous avons constaté une proportion identique chez les cas (0.4%) et chez les témoins (0.4%).

L'analyse montre que la différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p = 0.08$) mais l'OR a continué d'indiquer l'existence d'un risque plus élevé chez les consommateurs de drogues illicites ; ce risque était ainsi 2,45 fois plus élevé (OR=2.45 ; IC à 95 % : 1.08-5.56) comparé à la catégorie de référence des non consommateurs de tels produits.

4.4.3.2.3 Les variables relatives au cas index ayant été maintenues pour l'analyse multi-variée

La distribution des cas et des témoins suivant les variables liées au cas index et ayant été maintenues pour effectuer l'analyse multi-variée est présentée dans le **(Tableau 8)**.

Tableau 8 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les facteurs liés au cas index (maintenus dans la poursuite de l'analyse).

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	analyse uni-variée OR (IC à 95%)	p
Prison (séjour actuel)				
Non	221 (99.1)	446 (100.0)	1	0,11*
Oui	2 (0.9)	0 (0.0)	10.08 (0,49-210)	
Contage tuberculeux				
Non	167 (74.9)	438 (98.2)	1	<0,001
Oui	56 (25.1)	8 (1.8)	18,36 (8,57-39,33)	
Type de contact				
Sans contact tuberculeux	167 (74.9)	438 (98.2)	1	<0,001
Contact occasionnel	20 (9.0)	6 (1.3)	8.74 (3.45-22.15)	
Contact étroit	36 (16.1)	2 (0.4)	47.21 (11.24-198)	
Nombre de cas index (pour le contage étroit)				
Sans contact tbleux étroit	187 (83.9)	444 (99.6)	1	<0,001*
1 membre	25 (11.2)	2 (0.4)	29.68 (6.96-126)	
>1 membre	11 (4.9)	0 (0.0)	52.24 (3.05-893)	

* : Test exact de Fisher ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance

Au moment du recueil des données 99.1% des cas soit, la très grande majorité et la totalité des témoins n'étaient pas **en séjour pénitencier**.

Ainsi, la proportion des personnes qui séjournait en prison était infime chez les cas (0.9 %) et aucun témoin n'a été recruté dans ce cadre.

Le test exact de Fisher dans ce cas a été non significatif entre les deux groupes cas et témoins ($p=0.11$) et l'analyse uni-variée ne montre pas de différence significative ni de risque de TB pulmonaire en rapport avec un séjour en prison (intervalle de confiance contenant le 1).

En ce qui concerne le contage tuberculeux, nous avons observé que la proportion des personnes qui avaient eu un contact avec des tuberculeux était bien plus fréquente parmi les cas (25.1%) que parmi les témoins (1.8%) et le X² a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$).

L'analyse nous indique que les personnes qui avaient eu un contact avec des patients tuberculeux présentaient un risque 18.36 fois plus élevé (OR= 18.36 ; IC à 95 % : 8.57-39.33) de développer la maladie comparativement aux personnes qui ne présentaient pas de notion de contage tuberculeux.

L'analyse du type de contage a fait apparaître que le contage tuberculeux occasionnel était plus fréquent parmi les cas (9.0 %) ; contre 1.3 % chez les témoins.

De manière similaire, le contage tuberculeux étroit était plus important parmi les cas : (16.1 %) d'entre eux ont rapporté une notion de contage étroit contre (0.4 %) chez les témoins.

La différence a été très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$).

Ainsi, le risque lié au « contage tuberculeux occasionnel » était 8.74 fois plus élevé (OR= 8.74 ; IC à 95 % : 3.45-22.15) par rapport aux personnes qui ne présentaient pas de contage tuberculeux.

Le risque de la maladie lié au « contage tuberculeux étroit » était 47.21 fois plus élevé (OR= 47.21 ; IC à 95 % : 11.24-198) comparé aux personnes sans contage tuberculeux.

L'étude du nombre de contacts tuberculeux (parmi les sujets ayant un contact étroit) a noté une proportion plus élevée de cas (11.2%) qui ont déclaré avoir été en contact avec 1 personne tuberculeuse contre (0.4 %) des témoins interrogés.

En ce qui concerne les personnes qui ont rapporté avoir été en contact étroit avec plus d'une personne tuberculeuse, nous avons constaté également que les proportions relatives aux cas et aux témoins étaient différentes.

Nos estimations ont retrouvé 4.9 % de cas et 00 % de témoins dans cette catégorie.

Aucun témoin n'a rapporté avoir eu un contact étroit tuberculeux multiple; cette variable n'a ainsi pas pu être documentée.

La différence entre les deux groupes a été très significative ($p < 0.001$) pour ce qui est du nombre de contacts étroits.

L'analyse univariée montre que les personnes qui ont eu un contact étroit avec une personne tuberculeuse présentaient un risque 29.68 fois plus élevé (OR=29.68 ; IC à 95 % : 6.96-126) comparé aux personnes sans contage tuberculeux.

4.4.3.2.4 Les variables relatives aux facteurs endogènes et ayant été maintenues pour l'analyse multi-variée

La distribution des cas et des témoins suivant les variables liées aux facteurs liés aux patients et ayant été maintenues pour effectuer l'analyse multi-variée est présentée dans le **(Tableau 9)**.

Tableau 9 : Répartition (en %) des cas (n= 223) et des témoins (n= 446) suivant les facteurs liés aux facteurs endogènes.

Variable	Cas N (%)	Témoins N (%)	analyse uni-variée OR (IC à 95%)	p
IMC (de l'année précédente en kg/m ²)				
Surpoids/obésité	59 (26.5)	229 (51.3)	1	<0,001
Poids normal (18.5-24.9)	137 (61.4)	204 (45.7)	2.60 (1.82-3.73)	
Dénutrition (<18.5)	27 (12.1)	13 (2.9)	8.06 (3.92-16.58)	
Diabète (connu et méconnu)#				
Non	170 (76.2)	396 (90.6)	1	<0,001
Oui	53 (23.8)	41 (9.4)	3,01 (1,92-4,70)	
Traitement du diabète (parmi les diabétiques connus)				
-Non diabétiques	170 (80.6)	396 (92.7)	1	<0,001
-ADO seulement	24 (11.4)	26 (6.1)	2.15 (1.2-3.85)	
-(ADO+Insuline) & (Insuline seulement)	17 (8.1)	5 (1.2)	7.92 (2.87-21.81)	
Durée du diabète				
Non diabétique	170 (80.6)	396 (92.7)	1	<0,001*
0 à < 1 an	3 (1.4)	3 (0.7)	2.33 (0.46-11.66)	
De 1 à < 5 ans	10 (4.7)	9 (2.1)	2.58 (1.03-6.48)	
De 5 à < 10 ans	14 (6.6)	13 (3.0)	2.51 (1.16-5.45)	
≥ 10 ans	14 (6.6)	6 (1.4)	5.43 (2.05-14.38)	
Troubles mentaux				
Non	217 (97.3)	444 (99.6)	1	0,02*
Oui	6 (2.7)	2 (0.4)	6,14 (1,22-30,66)	
Corticoïdes				
Non	206 (92.4)	441 (98.9)	1	<0,001
Oui	17 (7.6)	5 (1.1)	7.27 (2.64-20)	
Dose moyenne de corticoïde/j				
Pas de prise de corticoïde	206 (92.4)	441 (98.9)	1	<0,001*
1 à 10 mg/j	5 (2.2)	2 (0.4)	5.35 (1.03-27.8)	
11-14,9 mg/j	-	-	-	
≥ 15 mg/j	12 (5.4)	3 (0.7)	8.56 (2.40-30.7)	
Durée corticoïdes				
Pas d'utilisation	206 (92.4)	441 (98.9)	1	<0,001*
7-14 jours	4 (1.8)	2 (0.4)	4.28 (0.78-23.56)	
15-28 jours	4 (1.8)	2 (0.4)	4.28 (0.78-23.56)	
>28 jours	9 (4.0)	1 (0.2)	19.3 (2.43 -153)	
Temps d'exposition aux CTC				
Non exposés	206 (92.4)	441 (98.9)	1	<0,001*
Passée	1 (0.4)	3 (0.7)	0.71 (0.074-6.90)	
Récente	3 (1.3)	0 (0.0)	12.84 (0.64-257)	
Actuelle	13 (5.8)	2 (0.4)	13.92 (3.11-62.2)	
Post-partum				
Non	87 (91.5)	187 (98.4)	1	0,008*
Oui	8 (8.4)	3 (1.6)	5,73 (1,48-22,1)	

* : Test exact de Fisher ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de confiance ;

Valeurs manquantes : Diabète (connu et méconnu) # : 09 données manquantes ; MRC# : 79 données manquantes.

L'analyse de l'IMC (calculé selon le poids de l'année dernière) a fait apparaître que la proportion des personnes en état de surpoids ou obèses était bien plus importante parmi les témoins ; 26.5% des personnes interrogées étaient des cas contre 51.3 % des témoins.

D'autre part, la proportion des sujets ayant un poids normal était plus fréquente parmi les cas (61.4%), comparativement aux témoins (46.4%).

En ce qui concerne la dénutrition, nous l'avons décelé chez (12.1%) des cas contre (2.9%) des témoins.

Le X² de Pearson a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) et l'analyse uni-variée montre l'existence d'un risque plus élevé dans le groupe « dénutrition » ; en effet, cette situation engendre un risque de TB pulmonaire 8 fois plus élevé (OR=8.06 ; IC à 95 % : 3.92-16.58) comparativement à la catégorie de référence qui est constituée par les sujets en surpoids ou obèses.

Une relation dose-réponse notoire a également été décelée avec la diminution de l'IMC.

Concernant le diabète (connu et méconnu), nous avons constaté qu'il était plus fréquent parmi les cas (23.8%) que parmi les témoins (9.4%). A cet effet, le X² a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$).

L'analyse uni-variée nous fait apparaître que les diabétiques ont un risque de TB pulmonaire 3 fois plus élevé (OR=3.01 ; IC à 95 % : 1.92-4.70) que les sujets sans diabète.

En analysant la variable traitement du diabète (parmi les diabétiques connus), il nous a été révélé que la majorité des patients atteints étaient sous ADO ; ce traitement a été observé plus fréquemment parmi les cas (11.4%) comparativement aux témoins (6.1%).

Les traitements par insuline seule ou combinés à base d'ADO+insuline ont été notés dans une faible proportion parmi les cas (8.1%) et étaient infimes parmi les témoins (1.2%).

Le X² a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) et l'analyse uni-variée montre que les traitements incluant l'insuline qui est utilisée généralement parmi les diabétiques les plus graves et les moins contrôlés constituent le groupe à plus haut risque de TB pulmonaire ; cette catégorie de patients a représenté un risque 7.92 fois plus élevé (OR=7.92 ; C à 95 % : 2.87-21.81) de TB comparativement aux sujets non diabétiques.

La variable relative à la Durée du diabète (parmi les diabétiques connus) a montré que la plupart des diabètes recensés évoluaient depuis au moins 5 ans et plus; la proportion des cas dont l'affection durait entre « 5 à < 10 ans » était de (6.6%) contre (3%) des témoins.

La proportion des cas qui présentaient un diabète qui évoluait depuis au minimum 10 ans était de (6.6%) contre (1.4%) des témoins. La proportion des cas et des témoins qui présentaient un diabète récent datant de moins d'une année était infime parmi les cas (1.4%) et les témoins (0.7%).

Enfin, la proportion des cas qui présentaient un diabète évoluant depuis plus d'une année et de moins de 05 ans était faible parmi les cas (4.7%) et infime parmi les témoins (2.1%).

La différence a été très significative entre les deux groupes ($p < 0.001$) et l'analyse uni-variée a montré que le risque de TB pulmonaire était plus élevé dans le groupe des patients qui avaient un diabète évoluant depuis au moins 10 ans (OR=5.43 ; IC à 95 % : 2.05-14.38) comparativement aux sujets non diabétiques.

L'étude des troubles mentaux a retrouvé une très faible proportion (2,7%) chez les cas et une infime proportion parmi les témoins (0,4%).

Le test exact de Fisher a montré qu'il existe une différence significative entre les deux groupes ($p=0.02$) et l'analyse uni-variée montre que le risque est significativement plus élevé en présence de trouble mental (OR=6.14 ; IC à 95 % : 1.22-30.66) comparativement à la catégorie de référence qui est constituée de sujets sains mentalement.

Concernant les corticoïdes, la proportion des cas qui avaient rapporté une consommation était faible parmi les cas (7,6%) et infime parmi les témoins (1,1%) et le X2 a montré une différence très significative entre les deux groupes ($p<0.001$).

L'analyse univariée montre que la consommation de corticostéroïdes est associée à un risque 7,27 fois plus élevé de TB pulmonaire (OR=7.27 ; IC à 95 % : 2.64-20) comparé à l'absence de consommation de ces produits.

L'analyse de la dose quotidienne moyenne de corticoïde a montré que le risque était plus élevé chez les consommateurs ≥ 15 mg/jour (OR=8.56 ; IC à 95 % : 2.40-30.7) comparativement au groupe de référence, constitué par les sujets non consommateurs.

La proportion des cas et des témoins qui avaient consommé une dose moyenne comprise entre 1 et 10 mg/jour était infime autant parmi les cas (2,2%) que parmi les témoins (0,4%). En ce qui concerne la proportion de la consommation moyenne ≥ 15 mg/jour, elle était faible parmi les cas (5,4%) et infime parmi les témoins (0,7%).

L'étude de la durée d'utilisation des corticoïdes a fait apparaître que l'utilisation de longue durée « > 28 jours » constituait un risque pour le développement de la tuberculose pulmonaire (OR=19.3 ; IC à 95 % : 2.43-153) comparativement à la catégorie de référence qui est constituée par les personnes non consommatrices.

La proportion des cas et témoins qui avaient utilisé des corticoïdes dans le passé (plus de 6 mois après l'inclusion dans l'étude) était infime ; (0,4%) de cas et (0,7%) de témoins.

Une utilisation récente de corticoïdes (entre 121 jours et 6 mois avant inclusion) était également infime pour les cas (1,3%) et aucun témoin n'a été recensé dans ce groupe.

En ce qui concerne la consommation actuelle (définie comme une utilisation qui a pu avoir lieu jusqu'à 4 mois avant l'inclusion), nous avons constaté que la proportion des cas était faible (5,8%) et infime (0,4%) parmi les témoins. La différence entre les deux groupes a été très significative pour cette variable ($p<0.001$).

L'analyse uni-variée montre l'existence d'un un risque lié à la consommation « actuelle » de corticoïdes comparativement aux personnes non consommatrices d'une telle médication (OR=13.92 ; IC à 95 % : 3.11-62.2).

Concernant le Post-partum, la proportion des femmes qui étaient dans cette catégorie était faible parmi les cas (8,4%) et infime parmi les témoins (1,6%) et le test exact de Fisher a montré que la différence est significative entre les deux groupes ($p=0.008$).

L'analyse uni-variée montre que le post-partum constitue un risque 5,73 fois plus élevé de TB pulmonaire (OR=5.73 ; IC à 95 % : 1.48-22.1) comparativement à la catégorie de référence qui est constituée de femmes ne se trouvant pas dans cette situation.

4.4.4 Analyse multi-variée

L'ensemble des variables retenues ont été celles avec $p < 0,20$. Ces dernières ont été introduites dans le modèle d'analyse multi-variée à l'exception de redondances telles, le nombre de personnes vivant dans le logement, nombre d'adultes vivant dans le logement qui étaient en redondance avec le nombre de personnes par chambre. La variable électricité a également été considérée en redondance par rapport au niveau et conditions de vie qui peuvent être retrouvés en réalité dans les variables habitat et propriété.

La variable prison n'a pas été introduite dans l'analyse vue que cette dernière n'a pas été documentée et qu'une infime proportion de cas (0,9%) a été recensée dans ce cadre. Le type de contact n'a pas fait partie de l'analyse pour redondance avec la variable contagage tuberculeux.

La fréquence du tabagisme ayant des modalités partagées avec la quantité de tabac consommée/jour n'a pas été pris en considération dans le modèle final.

La durée de sevrage tabagique n'étant pas considéré en soit comme un facteur de risque n'a pas été introduit dans l'analyse.

La quantité d'alcool consommée par jour ayant des modalités en commun avec la fréquence de consommation d'alcool et vu aussi l'absence de documentation de cette dernière, elle n'a pas été introduite dans le modèle d'analyse.

Le nombre de joints consommés par jour a été en redondance avec le nombre de joints/an. La durée d'utilisation des corticoïdes a été considérée comme une redondance avec la dose moyenne de corticoïdes consommée/jour. En effet, le calcul de la dose moyenne prend en compte la durée de l'utilisation de la médication.

Au total, 28 variables ont été introduites dans le modèle d'analyse multi-varié : il s'agissait des variables d'appariements relatifs à l'âge et au sexe (variables forcées), nationalité, profession, revenu mensuel personnel, habitat, propriété, nombre de personnes/chambre, contagage tuberculeux, nombre de contacts, tabagisme passif, tabagisme actif, quantité de cigarette consommée/jour, durée du tabagisme, consommation d'alcool, fréquence de la consommation d'alcool, consommation de cannabis, le nombre de joints/an, utilisation d'autres drogues illicites, IMC, diabète, traitement actuel du diabète, durée du diabète, troubles mentaux, corticoïdes, dose moyenne consommée /jour, temps d'exposition à la corticothérapie et du post-partum.

Après ajustement sur l'ensemble des facteurs, l'immigration, le contagage tuberculeux, le chômage, le nombre élevé de cigarettes consommées/jour (≥ 20), la consommation quotidienne d'alcool, la dénutrition, le diabète notamment celui traité par insuline sous-entendant la gravité de ce dernier, la consommation de corticoïdes, les troubles mentaux et la période du post-partum sont ceux qui sont restés finalement liés au risque de développement de la tuberculose pulmonaire.

Les variables ont été enlevées successivement une à une en se basant sur la probabilité que le hasard puisse expliquer les résultats. La variable à amputer correspondait à la probabilité la plus grande du tableau des variables de l'équation de SPSS et le modèle final a en définitive retenu 10 variables (**tableau 10**).

Tableau 10 : Analyse uni-variée et multi-variée des facteurs de risque finalement liés à la tuberculose pulmonaire.

Facteur de risque	catégorie	Cas	Témoins	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		n (%)	n (%)	OR IC à 95%	P	OR IC à 95%	P
Nationalité (pays d'origine)	Algérienne	219 (98.2)	445 (99.8)	1		2,06 (1.80-4.41)	0.014
	Autre	4 (1.8)	1 (0.2)	8.12 (0.90-73.15)	0.05		
Contage tuberculeux	Non	167 (74.9)	438 (98.2)	1		3.95 (2.48-5.06)	<0.001
	Oui	56 (25.1)	8 (1.8)	18,3 (8,5-39,3)	<0.001		
Profession	Employé/travailleur indépendant	52 (23.3)	156 (35.0)	1		1.67 (1.17-2.40)	0.005
	-Femme au foyer/retraité/étudiant/travailleur irrégulier	127 (57.0)	254 (57)	1,5 (1.02-2.19)	<0.001		
	-Sans emploi	41 (18.4)	34 (7.6)	3.61 (2.08-6.28)			
	-Travailleurs de la santé	3 (1.3)	2 (0.4)	4.5 (0.73-27.67)			
Classes relatives au nombre moyen de cigarettes /j	Non fumeur	129 (58.9)	327 (75.0)	1	< 0.001	1.83 (1.43-2.36)	<0.001
	1 à 10	26 (11.9)	54 (11.5)	1.22 (0.73-2.03)			
	>10 et < 20	8 (3.7)	15 (4.4)	1.35 (0.56-3.26)			
	≥ 20	56 (25.6)	40 (9.2)	3.55 (2.25-5.59)			
Fréquence consommation alcool	-Non buveur	188 (91.7)	418 (97.4)	1	0.002	2.07 (1.08-3.95)	0.027
	< 1 fois/sem	7 (3.4)	8 (1.9)	1.94 (0.69-5.44)			
	-Au moins 1*/sem	3 (1.5)	2 (0.5)	3.33 (0.55-20.1)			
	-Tous les jours	7 (3.4)	1 (0.2)	15.56 (1.90-127)			
IMC de l'année précédente	Surpoids/obésité	59 (26.5)	229 (51.3)	1	< 0.001	4.48 (2.97- 6.75)	<0.001
	poids normal	137 (61.4)	204 (45.7)	2.60 (1.82-3.73)			
	Dénutrition	27 (12.1)	13 (2.9)	08.06 (3.92-16.58)			
Traitement du diabète (témoignant de la sévérité ou du mauvais contrôle du diabète)	-Non diabétiques	170 (80.6)	396 (92.7)	1		4.55 (2.78-7.44)	<0.001
	-ADO seulement	24 (11.4)	26 (6.1)	2.15 (1.2-3.85)			
	-ADO+insuline & Insuline seulement	17 (8.0)	5 (1.2)	7.92 (2.87-21.81)	<0.001		
Troubles mentaux	Non	217 (97.3)	444 (99.6)	1		1.34 (2.13-4.28)	0.002
	Oui	6 (2.7)	2 (0.4)	6,14 (1,22- 30,66)	0,002		
CTC	Non	206 (92.4)	441 (98.9)	1		3.75 (2.42-4.83)	0.001
	Oui	17 (7.6)	5 (1.1)	7.27 (2.64-20)	<0.001		
Post-partum	Non	87 (91.5)	187 (98.4)	1	<0.001	2.56 (1.53-4.27)	<0.001
	Oui	8 (8.4)	3 (1.6)	5,73 (1,48-22,1)			

Les variables identifiées comme facteurs de risque de la TB pulmonaire dans l'analyse multi-variée ont été représentées par :

1/ La nationalité :

Le risque lié à la nationalité (faisant référence aux pays d'origine des migrants) devient un facteur de risque (ORa=2.06 ; IC à 95 % : 1.80-4.41).

Les migrants « cas » étaient des patients originaires du Maroc, Niger, Tchad et Syrie. Le témoin quant à lui était originaire d'Egypte.

La date d'entrée des migrants au niveau du territoire national était chez 1 cas \leq 2 ans. Les 03 patients tuberculeux restants et le témoin étranger étaient arrivés dans le pays depuis plus de 02 ans ; néanmoins, tous les séjours dataient de moins de 10 ans.

2/ Le contage tuberculeux

Nos résultats ont montré qu'il existait un risque substantiel de développer la TB pulmonaire après un contage tuberculeux datant de 2 ans et moins.

Les personnes ayant un contage tuberculeux ont présenté un risque près de 4 fois plus élevé pour la TB pulmonaire (ORa=3.95 ; IC à 95 % : 2.48-5.06). C'est une variable qui est apparue en fait importante tout au long de l'analyse.

3/ La profession

Les personnes faisant essentiellement partie du groupe des « sans emploi » ont demeuré à risque de développer la TB pulmonaire dans l'analyse multivariée (ORa=1.67 ; IC à 95 % : 1.17-2.40).

4/ Le nombre moyen de cigarettes consommées/jour

La quantité de consommation tabagique notamment \geq 20 cigarettes/jour a également été associée à un risque accru de TB pulmonaire (ORa=1.83 ; IC à 95 % : 1.43-2.36).

5/ La fréquence de la consommation d'alcool

La consommation quotidienne d'alcool est restée significative dans l'analyse multivariée (ORa=2.07 ; IC à 95 % : 1.08-3.95).

6/ L'IMC

Les personnes principalement dénutries sont demeurées à risque de TB pulmonaire dans l'analyse multivariée (ORa=4.48 ; IC à 95 % : 2.97-6.75).

7/ Traitement du diabète (faisant référence à la sévérité et notamment au déséquilibre glycémique)

Cette variable se référant principalement aux personnes traitées par insuline pour leur diabète est parmi celles qui ont été les plus significatives dans l'analyse multivariée (ORa=4.55 ; IC à 95 % : 2.78-7.44).

8/ Les troubles mentaux

Les personnes présentant un trouble mental se sont avéré être à risque de TB pulmonaire (ORa=1.34 ; IC à 95 % : 2.13-4.28).

9/ Les corticoïdes

La consommation de glucocorticoïdes est restée significative dans l'analyse multivariée (ORa=3.75 ; IC à 95 % : 2.42-4.83).

10/ Le post-partum

Les femmes en période de post-partum ont présenté un risque pour la TB pulmonaire (ORa=2.56 ; IC à 95 % : 1.53-4.27).

Le diabète sous insuline témoignant particulièrement des patients présentant un déséquilibre de leur diabète, la dénutrition et le contage tuberculeux ont représenté les plus grands risque pour la TB pulmonaire parmi tous les autres facteurs de risque indépendants (risques respectifs : 4,55 ; 4,48 et 3,95 fois plus élevé).

Une relation dose-réponse dénotant d'une augmentation du risque lié à la tuberculose a clairement été constatée avec la diminution de l'IMC et l'augmentation de la charge thérapeutique relative au diabète témoignant indirectement de sa sévérité.

Proportions des cas attribuables au risque

Le calcul de la fraction étiologique chez les exposés nous permet en réalité de fournir la proportion des cas attribuables au risque. Seules les variables modifiables ont été considérées dans ce calcul.

- **En ce qui concerne le contage tuberculeux** : 73 % des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.
- **Pour ce qui est du chômage** : 40% des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.
- **La consommation importante de cigarettes ($\geq 20/j$)** : 45 % des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.
- **La dénutrition** : 77% des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.
- **Le diabète sous insuline** : 78 % des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.
- **La consommation quotidienne d'alcool** : 51 % des cas pourraient être évités en l'absence de ce facteur de risque.

4.5 Discussion

Les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire au niveau de la wilaya de Blida ont principalement été liés aux conditions socio-économiques, au contagement tuberculeux, aux habitudes toxiques des patients tels, le tabagisme et la consommation d'alcool, à la consommation de corticoïdes et ce qui a eu trait à la santé des sujets. La dénutrition, le diabète insulino-nécessitant et dans une moindre mesure, les troubles mentaux et le post-partum ont été de ceux qui étaient liés à la santé des individus et ont représenté des facteurs de risque indépendants pour la maladie.

Les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire dans la région de Blida ont été analysés afin d'évaluer leur impact sur la population. Les données identifiées permettront de ce fait de concentrer les efforts sur les éléments majeurs et proposer des solutions adéquates à la lutte antituberculeuse dans la région.

Il est à noter que notre enquête s'est focalisée uniquement sur les formes contagieuses prouvées bactériologiquement (M+ et/ou C+).

Il convient aussi de souligner que la variable relative à la cicatrice vaccinale BCG, proposée dans le questionnaire, n'a pas été incluse dans le modèle de régression logistique. Il s'agissait juste d'une donnée descriptive.

En effet, le taux de vaccination par le BCG chez les enfants de moins de 15 ans est de près de 100% en Algérie [464] ; sachant qu'un décret ministériel a été établi dès 1969, rendant obligatoire et gratuit la vaccination contre la tuberculose [51].

Dans notre enquête, nous avons relevé que 25 % de la population jeune de l'étude, entre 15 et 25 ans ne présentaient pas de cicatrice vaccinale.

Toutefois, ce résultat ne permet pas de remettre en doute l'instauration au préalable du vaccin BCG ni son efficacité, même en l'absence de la cicatrice vaccinale. En effet, certaines publications rapportent que jusqu'à 25 % des sujets vaccinés par le BCG peuvent ne pas avoir de cicatrice vaccinale [408], [410].

D'autre part, sachant que la prévalence de l'infection par le VIH est très faible (< à 0.1%) dans la population générale en Algérie [100], nous avons considéré tous les participants de l'étude comme étant des sujets VIH négatifs.

A titre d'information, nous avons aussi pu vérifier que les données du centre de référence de cette affection au niveau de la Wilaya de Blida, (représenté par le service des maladies infectieuses de Boufarik) n'a référé aucun cas de VIH dans la région durant la période de l'enquête.

4.5.1 Limites

Les limites de cette étude est que nous nous sommes basés sur l'auto-déclaration des patients. Ainsi, la quantité et la durée des expositions ont été établies suivant les dires des consultants. Cette approche pourrait constituer une limite notamment en ce qui concerne la consommation de tabac et d'alcool, dans la mesure où cela pourrait ne pas refléter le véritable profil alcoolique et tabagique des sujets.

Par ailleurs, le peu ou la non documentation de certaines modalités dans certaines variables, en raison de la faible proportion ou simplement de l'absence de témoins correspondants ont aboutit à des intervalles de confiance larges dans ces situations.

D'autre part, la procédure d'échantillonnage des témoins n'a pas été aléatoire (soumise à un tirage au sort) ; cette méthode étant la référence pour assurer une solide représentativité de la population générale.

Nous avons procédé en choisissant simplement le premier sujet correspondant aux critères de sélection qui s'était présenté au niveau de la structure de santé puis un deuxième et ainsi de suite, sous réserve de la coopération des personnes.

Cette approche pourrait inévitablement avoir conduit à un biais de sélection ; néanmoins, il convient de signaler que les patients ont été recrutés dans un cadre de consultations non programmées.

Il faudra ainsi prendre en considération les biais inévitables, en rapport avec la nature observationnelle de l'étude ainsi que les difficultés à obtenir une population témoin convenable appariée aux cas.

D'un autre côté, sachant que les cas seraient éventuellement plus susceptibles de se rappeler des antécédents de médication que les témoins, nous avons fourni un effort pour surmonter cette subjectivité et avons confectionné un livret photos de médicaments qui a été présenté à tous les patients de l'étude.

Nous avons ainsi tenté de limiter le biais de mémorisation des patients quant à la recherche de la consommation d'AINS, d'IPP et de corticostéroïdes.

Informations relatives aux données manquantes :

- La variable « Nombre de sources de revenu dans la famille » n'a pas pu finalement être exploité. Les informations recueillies auprès des patients étant approximatives ou manquantes du fait de la difficulté des patients à nous donner cette information.
- Nous avons eu également des données manquantes relatives au bilan biologique de contrôle:
 - Les créatinines sanguines, n=79.
 - 09 patients témoins n'ont pas effectué de bilan sanguin.

Néanmoins, cela n'a eu aucun impact sur les autres variables étudiées.

4.5.2 Les points forts de l'étude

L'enquête a été réalisée de manière à inclure toute la wilaya de Blida ; ceci nous a permis d'avoir une vue d'ensemble et d'effectuer une analyse précieuse et globale des principaux facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire dans la région.

Lors de cette étude, nous avons procédé systématiquement à des bilans sanguins qui ont permis de dépister des diabètes méconnus ainsi que des pré-diabètes. L'ensemble de ces patients ont été orientés en diabétologie.

Par ailleurs, l'identification des cas était robuste et réalisée avec la participation de plusieurs médecins pneumo-phtisiologues ; ce qui a permis d'avoir une bonne notification des données.

Tous les patients cas et témoins ont été examinés sur la base des symptômes et de radiographies du thorax ; ce qui a permis de détecter les TB pulmonaire et d'exclure avec certitude les cas non concernés.

4.5.3 Les facteurs identifiés

4.5.3.1 Facteurs exogènes ou liés au cas index

Dans notre communauté d'étude, les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire en rapport avec les facteurs exogènes se sont avérés être particulièrement liés au contage tuberculeux, dénotant de la promiscuité à des cas index.

Nous avons tenu compte essentiellement du contage familial mais aussi des éventuels contacts occasionnels.

Les contacts du premier cercle incluant les contacts étroits qu'ils soient familiaux ou non ont été les plus nombreux et ont représenté 16,1 % des cas. Les contacts du deuxième cercle ont constitué une proportion de 9% des cas.

Plus explicitement, nous avons noté que la probabilité de contracter la tuberculose pulmonaire était près de quatre fois plus élevée en présence d'un contage tuberculeux comparé aux personnes qui n'avaient pas eu de contact avec un cas de TB pulmonaire.

Dans la littérature, il est décrit que les contacts étroits des patients atteints de tuberculose pulmonaire infectieuse sont à risque plus élevé d'infection et de tuberculose maladie [66], [465].

M. Shamaei et *al.*[466] ont montré que c'était la présence des lésions cavitaires sur la radiographie du thorax du cas index qui était principalement corrélée à la contagiosité dans l'entourage plutôt que les résultats des frottis d'expectoration.

Carlos Acuña-Villaorduña et *al.*[66] ont révélé également que l'intensité de l'exposition à une source de contamination augmentait le risque d'infection et de tuberculose maladie parmi les contacts familiaux.

Sarah F. Ackley et *al.*[68] ont démontré le lien établi entre l'augmentation du nombre des contacts infectieux et l'accentuation du risque de la maladie.

Après une ITL, le risque de développer une TB est estimé entre 5% et 15% au cours de la vie ; dans la plus part des cas, la maladie survient au cours des 2 à 5 premières années suivant l'infection [467].

L'importance des contacts occasionnels a également été soulignée au niveau des premières études épidémiologiques réalisées dans ce sens. Ainsi, la majorité des grands enfants avec un TCT positif n'ont signalé aucun contact familial avec un cas source ; ces derniers étaient par conséquent tout simplement susceptibles d'avoir été infectés dans la communauté [23].

Des études moléculaires permettant d'identifier la souche tuberculeuse ont également authentifié la portée de la transmission accidentelle dans des environnements divers, qu'ils soient à faible ou à forte incidence de tuberculose [23].

Une étude Wendy A. Cronin et *al.*[468] réalisée dans un état à incidence faible à modérée de TB, au Maryland (USA) a analysé les circonstances de la contagion par cette affection. Le génotypage et les enquêtes en grappes ont révélé de manière inattendue la présence de contaminations qui atteignaient des personnes immunocompétentes et qui se produisaient essentiellement dans des lieux publics.

À Rotterdam (Hollande), le typage moléculaire réalisé sur des souches de M.Tuberculosis a certifié l'existence d'une transmission accrue du bacille parmi les sans abris et les consommateurs de drogue avec l'une des souches qui était répandue au sein de cette population [469].

En outre, dans différents contextes, une proportion notable de contacts familiaux étaient infectés par une souche différente de celle du cas index ; 30% à San Francisco, un des comtés de la Californie [470] et 54% au Cap en Afrique du sud [471].

Bien que les contacts familiaux représentent un facteur de risque notable ; la plupart des tuberculoses répertoriés au niveau des zones d'endémie moyennes à élevées ne sont en vérité pas imputables aux contacts connus de l'entourage proche [472].

Certains environnements comme les hôpitaux accueillant des tuberculeux, les prisons et d'autres milieux tels, les écoles, les églises, les bars, les bidonvilles et les transports publics ont d'ailleurs été identifiés dans plusieurs études comme pouvant largement être impliqués dans la transmission de la maladie [472].

Selon Maria Aurora Mendes et al.[473], les facteurs liés au risque accru de la transmission du M. tuberculosis chez les contacts, qu'ils soient étroits ou occasionnels sont essentiellement attribués à l'âge avancé du contact, la promiscuité, la positivité des examens bactériologiques (à l'examen direct ou en culture) et la durée des symptômes du cas index. Tous ces éléments ont constitué des facteurs de risque indépendants pouvant aisément être pris en compte pour réaliser un dépistage contributif de la tuberculose.

D'autres études ont souligné le rôle majeur du contagio tuberculeux dans le risque de développer la maladie.

Ainsi, une enquête réalisée en Croatie a démontré que le contagio tuberculeux doublait le risque de contracter la maladie [460].

Une étude réalisée en Estonie a détecté que le risque lié au contagio tuberculeux était 7,79 fois plus élevé (ORa : 7,79 ; IC à 95 % : 3,23- 18,78) comparé aux personnes qui n'avaient pas eu de contact avec des personnes atteintes de TB pulmonaire. Il convient de signaler que cette étude a tenu compte du contagio tuberculeux qui pouvait avoir lieu au domicile, au niveau du lieu de travail ou ailleurs dans un endroit quelconque [474].

L'étude réalisée par P. Ndishimye et al.[379] en Roumanie, a mis en évidence également une forte association entre la présence d'un tuberculeux dans le milieu familial et le risque du développement de la maladie chez l'entourage (ORa= 4.35 ; IC à 95 % 1,42-13,36).

Le contagio tuberculeux étroit à aussi été retrouvé comme facteur de risque indépendant de la TB pulmonaire dans une enquête réalisée en Angleterre en 2001 [475].

En Gambie, une étude réalisée en 2006 a retrouvé que le contagio familial était très fortement lié au risque de développement de la TB pulmonaire, indépendamment des autres facteurs de risque (ORa : 10,17 ; IC à 95 % : 4,08-25,63) [476].

Dans notre étude, le contagio tuberculeux en tant que facteur de risque indépendant s'est avéré être associé à une augmentation notable du risque de la maladie.

D'autre part, parmi les facteurs exogènes, l'incarcération, bien que présente en tant que variable significative ($p < 0,20$), n'a concerné que 0,9% des tuberculeux. Cette variable n'a en outre pu être documentée.

4.5.3.2 Facteurs endogènes ou liés à l'individu

Par ailleurs, les divers facteurs endogènes liés aux patients tels que : insuffisance rénale chronique / dialyse, maladie chronique du foie, transplantation, néoplasie, traitement immunosuppresseur, RGO, utilisation des IPP/antiH2 et AINS qui ont démontré l'existence d'un lien avec la tuberculose dans d'autres études [102], [106], [113], [115], [287], [288], [300], [477]–[479] n'ont pas contribué au risque de la maladie dans notre population.

De manière similaire, la durée du diabète n'a pas constitué un risque particulier pour le développement de la tuberculose et cela a été conforme aux aboutissants d'autres études [480].

Les relations quelque peu surprenantes, telles impliquant le RGO, les IPP/antiH2 et les AINS restent de faible niveau de preuve ou des présomptions scientifiques. En effet, les études réalisées pour analyser la relation entre la TB pulmonaire et les IPP/antiH2 étaient de type cas-témoins [288], [289], témoignant de leur faible niveau de preuve scientifique.

Par ailleurs, l'unique étude réalisée à notre connaissance pour étudier la relation entre la TB pulmonaire et les AINS était une enquête cas-témoin nichée dans une cohorte [287]; quant au RGO, il s'agissait d'une étude de cohorte longitudinale [300].

Bien que le mécanisme élucidant l'association RGO-TB ne soit pas clair, on pourrait néanmoins invoquer le rôle d'un désordre du système immunitaire qui apparaîtrait suite aux micro-aspirations répétés et chroniques.

En effet, une étude expérimentale réalisée par Thomas AD et *al.*[302] sur des souris a montré que le RGO altérait le système immunitaire pulmonaire dans l'asthme. Les auteurs ont décelé dans ce cadre une importante tendance baissière dans la production de l'interféron gamma et des cytokines secrétées par les lymphocytes T.

Dans le même ordre d'idée, bien que le rapport entre la tuberculose pulmonaire et la consommation des IPP soit inconnu, il a été évoqué qu'il pourrait être lié à une perturbation du système immunitaire. A cet effet, L Scaringi et *al.*[481] ont démontré à travers une étude expérimentale *in vitro* que l'oméprazole engendrait des altérations des lymphocytes T cytotoxiques.

En ce qui concerne le lien suggéré entre l'utilisation des AINS et la TB active, aucune preuve sur les fondements d'une telle association n'a été trouvée. Des recherches supplémentaires s'avèrent en réalité nécessaires pour vérifier la stabilité et la robustesse de cette association [287].

D'autre part, nous avons constaté que la sévérité du diabète, la consommation de corticostéroïdes, l'insuffisance pondérale, les troubles mentaux ainsi que le post-partum étaient associés à un accroissement du risque lié au développement de la tuberculose pulmonaire.

Dans notre étude, les patients affectés par le diabète qui étaient utilisateurs d'insuline présentaient un risque accru de TB pulmonaire, indépendamment des autres facteurs étudiés. Ce risque était 4,55 fois plus élevé dans cette population comparativement aux patients non diabétiques.

Il est à noter que nos résultats rejoignent les révélations d'enquêtes faites au préalable [143], [482].

Une méta-analyse menée par Al-Rifai RH et *al.*[125], indique que le risque lié à la tuberculose chez les diabétiques est une fois et demie à quatre fois plus élevé comparativement aux patients sans diabète.

Ce risque a différé selon :

- La classe budgétaire du pays : 3,16 fois plus élevé dans les pays pauvres ou à revenu intermédiaire contre 1,73 fois dans les pays riches ;
- L'incidence de la tuberculose dans la population : 2,05 fois plus élevé dans les pays à plus de 50 cas de tuberculose/100 000 habitants contre 1,89 fois dans les pays où la tuberculose est ≤ 50 cas/100 000 habitants) ;
- La zone territoriale : 2,44 fois plus important dans le continent Asiatique contre multiplié par 1,71 et 1,73 dans les continents européen et américain [125].

Il y'a lieu de souligner que contrairement à d'autres déficits immunitaires connus à l'exemple du VIH notamment, qui favorise l'apparition des TEP, le diabète lui est plus enclin à favoriser le développement des TB pulmonaires. Cela pourrait simplement être lié à une réponse immunitaire insuffisante empêchant de contenir efficacement le BK au niveau du poumon ; néanmoins, cette immunité reste effective pour entraver la migration du bacille et sa réactivation ailleurs [483].

Peu d'études ont relevé si les patients diabétiques atteints de tuberculose avaient un diabète de type I ou II [125].

Néanmoins, Swai AB et *al.*[484] ont souligné que la prévalence de la tuberculose était plus élevée parmi les patients affectés par un diabète insulino-dépendant comparativement aux personnes diabétiques non insulino-dépendantes. Le même constat a été rapporté avec les personnes qui avaient un diabète mal équilibré.

De manière similaire, une enquête sur le diabète basée à Philadelphie a montré que la probabilité de développer une tuberculose était deux fois plus élevée chez les patients nécessitant plus de 40 unités d'insuline /jour comparé à ceux utilisant des doses inférieures [358].

Une étude de cohorte de Dobler et *al.*[482] menée auprès de résidents australiens a démontré, après un ajustement pour tenir compte de facteurs de confusions essentiels, que les personnes affectées par le diabète avaient 1,5 fois plus de risque de développer une tuberculose et que celles qui utilisaient l'insuline avaient un risque plus important.

Olmos P et *al.*[485] ont estimé que le risque « actuariel à 10 ans » pour contracter une TB chez les personnes atteintes d'un diabète insulino-dépendant était de 24,2% ; ce risque était nettement moindre, de l'ordre de 4,8% chez les non insulino-dépendants.

Dans notre étude, près d'un tiers (27.8 % ; 10/36) des diabétiques de type 2 atteints de TB pulmonaire étaient sous insuline et ADO. Cette donnée pourrait nous laisser supposer que ces patients étaient atteints d'un diabète mal contrôlé.

Lors de notre enquête, le diagnostic de diabète s'était basé sur l'auto-déclaration des patients et sur les résultats des analyses de la glycémie à jeun qui leur étaient prescrites systématiquement. Cette action nous a permis ainsi de déceler 5,4 % de diabète méconnus parmi les tuberculeux (12/223) et 2,25% chez les témoins (10/446).

Ce dépistage nous a permis entre autre de découvrir 5 cas de pré-diabètes chez les témoins (1,1%) et 1 cas (0,4 %) parmi les patients atteints de TB pulmonaire. Tous ces patients ont été orientés vers des consultations spécialisées.

En 2012, des études de dépistage du diabète chez les patients tuberculeux, réalisées dans diverses régions de l'Inde ont décelé des taux plus élevés de l'ordre de 10 à 15% [486].

Une étude à même visée, réalisée en Sri Lanka (sud de l'Inde) chez 80 % des patients atteints de TB pulmonaire a décelé **2 %** de diabètes méconnus [487].

De manière similaire, une étude réalisée en Chine portant sur le dépistage du diabète sucré chez des patients atteints de tuberculose (toutes formes) a permis de déceler **2,9%** de diabètes méconnus [488].

En Égypte, les résultats d'une enquête analogue effectuée durant l'année 2012 a rapporté un taux de 2,09% de diabètes méconnus parmi les patients atteints de tuberculose (toutes formes) [489].

Au moment du recrutement des patients, nous ne disposions pas des données de suivi des taux de glycémies ou des HbA1C pour analyser le contrôle du diabète.

En effet, des études de cohorte ont montré que le risque de développer une tuberculose active était 2 à 3 fois plus élevé chez les patients qui présentaient un taux d'hémoglobine A1c $\geq 7\%$ ou des glycémies à jeun $> 1,30$ g / l [138], [490].

Chez les diabétiques bien contrôlés, le risque de développer une TB ne différait pas de celui des non diabétiques [138].

Le diabète augmente en réalité la susceptibilité à la tuberculose par divers mécanismes; incluant l'hyperglycémie et le déficit de la sécrétion en insuline qui agissent de manière indirecte sur la fonction des macrophages et des lymphocytes [358].

Il s'avère que l'immunité cellulaire est particulièrement affaiblie dans cette situation avec une réduction en nombre et en capacité des lymphocytes T. Par ailleurs, on a pu remarquer que les monocytes et les cellules dendritiques (CD) étaient quantitativement réduits. Quant aux macrophages et aux neutrophiles, ils sont tout naturellement inhibés dans leur activité à phagocyter le bacille [126], [127].

Certaines recherches suggèrent à juste titre qu'un meilleur contrôle glycémique peut être bénéfique et susceptible de restaurer les défenses immunitaires ; cela supprimerait en conséquence le risque associé à la tuberculose [491], [492].

Par ailleurs, il convient de signaler que la tuberculose peut engendrer aussi une intolérance au glucose qui constitue un facteur de risque de développer un diabète ; l'hyperglycémie transitoire peut être liée à l'inflammation qui est générée durant la tuberculose [358].

Plusieurs études ont rapporté que l'association tuberculose-diabète était fréquente ; cela a été constaté aussi bien au niveau des pays à faible revenu que dans les pays à revenu élevé [493].

On pense que la coexistence des deux maladies chez un même malade interagissent entre elles et s'aggravent mutuellement. A noter que divers travaux ont décelé un diabète chez 5 à 30% des patients tuberculeux [126].

L'OMS et l'Union recommandent actuellement de dépister le diabète sucré chez tous les patients tuberculeux adultes. Cela conduira à découvrir de nombreux diabètes méconnus ; Ce qui permettra ainsi une approche holistique des patients et une orientation précoce vers des soins appropriés [147].

Dans le cas où les ressources sont limitées, il est préconisé de s'orienter vers un dépistage plutôt ciblé moins coûteux. Le dépistage du diabète ne sera ainsi pratiqué qu'à certains sous-groupes de patients tuberculeux plutôt qu'à tous. Les décisions concernant les sous-groupes à dépister devraient être basées sur l'épidémiologie locale de la région [147].

Aux Etats-Unis, la prévalence générale du diabète chez l'adulte a été estimée à 14,0% entre les années 2013 et 2016. Les parts respectives du diabète diagnostiqué et non diagnostiqué ont été de 9,7% et 4,3%. Ces résultats indiquent que plus d'un quart (30,7%) des patients ne connaissaient pas leur maladie [134].

En Algérie, l'enquête nationale Stepwise 2016-2017 a révélé que la prévalence du diabète était de 14.4 %. Les proportions variaient de 8,2 % chez les adultes jeunes (18-29 ans) à 34,5 % chez les personnes de 60-69 ans. Parmi les diabétiques connus, 29.7% étaient sous insuline et 78.2% sous antidiabétiques oraux (ADO) [150].

Par ailleurs, nos données suggèrent qu'il existe un lien clair entre l'utilisation des corticostéroïdes et le risque de la tuberculose pulmonaire.

Dans notre étude, nous avons noté que les patients tuberculeux présentaient une surconsommation de corticostéroïdes comparativement aux témoins. Après ajustement pour tenir compte des covariables potentielles, il nous est apparu que les utilisateurs de corticostéroïdes présentaient un risque de TB pulmonaire qui était près de 4 fois supérieur à celui des non consommateurs de ce genre de médication.

Les glucocorticoïdes (GC) utilisés par voie systémiques ont des effets inhibiteurs sur l'activité des macrophages, des lymphocytes B et T ; agissant ainsi, à la fois sur les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Ces retombées indiquent les raisons pour lesquels les GC sont considérés comme un facteur de risque pour le développement de la tuberculose [214].

Ils s'opposent ainsi à la différenciation des monocytes en macrophages et inhibent la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation tels « *les prostaglandines, les leucotriènes inflammatoires, le facteur de nécrose tumoral (TNF) et les interleukines 1 et 6* » par les macrophages. Ils ont également tendance à inhiber les propriétés bactéricides des macrophages et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales [207].

Les corticostéroïdes ont par ailleurs, la capacité d'induire une importante lymphopénie intéressant tous les types de lymphocytes. Les lymphocytes T sont particulièrement inhibés par blocage des lymphokines 2, 3, 4 et 6 [207].

A noter que les glucocorticoïdes peuvent également altérer la maturité des lymphocytes T helper et suppresseurs. L'activité immunosuppressive des glucocorticoïdes affecte aussi les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigènes interagissant avec les lymphocytes T [207].

L'American Thoracic Society en collaboration avec le centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) implanté en Géorgie (Etats-Unis) suggèrent de considérer la consommation journalière de prednisone à une dose > 15 mg (ou de son équivalent), durant une période de 2 à 4 semaines comme un facteur de risque de réactivation de la tuberculose [216].

Ces seuils ont été choisis du fait qu'ils induisent d'une part une suppression de la réactivité à la tuberculine et d'autre part sur le fait qu'il a été constaté que des doses plus faibles ne prédisposaient pas au développement de la TB. Néanmoins, ces sociétés savantes restent prudentes et précisent que les véritables seuils de dose et de durée qui pourraient augmenter le risque de la maladie sont inconnus [216].

Chung WS et al.[224] ont indiqué que l'utilisation des CSO au long cours, même à de faibles doses, constituait un risque élevé pour le développement de la tuberculose.

L'étude de Jick SS et al.[213] a démontré le lien existant entre la consommation de glucocorticoïdes et le risque de tuberculose, indépendamment des autres facteurs de risque. L'Odds Ratio ajusté établi chez les consommateurs actuels de glucocorticoïdes était près de 5 fois plus élevé (ORa= 4,9 ; IC à 95% : de 2,9 - 8,3) par rapport aux non consommateurs.

Plusieurs études ont décelé que les patients atteints de maladies rhumatismales comptaient des taux plus élevés de tuberculose comparativement à la population générale. Cette constatation serait probablement liée aux traitements immunosuppresseurs utilisés dans ces pathologies mais pourrait également être liée à la maladie rhumatismale elle-même [207].

Au Royaume-Uni, une étude cas-témoin menée sur des patients non exclusivement atteints de maladies rhumatismales a montré l'existence d'un risque lié à la TB 2,8 fois plus élevé chez les sujets consommant moins de 15 mg / jour de corticoïdes et 7,7 fois plus élevé pour ceux utilisant 15 mg ou plus de corticostéroïdes par jour (ORa=7,7 ; IC à 95% : 2,8, 21,4) [207].

Au Québec, une importante étude de cohorte composée uniquement de patients atteints de PR a montré que 18% de cas de tuberculoses survenaient parmi les patients sous corticoïdes contre seulement 8% chez ceux sans corticostéroïdes. Le risque de développer la tuberculose a été estimé 2,4 fois plus élevé (IC à 95% : 1,1, 5,4) chez les utilisateurs des corticostéroïdes [207].

D'autre part, il a été démontré que les différentes périodes d'utilisation de ces produits, qu'elles soient « actuelles, récentes, passées ou chroniques » étaient associées à des degrés divers de risque de TB (toute forme). Les risques les plus élevés étant essentiellement rapportés à la consommation « actuelle » de GC [211].

Notre étude a montré par ailleurs que l'incidence de la tuberculose pulmonaire diminuait à mesure que l'IMC augmentait, indépendamment du sexe, de l'âge et des autres variables étudiées.

L'effet vraisemblablement protecteur de l'IMC élevé est conforme à la littérature qui suggère que l'insuffisance pondérale serait un facteur de risque notable de la TB active [245], [494].

En effet, la dénutrition est un facteur de risque connu de la progression de l'ITL vers la maladie [495].

La forte liaison qui existe entre un IMC bas et la tuberculose a exclusivement été perçue avec la TB pulmonaire et non avec la tuberculose extra-pulmonaire [245].

Aaron R. Casha et *al.*[245] ont évoqué la possibilité que les bulles pulmonaires apicales congénitales, présentes chez 15% de la population soient susceptibles de s'accroître chez les jeunes hommes de faible IMC. Les auteurs ont suggéré ainsi que de ces bulles pulmonaires préexistantes pourraient prédisposer à la réactivation de la tuberculose.

Dans notre étude il y avait beaucoup plus de personnes en surpoids ou obèses parmi les témoins que parmi les cas et l'ORA lié à l'IMC était de 4,48 (IC à 95 % : 2,97-6,75).

Notre étude a montré que les personnes à IMC faible notamment, présentaient un risque plus élevé de TB pulmonaire comparativement aux personnes qui avaient un IMC élevé.

La nutrition joue un rôle majeur dans la gestion des défenses de l'organisme contre les agents pathogènes.

La malnutrition quant à elle conduit à une altération des réponses immunitaires tant à médiation humorale que cellulaire ; ce qui affecte la capacité des personnes à combattre l'infection ou la maladie liée au M. tuberculosis [273].

Par ailleurs, il s'avère que les patients affectés par une ITL et présentant un faible IMC ne disposent que peu de cytokines protectrices [496].

Ainsi, certains travaux réalisés soulignent que la malnutrition protéique et les déficiences en micronutriments, à l'origine des défaillances des moyens de défense de l'hôte augmentent le risque de la tuberculose [234], [497].

Ce surcroît de risque en rapport avec la TB pulmonaire chez les personnes à faible IMC a également été observé dans d'autres études [245], [460], [474], [498].

En caractérisant la dénutrition comme un IMC $< 18 \cdot 5 \text{ kg} / \text{m}^2$, l'estimation du risque de TB en rapport avec ce facteur a varié selon les études, allant d'une estimation du risque triple à 12 fois plus élevée tel, rapporté par une étude publiée en 2012 aux Etats-Unis ; la comparaison ayant été faite avec des personnes ayant un IMC normal [246], [496].

La revue systématique de Lönnroth K et *al.* [244] a fait apparaître qu'il existait une relation dose-réponse entre l'IMC et la tuberculose ; ainsi pour chaque unité d'IMC supplémentaire il a été observé une baisse de 13,8% dans l'incidence de la tuberculose.

Aux Etats-Unis, pour mesurer l'impact de l'état nutritionnel sur l'incidence de la tuberculose, Cegielski JP et *al.*[499] ont analysé les données de la première enquête épidémiologique nationale de santé et de nutrition « NHANES I : *The first National Health and Nutrition Examination Survey* ». Ainsi, après contrôle des facteurs de confusion, il est apparu que les personnes en insuffisance pondérale, en surcharge pondérale et obèses avaient des risques relatifs ajustés qui étaient respectivement de l'ordre de 12,43 (IC 95%: 5,75, 26,95), 0,28 (IC 95%: 0,13, 0,63) et 0,20 (IC 95%: 0,07, 0,62).

D'autre part, une étude réalisée par O. Aibana et *al.*[500] a permis de révéler que les sujets contacts appartenant au cercle familial en surpoids étaient deux fois moins à risque de contracter la tuberculose comparativement aux sujets de poids normal.

Ces auteurs ont constaté que même l'obésité sévère (définie par un IMC ≥ 35 kg / m²) préservait contre la tuberculose. Chez les enfants, la surcharge pondérale réduisait également le risque de la tuberculose mais a été observée uniquement chez ceux âgés de 12 ans et plus [500].

Quant à l'impact de l'IMC sur la tuberculose en cas de diabète associé, il a pu être perçu que les effets négatifs de la dénutrition n'ont pas été controversés ; l'influence de l'excès pondéral (surpoids et obésité) a demeuré en revanche pas clair [236].

Pour répondre au plan ambitieux de l'OMS de mettre un terme à la TB d'ici 2035, nous devons agir en conséquence pour contrer la progression des ITL; l'approche sera de lutter résolument contre la dénutrition et les autres facteurs de risque de la maladie [496].

Bien que le risque de la tuberculose lié à la malnutrition sévère puisse être plus élevé que celui associé à la malnutrition légère ou modérée, il n'en demeure pas moins que la malnutrition grave ne touche qu'une infime partie de la population dans le monde. Par contre, une malnutrition légère à modérée peut affecter de plus vastes pans de la population, les exposant ainsi plus largement à un risque de tuberculose [497].

En conséquence, nous devons équilibrer notre démarche de prise en charge entre les conseils diététiques simples (enrichissement en aliments protéinés, collations, choix alimentaires) pour les patients présentant une malnutrition faible à moyenne et la prescription de suppléments nutritionnels oraux pour les personnes souffrant de malnutrition sévère chez qui les bénéfices de cette prescription l'emportent sur les coûts générés [501].

Dans notre pratique quotidienne, l'utilisation du MUST « *Malnutrition Universal Screening Tool* », outil de dépistage universel de la malnutrition basé sur le calcul de l'IMC, associé à des conseils diététiques simples seraient ainsi souhaitables [501].

A noter également que des directives sur la prescription appropriée des suppléments nutritionnels oraux ont été élaborées par un groupe d'expert qui a pris soin de répondre à ces préoccupations. « *Ces directives sont disponibles gratuitement en ligne sur : www.malnutritionpathway.co.uk* » [501].

Toutefois, il y'a lieu d'attirer l'attention des praticiens d'éviter de donner des conseils diététiques sans fondements qui risqueraient de faire augmenter les calories des patients, sans répondre à leurs besoins essentiels [501].

Notre étude a révélé par ailleurs, l'existence d'un risque élevé (deux fois et demi plus élevé) de développement de la TB pulmonaire chez les femmes en période de post-partum.

Néanmoins, même si ce risque a atteint une signification statistique, nous avons pu constater qu'il n'existait qu'une faible proportion de femmes dans cette situation (8,4 % de cas et 1,6 % de témoins) et que cela ne contribuait véritablement pas énormément à la charge globale de la maladie.

Nos résultats concordent toutefois avec les données d'autres études qui relatent cette augmentation du risque de la maladie durant cette période.

Ainsi, une vaste étude de cohorte de Dominik Zenner et *al.*[283] a révélé que les femmes qui étaient au début de la période du post-partum avaient deux fois plus de risque de contracter la tuberculose. Il n'a pas été rapporté d'augmentation significative du risque au cours de la grossesse (IRR, 1,29; IC 95%, 0,82–2,03) dans cette enquête.

Les études effectuées sur le sujet, suggèrent effectivement que les modifications biologiques qui surviennent durant la grossesse et le post-partum influent sur l'épidémiologie de la tuberculose. Cela remet ainsi en cause les résultats des travaux précédents de moindre envergure qui n'ont révélé aucun effet [278].

En effet, il a été révélé que la grossesse avait cette capacité de supprimer la réponse pro-inflammatoire T-helper 1 (Th1) ; ce qui peut vraisemblablement masquer les symptômes de la maladie tout en augmentant la susceptibilité à de nouvelles infections et à la réactivation de la tuberculose [278].

Après l'accouchement, la suppression Th1 est annulée et les symptômes sont exacerbés ; ceci peut d'ailleurs s'apparenter au syndrome de reconstitution immunitaire que l'on rencontre chez les patients VIH débutant un traitement antirétroviral [278].

A cet effet, certains experts préconisent d'intégrer la recherche active de cas de tuberculose dans les soins du péri-partum sans préciser toutefois les meilleures approches à entreprendre ; qui sont en réalité inconnues [278].

Le « *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* » recommande quant à lui de réaliser une radiographie thoracique avec protection blindée chez toute femme enceinte qui a été en contact avec un cas de tuberculose, qu'elle soit symptomatique ou non [278].

Dans les pays à faible incidence de la maladie, le CDC recommande également de réaliser le dépistage de la tuberculose latente. Cette recommandation intéresse néanmoins uniquement les femmes enceintes et en période de post-partum qui sont à haut risque. Sont concernées, les femmes avec un contact tuberculeux, consommatrices de drogues et celles atteintes par le VIH ou toute autre immunosuppression [278].

Dans les pays à forte incidence de tuberculose, ce dépistage n'est pas systématiquement préconisé [278].

Il convient de rappeler que « *les seuils d'interprétation des Test Cutanés Tuberculiniques (TCT) ou de l'Interféron Gamma ne changent pas pendant la grossesse* ». Un TCT est considéré comme positif quand l'induration est ≥ 10 mm chez les femmes enceintes HIV négatives et ≥ 5 mm chez les femmes enceintes HIV positives [278].

Un IGRA positif correspond à la différence de concentration en IFN- γ entre la valeur du témoin positif et négatif $> 0,35$ UI / mL (Quantiferon-TB Gold in-tube test) ou > 6 spots (T-spot.TB), quel que soit le statut VIH [278].

Il y'a lieu de souligner que les femmes enceintes atteintes par le VIH peuvent commencer un traitement préventif antituberculeux dans le cadre d'un soin complet de cette affection sans avoir recours à rechercher préalablement une ITL [430].

Notre étude a par ailleurs montré que les patients atteints de troubles mentaux étaient à risque accru de TB pulmonaire.

Toutefois, nous avons pu constater que ce facteur n'a concerné qu'une infime partie de la population de l'étude (2,7 % de cas et 0,4 % de témoins), témoignant que ce risque ne contribue pas énormément au fardeau de la maladie dans notre région.

Bien qu'il y'ait eu peu d'études ayant documenté l'existence d'un lien causal entre les maladies mentales et la tuberculose, ces dernières pourraient du moins en théorie, présenter un effet délétère sur le système immunitaire à médiation cellulaire [175].

Le rôle que pourrait avoir ces troubles mentaux dans la contraction de l'infection tuberculeuse (en rapport avec la fréquentation courante des refuges pour sans abri, des hôpitaux ou autres lieux de rassemblement) et de la tuberculose maladie tel évoquée par Prince M et *al.*[502] n'est en réalité pas clairement analysé, mais reste toutefois concevable.

D'autres études ainsi qu'un travail de synthèse associé à une évaluation de manière critique sur le sujet pourraient aider à la compréhension de ce rapport TB-troubles mentaux. Cependant, il est clair qu'un lien étroit existe entre TB et mauvaises conditions de vie socio-économiques touchant plus fréquemment cette catégorie de population la plus vulnérable [175].

Depuis peu, des études récentes ont décrit à cet effet un risque élevé de TB parmi certaines maladies mentales telles que la schizophrénie, la dépression ou en rapport avec la consommation de certains antipsychotiques prescrits dans la schizophrénie [503], [504].

Ainsi, la mauvaise santé mentale à été avancée pour figurer parmi les facteurs de risque de la tuberculose mais malencontreusement, les recherches dans ce sens se sont faites rares [236].

Toutefois, parmi les travaux effectués, on compte l'existence d'une étude de cohorte composée de 32 372 patients dépressifs qui a démontré un risque de TB incidente, 2,63 fois plus élevé (IC 95%, 1,74–3,96) dans les cas d'une dépression initiale [236].

La dépression peut ainsi être à l'origine d'une réactivation d'une ITL, en rapport avec l'immunodéficiência qui lui est associée. D'autres facteurs de risque communément rencontrés dans la dépression peuvent également être mis en cause ; il s'agit essentiellement de la malnutrition, la pauvreté, et / ou des habitudes toxiques, y compris la toxicomanie [505].

Selon K-C. Cheng et *al.* [503], les patients souffrant de dépression sont 1,15 fois plus susceptibles de développer une tuberculose que les patients non affectés par la dépression.

A ce sujet, il a en évidence été rapporté que la prévalence de la dépression chez les patients tuberculeux pouvait atteindre les 50% ; cela peut en réalité être en rapport avec divers facteurs, socio-comportementaux et biologiques. Cette association fréquemment notée pourrait engendrer des conséquences en matière de diagnostic et de traitement de la TB, à savoir : des diagnostics tardifs, des résultats de traitement médiocres, des échecs au traitement voir même le décès [176].

D'autre part, Liu HC et *al.*[504], ont rapporté une plus grande fréquence de la tuberculose chez les personnes schizophrènes comparativement à la population générale. Il a également été suggéré que la clozapine, médicament antipsychotique utilisé pour traiter cette affection, augmentait le risque de la tuberculose (RRa= 1,63).

Concernant les troubles mentaux courants, leur présence habituelle associée à la TB a été également décrite. Selon Gang Hou et *al.* [506], 18,13 % et 17,73% des patients atteints de tuberculose pulmonaire souffriraient concomitamment d'anxiété et de dépression [506].

L'OMS estime néanmoins que les chiffres d'une telle association entre TB et troubles mentaux courants pourraient être largement sous-estimés et indique que 40% à 70% de la population des tuberculeux souffriraient de tels troubles [507].

Les troubles mentaux courants (TMC) désignent un ensemble d'affections qui regroupe des pathologies diverses telles, la dépression, les phobies, l'anxiété, les symptômes somatiques ou les troubles de panique. Ce sont des maladies chroniques et invalidantes qui peuvent causer de grandes souffrances subjectives et affecter la capacité des sujets à s'occuper d'eux-mêmes et de leur santé [508], [509].

Une étude cas-témoins appariée réalisée par G. S. de Araújo et *al.* [510], sur la base d'un entretien avec un questionnaire permettant d'identifier les troubles mentaux courants auto-déclarés a décelé un risque de tuberculose 1,34 fois plus élevé (ORa =1,34; IC à 95% :1,05-1,70) chez les patients présentant un trouble mental commun.

A noter que les cas ont été recrutés parmi les nouveaux patients tuberculeux et les témoins étaient des sujets avec une symptomatologie respiratoire mais non atteints de tuberculose. Les résultats de cette étude ont montré que les troubles mentaux courants constituaient un facteur de risque indépendant de la tuberculose [510].

Des recherches supplémentaires demeurent toutefois requises pour mieux cerner les mécanismes sous-jacents à l'origine de cette association [510].

4.5.3.3 Facteurs liés aux conditions socio-économiques & facteurs comportementaux

Dans notre communauté d'étude, les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire en rapport avec les dimensions socio-économiques et démographiques se sont avérés être particulièrement liés à la profession.

Il s'agissait principalement des personnes au chômage qui constituaient le groupe à risque comparativement à la catégorie de référence des employés et des travailleurs indépendants.

Dans la littérature, le chômage n'est pas ouvertement comptabilisé parmi les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire; néanmoins, il peut être impliqué indirectement par le biais des mauvaises conditions de vie des personnes vivant dans la pauvreté ou avec un bas revenu dans les ménages. Ces conditions peuvent en effet générer plus de problèmes de santé [317].

Assurément, il est clair que « *le fardeau de la tuberculose est principalement supporté par les plus pauvres* » [511].

Plusieurs études ont effectivement établi un lien entre le produit intérieur brut (PIB) par habitant et l'incidence de la tuberculose [317].

G. Przybylski et *al.*[512] ont rapporté que la tuberculose pulmonaire à frottis positif ainsi que les atteintes radiologiques avancées étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients sans emploi. Ils ont observé également que les proportions relatives aux fumeurs et aux personnes alcooliques étaient significativement plus élevées dans ce groupe de patients.

Néanmoins, bien que la pauvreté soit largement reconnue comme un important facteur de risque de la tuberculose, Olivia Oxlade et *al.*[513] ont montré que le faible indice de masse corporelle (IMC) et la pollution de l'air intérieur étaient en réalité les principaux contributeurs communément rencontrés à l'origine de cette association.

L'atteinte des objectifs de développement durable (ODD) pour 2030 qui vise à mettre fin à « l'extrême pauvreté et à élargir la couverture de la protection sociale » pourrait véritablement avoir un effet notable sur la réduction de la charge mondiale de la maladie [514].

A cet effet, Carter DJ et al. [514] ont estimé que l'atteinte des ODD aboutirait à une baisse de l'incidence de la TB de 84,3 % au niveau mondial.

Dans notre étude, une proportion de 18,4% de personnes au chômage a été affectée par la TB pulmonaire; 64,3% étaient des hommes et 42,4% des femmes. Les témoins sans emploi n'ont concerné que 7,6% du groupe contrôle.

De nombreuses études ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres, désignant le chômage en tant que facteur de risque important de la tuberculose.

Selon une étude menée en Croatie de 2006 à 2008, 23% des chômeurs étaient atteints de tuberculose pulmonaire [460].

En Russie, une étude réalisée en 2003 a montré que le chômage était associé à un risque considérablement accru de TB pulmonaire (ORa= 5,84 ; IC à 95 % : 3,79-9,01) [461].

De manière similaire, il a été démontré dans le Groenland, pays constitutif du royaume du Danemark ayant une incidence élevée de tuberculose que le risque de la maladie y était 4 fois plus élevé parmi les personnes sans emploi [515].

Des auteurs brésiliens ont révélé par ailleurs que le chômage se trouvait être un facteur de risque de diagnostic tardif de la tuberculose pulmonaire [516].

En Roumanie, une étude réalisée entre 2014 et 2015 a noté que le chômage était associé à la tuberculose pulmonaire (ORa= 2,08 ; IC à 95 % : 1,23-3-53) indépendamment des autres facteurs de risque [379].

Le risque de TB était également plus grand chez les personnes sans emploi, selon une étude réalisée en Estonie entre 1999 et 2000 (ORa =5.11 ; IC à 95 % : 2.70–9.67) [474].

Le chômage en tant que facteur d'appauvrissement de la communauté interpelle clairement les principaux responsables gouvernementaux à se pencher sur ce problème pour prendre des mesures incitatives à la création d'emplois.

Il convient de signaler qu'aux Etats Unis, un système de surveillance consacré aux déterminants sociaux de la tuberculose a judicieusement été mis en place à partir de 1993. A partir de l'année 2009, d'autres facteurs de risque nécessitant une attention particulière ont été inclus dans le cadre du suivi [517].

La création d'un tel système de surveillance permettrait de mieux cibler les approches préventives en fonction du cadre environnemental de chaque pays [517].

Par ailleurs, les facteurs de risque tels que : le niveau d'étude, la situation familiale, la propriété de l'habitation, le type d'habitat, les commodités de base au niveau du logement, la promiscuité, le niveau de salaire personnel et l'utilisation de la biomasse n'ont pas eu une influence significative sur le risque de développement de la tuberculose pulmonaire. L'amélioration des conditions de vie dénote globalement de l'absence d'impact de ces facteurs.

L'analyse multivariée nous a permis d'autre part de montrer qu'il n'existait aucun rapport entre l'augmentation du risque de tuberculose pulmonaire et le tabagisme passif ou la consommation des drogues illicites.

Ces éléments, bien que reconnus dans plusieurs études comme étant des facteurs de risque de la maladie [378], [392] ne figurent pas parmi les facteurs qui contribuent à la charge de la TB pulmonaire à Blida.

En effet, une faible proportion de tuberculeux (5,8%) ont relaté consommer du cannabis et nous n'avons pas retrouvé de longues périodes de consommations ; la durée moyenne de l'utilisation du cannabis était de 8,3 ans (+/- 7,6).

Les principales drogues illicites en dehors du cannabis qui ont été rapportées par les participants de l'enquête, étaient représentées par la prégabaline (Lyrica), les benzodiazépines (Rivotril, Héxomil) et l'Artane (anti-parkinsonien de synthèse appartenant à la famille des anti-cholinergiques).

La durée moyenne d'utilisation de ces drogues était de 2,9 ans (+/- 2,6) avec un minimum de 1 an et un maximum de 10 ans.

D'autre part, bien que l'association entre la TB pulmonaire et le partage de la chicha n'ait été identifiée qu'à travers des rapports d'enquêtes sur des épidémies suggérant une telle association [388], nous avons recherché à étudier cette éventualité.

Aucune relation n'a été en définitive constatée pour nous permettre d'établir un tel lien dans notre étude. Il convient de signaler que la chicha était consommée de manière occasionnelle chez la quasi-totalité des participants de l'enquête.

La durée moyenne d'utilisation de la chicha était de 2,5 ans (+/- 1,5) avec un minimum d'une année et un maximum de 5 ans.

L'analyse de la régression logistique a évalué tous les autres facteurs de risque simultanément et seuls le nombre moyen de cigarettes consommées / jour et le niveau de fréquence de la consommation d'alcool ont eu un effet statistiquement significatif en ce qui concerne les facteurs comportementaux.

Ces facteurs de risque étaient indépendants des autres facteurs de confusion potentiels.

Nos aboutissants ont révélé que les personnes qui fumaient beaucoup, notamment celles qui consommaient ≥ 20 cigarettes/jour avaient un risque près de 2 fois plus élevé de développer une TB pulmonaire comparativement aux non fumeurs.

Nos résultats rejoignent les données des études précédentes qui ont également observé un risque accru de TB pulmonaire chez les gros fumeurs.

En effet, une estimable méta-analyse de MN.Bates et *al.*[368], a illustré à travers 13 études, le lien existant entre le tabagisme actif et le risque de la TB pulmonaire.

D'autre part, plusieurs travaux ont montré que l'augmentation du nombre de cigarettes consommées par jour influait de manière statistiquement significative sur le risque de développer la maladie [376].

Entre autres, N. Ariyothai et *al.*[378] ont établi que le nombre de cigarettes / jour était fortement associé à la tuberculose pulmonaire parmi les fumeurs actifs. Ainsi, les personnes qui fumaient plus de 10 cigarettes par jour voyaient leur risque de TB pulmonaire presque quadrupler comparativement aux non fumeurs.

J. Alcaide et *al.*[377] ont attesté que le tabagisme actif, tant occasionnel que régulier était un facteur de risque pour le développement de la tuberculose pulmonaire. Néanmoins, il convient de signaler que cette étude avait eu lieu parmi des adultes jeunes qui fréquentaient des patients atteints de tuberculose pulmonaire bacillifères.

Par ailleurs, Eva Padrão et *al.* [376] à travers une étude transversale ont relevé que les hommes qui fumaient au moins 20 cigarettes par jour présentaient un risque significativement plus élevé de TB pulmonaire (ORa : 4,5 fois ; IC 95%: 1,91-10,859) comparativement aux non fumeurs.

De manière similaire, une étude évaluant les facteurs de risque de la TB pulmonaire en Roumanie a montré que le tabagisme excédant une quantité de 20 cigarettes par jour figurait parmi les facteurs de risque indépendants associé à la tuberculose pulmonaire (OR = 2,12, IC 95%: 1,20–3,74) [379].

Sun Ha Jee et *al.*[375] ont révélé à travers une vaste étude de cohorte prospective réalisée en Corée que les fumeurs actifs actuels étaient plus à risque pour développer une tuberculose active que les ex-fumeurs.

Des études antérieures ont explicitement énoncé les mécanismes par lesquels le tabagisme pourrait affecter le risque de la tuberculose pulmonaire. En effet, il a été prouvé que ce dernier altérait aussi bien le bon fonctionnement du tapis muco-ciliaire [518] que l'activité des systèmes immunitaires innée et adaptatif.

Ainsi, tout un ensemble de cellules telles que : les cellules T, cellules B, cellules dendritiques, macrophages et cellules NK peuvent péjorativement être affectées par le tabagisme [519].

Il est à noter que les macrophages alvéolaires des fumeurs comportent pour la plupart, un cumul de lysosomes contenant plusieurs composants de la fumée de cigarette. Cette accumulation de produits toxiques dans les lysosomes macrophagiques altère la capacité migratoire de ces dernières (vers les bacilles) tout en favorisant leur apoptose [520].

Ces anomalies des macrophages témoignent vraisemblablement de leur incapacité à avoir une activité bactéricide immédiate, ce qui peut contribuer entre autres à rendre les fumeurs plus vulnérables à la tuberculose [520].

Fumer est une habitude tout à fait courante dans notre société. Ces résultats méritent ainsi notre attention, quant à la portée des conséquences néfastes que cela peut engendrer sur le contrôle de la TB.

Les données de l'enquête nationale STEPwise de l'OMS recueillies durant la période 2016-2017 nous ont permis d'estimer la prévalence de la consommation du tabac en Algérie à 16,5% [150].

Dans notre étude, Le tabagisme actif actuel a concerné près de 30 % des patients atteints de TB pulmonaire.

Quant au tabagisme (incluant l'ancien et l'actuel), il a été noté chez 42 % de la population des tuberculeux pulmonaires dans la wilaya de Blida.

Il convient néanmoins de signaler une étude intéressante réalisée par AL Carver et *al.*[521] dont le but était de vérifier l'exactitude des données sur les habitudes tabagiques des patients tuberculeux. Cette enquête a fait notamment ressortir des divergences entre les auto-déclarations des patients tuberculeux et les évaluations objectives relatives au tabagisme (par dosage de la cotinine urinaire). Ces divergences de données ne pourraient en réalité qu'être attribuables à la sous déclaration du tabagisme par les patients.

Les travaux réalisés sur les effets du sevrage tabagique au cours de la tuberculose ne sont pas nombreux. Néanmoins, une étude réalisée au Soudan a illustré explicitement que la prise en charge des patients atteints de tuberculose dans un cadre de sevrage tabagique améliorerait nettement les résultats du traitement de la maladie par rapport aux personnes non cadrés dans ce sens [374].

D'autre part, une récente revue systématique analysant les effets des actions menées contre le tabagisme chez les patients tuberculeux a montré que ces mesures de lutte favorisaient le sevrage du tabac dans 15% à 82% des cas [522].

En outre, le sevrage tabagique a été associé à de meilleurs taux de guérison de la tuberculose comparativement aux résultats du traitement chez les fumeurs [317].

Compte tenue des effets bénéfiques du sevrage tabagique dans la tuberculose, les professionnels de la santé devraient encourager à traiter la dépendance tabagique dans le cadre de la lutte contre la maladie. Des consultations d'aide au sevrage tabagique seraient envisageables au sein des services de contrôle de la TB pour une prise en charge globale du patient [522].

Par ailleurs, notre enquête a confirmé que la consommation quotidienne d'alcool engendrait un risque 2 fois plus élevé de tuberculose pulmonaire comparé aux non buveurs. Néanmoins, seule une faible proportion de cas (3,4%) a été concernée ; ce qui témoigne que la consommation d'alcool ne contribue que faiblement à la charge globale de la maladie.

Nos résultats relatifs à la consommation excessive d'alcool en tant que facteur de risque indépendant de TB pulmonaire concordent avec les données d'autres études [474], [523].

Il est apparu que le risque lié à la tuberculose augmente indéniablement avec la quantité d'alcool consommée et ce, en présence d'un effet seuil [357].

A noter qu'une « boisson standard contient environ 10 grammes d'alcool » ; le fait de boire plus de quatre verres standards par jour constitue incontestablement une consommation excessive d'alcool et peut être très nocive pour la santé [524].

« Une consommation occasionnelle excessive est définie comme l'ingestion de quatre boissons alcoolisées ou plus en l'espace de deux heures tout en sachant que le foie ne peut traiter qu'une portion d'alcool par heure » [524].

Le risque de tuberculose est ainsi plus particulièrement connu pour être associé à un excès de consommation d'alcool [524].

L'excès d'alcool influe non seulement sur l'incidence de la tuberculose mais également sur son tableau clinique qui a tendance à être plus grave ainsi que sur ses résultats au traitement [358].

D'autre part, il convient de signaler qu'il n'a pas été décelé de lien significatif entre les anciennes consommations d'alcool et le risque de tuberculose comparativement à l'absence de consommation d'alcool (RR : 1,52 ; IC 95% 0,67–3,43) [357].

Les praticiens qui découvrent des cas de tuberculose devraient judicieusement envisager de rechercher une potentielle consommation excessive d'alcool et dans le cas où la situation viendrait à se présenter, il conviendrait de sensibiliser les patients à participer à une cure de désintoxication [524].

Selon la « 5^{ème} édition du Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux » (DSM-5) « publié par l'American Psychiatric Association », l'alcoolisme est considéré comme un trouble cérébral chronique et récidivant qui se caractérise par une incapacité à stopper ou à restreindre la consommation d'alcool malgré ses répercussions néfastes sur la vie sociale, le travail et la santé de l'individu [358].

Ne pas prendre en considération ce volet de combattre les dangers de la consommation élevée d'alcool, peut nuire à la santé de la population [524].

4.5.3.4 Facteurs ethniques

Dans ce volet, nous avons noté que l'immigration en provenance de pays fortement affectés par la maladie constituait un risque 2 fois plus élevé de TB pulmonaire comparativement à la population locale (ORa=2,06 ; IC à 95 % : 1,80-4,41).

Dans notre étude, les immigrés étaient essentiellement originaires du Niger, Tchad et Maroc ; pays connus de haute prévalence de la maladie.

Cet élément a en effet clairement été désigné comme étant un facteur de risque de tuberculose dans la littérature, en particulier concernant les migrants originaires de pays fortement touchés par la TB [317].

A noter que le risque de développer la maladie est à son maximum au cours de la première année d'émigration, puis diminue lentement tout en persistant durant au moins une dizaine d'années [525].

Dans notre étude, la tuberculose pulmonaire s'est développée chez un cas au cours de la 2^{ème} année d'émigration et chez les 3 cas restants à plus de 2 ans ; néanmoins, tous les séjours sur le territoire national dataient de moins de 10 ans.

Aux États-Unis, on a pu constater que les migrants originaires d'Asie du Sud-Est et d'Afrique du Sud développaient (trois à sept fois) plus de tuberculose, essentiellement au cours des deux premières années d'immigration [526].

Par la suite, le risque a tendance à diminuer mais tout en restant supérieur à celui de la population locale et ce, durant une période pouvant dépasser les 20 ans après leur arrivée [526].

Cette persistance du risque élevé de la tuberculose sur une longue période à été décrite dans plusieurs travaux [526].

Néanmoins plusieurs situations précaires peuvent aussi être responsables du risque élevé noté dans ce groupe de la population ; les conditions de vie difficiles, la promiscuité, la malnutrition et la difficulté d'accès aux soins ont à juste titre été décrites dans ces communautés mobiles [317].

Dans les pays à revenu élevé, les personnes nées à l'étranger, immigrées sont à l'origine d'une part importante des tuberculoses enregistrées [527].

Au niveau de notre étude, bien que les étrangers provenant de pays de haute endémicité aient constitué un facteur de risque indépendant, il n'en demeure pas moins qu'ils ne représentaient qu'une part négligeable de la population de l'étude. En effet, Seuls 4 cas et 1 témoin étaient d'origine étrangère.

La très grande majorité des malades (219/223) soit 98,2% étaient des Algériens. Ceci démontre bien que la tuberculose qui sévit dans la wilaya de Blida est une maladie à caractère local.

4.5.3.5 Comparaison des résultats entre pays à forte et faible charge de tuberculose

De manière générale, les facteurs de risque de la TB rapportés dans la littérature propres aux pays à forte morbidité semblent en fait être essentiellement liés à la dénutrition, et au tabagisme. La pollution de l'air intérieur contribue également amplement à la maladie. Néanmoins, bien que ce facteur causal soit possible, les preuves d'une telle association pollution de l'air intérieur-TB sont encore incomplètes. Le VIH est un autre facteur jouant un rôle important, notamment dans les pays à prévalence modérée à élevée du VIH, tel observé en Afrique subsaharienne [235].

Dans les pays à faible charge de TB, les principaux facteurs de risque ont plutôt été liés à l'immigration, aux sans-abrisme, VIH, diabète et aux thérapies immunosuppressives. Aux Etats-Unis, durant l'année 2016, les deux tiers des cas de TB notifiés ont été observés parmi les migrants [528].

En ce qui concerne le volet relatif au délai de diagnostic de la maladie étudié à part, nous avons constaté que les retards moyens imputés aux patients et aux soignants étaient globalement comparables, dépassant la durée d'un mois tous les deux. Le délai moyen total était quant à lui de 89 jours (+/- 74,6) et la médiane de 71 jours, IQR (40-120).

Bien qu'un délai acceptable ne soit pas connu, certains experts soulignent qu'un retard thérapeutique dépassant une durée d'un mois constitue véritablement un indicateur important de contagiosité [24], [399].

Des tableaux comparatifs réalisés avec des études similaires issues de diverses régions du monde ont été confectionnés.

Nous avons ainsi analysé les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire en abordant successivement les études réalisées en : Afrique, Europe, Asie, Russie et Angleterre.

4.5.3.5.1 Etudes similaires réalisées en Afrique

Blida ; 2018-2019	Three countries in west Africa (Guinea, Guinea-bissau, Gambia) 2005 ; C Lienhardt et al. [529]	Gambia 2006; Hill et al. [476]	Ethiopia 2019 ; J K Hassen et al. [530]
Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin
-	Sexe masculin	-	-
-	VIH	-	VIH
Tabagisme	Tabagisme	-	Tabagisme
-	ATCD d'asthme	-	-
Contage tuberculeux	Contage tuberculeux « familial »	Contage tuberculeux connu	Contage tuberculeux
-	Promiscuité (dans l'habitat)	Promiscuité (dans l'habitat)	-
-	Etat matrimonial (célibataires)	-	-
-	Location de l'habitat	-	-
-	-	Groupe ethnique JOLA	-
-	-	-	Absence d'éducation formelle (Statut scolaire)
IMC < 18kg/m2	-	-	IMC < 18kg/m2
Immigration	-	-	-
Statut social (sans emplois)	-	-	-
Sévérité du diabète (insuline)	-	-	-
Consommation quotidienne d'alcool	-	-	-
Corticoïdes	-	-	-
Troubles mentaux	-	-	-
Post-partum	-	-	-

Les études réalisées sur les facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire en Afrique ont fait ressortir le tabagisme, le VIH, la promiscuité dans les habitations et le contage tuberculeux comme étant les principaux éléments à prendre en considération.

Les résultats de notre enquête ont montré des points de similitudes par rapport au tabagisme et au contage tuberculeux qui a notamment été retrouvé dans toutes les études.

La dénutrition reconnue également comme facteur de risque dans notre étude a également été rapportée en Ethiopie.

4.5.3.5.2 Etudes similaires réalisées en Europe

Blida ; 2018-2019	Germany 2017 ; Christian Herzmann et al. [531]	Croatie 2013 ; Anamarija Jurcev-Savicevic et al. [460]	Romania 2017 ; P. Ndishimye et al. [379]	Estonia 2002; M.Tekkel et al. [474]
Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin
-	Sexe masculin	-	-	-
Tabagisme	-	Tabagisme	Tabagisme	Tabagisme
-	-	Pathologie maligne	-	-
Contage tuberculeux	-	Contage tuberculeux	Contage tuberculeux familial	Contage tuberculeux
-	-	Promiscuité (dans l'habitat)	-	-
-	-	Groupe ethnique JOLA	-	-
-	-	Niveau de scolarité le plus bas	Analphabétisme	Niveau de scolarité le plus bas
IMC < 18kg/m2	IMC < 18kg/m2	IMC < 18kg/m2	-	-
Immigration	-	Descendants d'Immigrés de Bosnie-Herzégovine	-	-
Statut social (sans emplois)	-	chômage	chômage	chômage
-	-	-	Faible revenu du ménage	-
-	-	-	-	Faible revenu personnel
Sévérité du diabète (insuline)	Diabète	Diabète	Diabète	-
Consommation quotidienne d'alcool	Dépendance à l'alcool	-	-	Consommation d'alcool (quelque soit la fréquence)
Corticoïdes	Corticoïdes	-	-	-
Troubles mentaux	-	-	-	-
Post-partum	-	-	-	-
-	-	-	-	Séjour en prison
-	-	-	-	Vivre dans une auberge/hôtel/ou chambre chez l'habitant (ne pas avoir sa propre résidence)

Etudes similaires réalisées en Europe (suite)

Blida ; 2018-2019	Italy 2017; Silvia Pittalis et al. [532] Facteurs de risque de la TB pulmonaire chez les migrants
Etude cas-témoin	étude transversale
-	Sexe masculin
-	Personnes âgées
Tabagisme	-
-	Bas niveau d'éducation
Contage tuberculeux	-
IMC < 18kg/m ²	-
Immigration	-
Statut social (sans emplois)	Chômeurs
Sévérité du diabète (insuline)	-
Consommation quotidienne d'alcool	-
Corticoïdes	-
Troubles mentaux	-
Post-partum	-
-	Situation irrégulière

Les principaux facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire identifiés en Europe ont été liés aux facteurs comportementaux des individus tels, le tabagisme consommation d'alcool ainsi qu'aux co-morbidités, notamment le diabète.

La dénutrition a également été identifiée de façon similaire à nos résultats, principalement en Allemagne et en Croatie.

Les conditions socio-économiques tels, le bas niveau d'éducation et le chômage
Le contage tuberculeux est un facteur qui est retrouvé de façon constante même au niveau des pays européens.

Ainsi, les facteurs de risque, retrouvés en commun ont essentiellement été en rapport avec le tabagisme, la consommation d'alcool, le contage tuberculeux, le chômage et le diabète.

L'étude italienne qui a analysé ces facteurs de risque parmi la population immigrée a montré que les personnes de sexe masculin, âgés, de bas niveau d'éducation, les chômeurs et les individus en situation irrégulière avaient davantage de risque de développer la tuberculose.

Ainsi, La tuberculose des migrants recensée en Italie semble être liée à leur CSE précaires plutôt qu'aux facteurs comportementaux ou facteurs liés à la santé des personnes.

4.5.3.5.2 Etudes similaires réalisées en Asie

Blida ; 2018-2019	Communautés de jardins de thé d'Assam, (India) 2014 ; P.K. Challeng et al. [533]	Madhya Pradesh, (India) 2017; Jyothi Bhat et al. [498]	Chine 2019; Can-You Zhang et al. [534] Facteurs de risque de la TB pulmonaire chez les « sujets âgés ≥ 65 ans »
Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	étude transversale	étude transversale
-	-	-	Sexe masculin
-	-	-	Age avancé (≥85 ans)
-	Absence de revenu régulier familial	Faible revenu familial	Faible revenu familial
Tabagisme	-	Tabagisme	-
-	-	ATCD d'asthme	-
Contage tuberculeux	Contage tuberculeux familial	-	Contage tuberculeux
-	Analphabétisme	-	-
IMC < 18kg/m2	IMC < 18kg/m2	IMC < 18kg/m2 (malnutrition)	IMC < 18kg/m2 (malnutrition)
Immigration	-	-	-
Statut social (sans emplois)	-	-	-
Sévérité du diabète (insuline)	-	-	Diabète
Consommation quotidienne d'alcool	Consommation d'alcool	Consommation d'alcool	-
Corticoïdes	-	-	-
Troubles mentaux	-	-	-
Post-partum	-	-	-

Les principaux facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire retrouvés en Asie sont liés au faible revenu familial, à la consommation d'alcool, à la dénutrition et au contage tuberculeux.

Nous pouvons constater que le contage tuberculeux est retrouvé de manière quasi constante dans toutes les études, quelque soit la région.

4.5.3.5.4 Etudes similaires réalisées en Russie et en Angleterre

Blida ; 2018-2019	Russia 2006 ; R.Coker et al. [461]	England 2017; K.Tocque et al. [475]
		TB (toutes formes)
Etude cas-témoin	Etude cas-témoin	Etude cas-témoin
-	insécurité financière	-
-	vivre dans la promiscuité	
Tabagisme	-	Tabagisme
-	-	-
Contage tuberculeux	Contage tuberculeux familial	Contage tuberculeux familial
-	-	-
IMC < 18kg/m ²	-	-
Immigration	-	Immigration
Statut social (sans emplois)	chômage	-
Sévérité du diabète (insuline)	Diabète	-
Consommation quotidienne d'alcool	-	-
Corticoïdes	-	-
Troubles mentaux	-	-
Post-partum	-	-
-	Usage de drogues illicites	
-	Prison (l'incarcération)	
-	Consommation de lait non pasteurisé	
-	-	Visites familiales à partir du pays d'origine (étranger)

En Russie, les conditions socio-économiques précaires, l'usage de drogues illicites, l'incarcération et le diabète ont été les principaux facteurs reconnus de la tuberculose pulmonaire.

Le contage tuberculeux est un important facteur également relevé.

La tuberculose pulmonaire n'est que rarement due au *M.Bovis* ; néanmoins, les auteurs russes rapportent un lien avec la consommation de lait non pasteurisé. Ils émettent ainsi l'hypothèse de l'existence d'un possible rapport avec le *Mycobacterium bovis* [461].

En Angleterre, ce sont essentiellement l'immigration, le contage tuberculeux et le tabagisme qui ont été incriminés comme principaux facteurs de risque de développement de la tuberculose pulmonaire.

5. Impact & Perspectives

S'agissant d'une simple étude observationnelle loin de pouvoir nous fournir des preuves scientifiques de haut niveau comme c'est le cas des essais comparatifs randomisés, il ne nous sera donc pas possible d'établir des recommandations fortes en vue de mettre en œuvre des actions spécifiques.

Néanmoins, nos données appuient les priorités actuelles émises au niveau des recommandations de l'OMS concernant principalement le tabagisme et la prise en charge des sujets contacts.

Les résultats relatifs à l'impact de la consommation importante du tabac qui démontrent un risque accru de tuberculose pulmonaire dans notre région entraîne ainsi la nécessité d'inclure la lutte anti-tabac dans les programmes de la lutte antituberculeuse.

Des campagnes dynamiques de sensibilisation anti-tabac pourraient aussi avoir de bonnes répercussions sur l'incidence de la tuberculose dans la région.

Elles pourraient être associées aux campagnes de prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires qui sont des affections plus courantes.

Par ailleurs, nos résultats confirmant l'impact du contagio tuberculeux en tant que facteur de risque indépendant de la TB pulmonaire présentent des implications importantes quant aux mesures préventives à déployer au niveau de la région.

Ainsi, nos résultats sont en adéquation avec les données de l'OMS qui stipulent que les sujets contacts sont à risque accru de progresser vers les formes actives de tuberculose [430].

Les aboutissants de l'enquête nous incitent en conséquence à appliquer ardemment les recommandations de l'OMS relatives aux sujets contacts.

En effet, ces recommandations préconisent pour les pays à revenu élevé ou appartenant à la tranche supérieure du revenu intermédiaire, caractérisés par une incidence de la TB faible, inférieure à 100 pour 100 000 habitants) de :

« **dépister et traiter systématiquement l'ITL** chez les sujets qui vivent avec le VIH, les contacts adultes et juvéno-infantiles (séronégatifs pour le VIH) des cas de tuberculose pulmonaire, les patients qui commencent un traitement anti-TNF- α , les patients en dialyse, ceux qui se préparent à une greffe d'organe ou à visée hématologique et, enfin, les patients souffrant d'une silicose (Recommandation forte, qualité faible à très faible des éléments de preuve) » [430].

Les raisons qui ont poussé le panel d'experts à formuler des recommandations fortes malgré la faible ou très faible qualité des éléments de preuve revient au fait qu'ils avaient la ferme conviction que ces population reconnues à risque avaient un risque accru de progresser vers la tuberculose active. Il était également clair que les effets bénéfiques du traitement l'emporteraient sur ses éventuels effets préjudiciables [430].

Cette approche est susceptible d'apporter un soutien majeur à la lutte antituberculeuse dans notre région.

En ce qui concerne la malnutrition, il serait utile d'identifier ce genre de patients afin de les orienter vers un médecin nutritionniste.

Par ailleurs, notre étude a permis de détecter 5,4 % de diabètes méconnus dans la population des tuberculeux. En termes de faisabilité, le dépistage du diabète chez les patients tuberculeux est relativement facile.

Nous proposons ainsi de commencer à adhérer pleinement aux directives de l'OMS et de l'Union internationale contre la tuberculose qui « recommandent que tous les patients adultes atteints de tuberculose soient soumis à un dépistage du diabète sucré » [147].

Une coopération avec les médecins diabétologues pour une prise en charge des cas diabète-TB incluant la détection rapide des cas de diabète et un suivi pour arriver à un contrôle glycémique approprié est nécessaire.

D'autre part, notre étude a montré que la période du post-partum a été associée à une augmentation modérée du risque de la TB pulmonaire. Néanmoins, la faible proportion de ce risque attribuable à la population suggère que ce facteur ne contribue pas énormément à la charge globale de la TB pulmonaire à Blida.

Ainsi, il ne serait pas judicieux de porter des perspectives générales dans ce cadre.

En ce qui concerne, les troubles mentaux qui ont été associés à une augmentation du risque de la TB pulmonaire dans notre enquête; nous avons pu constater que parmi l'ensemble des cas de TB pulmonaire, 2,5 % étaient attribuables à ce facteur de risque ; soit une infime partie de la population.

D'autre part, vu que le lien n'est pas encore clairement établi dans la littérature, d'autres recherches dans ce domaine sont nécessaires.

Le recueil des données avec une liste préétablie de facteurs de risque de la maladie serait d'un apport considérable ; cela permettrait de suivre leur évolution et d'orienter les activités de prévention dans la région.

En somme, nous proposons d'engendrer une collecte des données, basée sur les principaux facteurs de risque de la maladie et de mettre en place un système de surveillance au même titre de ce qui est réalisé en Europe et aux Etats-Unis [428], [517].

6. Conclusion

Une grande partie de la charge de la tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Blida peut être attribuée à la forte consommation de tabac, au contagement tuberculeux, au chômage et à la dénutrition.

Nos résultats renforcent l'idée d'intégrer une stratégie de sevrage tabagique dans les programmes de lutte contre la tuberculose. De manière similaire, l'introduction du dépistage et du traitement systématique de l'ITL parmi les contacts adultes des cas de tuberculose pulmonaire bacillifères dans notre programme national de lutte antituberculeuse est susceptible de contribuer grandement au contrôle de la maladie dans la région.

7. Références Bibliographiques

- [1] B. R. Bloom *et al.*, « Tuberculosis », in *Major Infectious Diseases*, 3rd éd., K. K. Holmes, S. Bertozzi, B. R. Bloom, et P. Jha, Éd. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.
- [2] D. Che, T. Comolet, A. Trébuçq, et D. Antoine, « Épidémiologie de la tuberculose et politiques de lutte contre la tuberculose », *EMC - Pneumol.*, vol. 10, n° 2, p. 1-10, avr. 2013.
- [3] G. Sulis, A. Roggi, A. Matteelli, et M. C. Raviglione, « Tuberculosis: Epidemiology and Control », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 6, n° 1, nov. 2014.
- [4] « WHO | Global tuberculosis report 2019 », *WHO*.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION, *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2017*. S.I.: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017.
- [6] C. P, K. Na, et A. R, « [Problems posed by tuberculosis in the world in 1982] », *Rev. Fr. Mal. Respir.*, vol. 11, n° 2, p. 79-110, janv. 1983.
- [7] Snouber A *et al.*, « ETUDE DE LA RESISTANCE DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSISAUX ANTITUBERCULEUX CHEZLES NOUVEAUXCAS JAMAIS TRAITES DANS LA WILAYAD'ORAN », *J. D'Epidémiologie Santé Publique*, n° N°7, p. 39-47, sept. 2011.
- [8] « OMS | Tuberculose: profils de pays », *WHO*. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/fr/>
- [9] T. M. Daniel, « The history of tuberculosis », *Respir. Med.*, vol. 100, n° 11, p. 1862-1870, nov. 2006.
- [10] V. Cattoir, « Identification moléculaire des mycobactéries et détection de la résistance aux antibiotiques », in *Annales de Biologie Clinique*, 2004, vol. 62, p. 405-413.
- [11] G. B. Migliori, G. Bothamley, R. Duarte, A. Rendon, et European Respiratory Society, *Tuberculosis*. 2018.
- [12] J. Hayman, « Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8410, p. 1015-1016, nov. 1984.
- [13] A. T. Pezzella, « History of Pulmonary Tuberculosis », *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 29, n° 1, p. 1-17, févr. 2019.
- [14] R. Hershberg *et al.*, « High Functional Diversity in Mycobacterium tuberculosis Driven by Genetic Drift and Human Demography », *PLOS Biol.*, vol. 6, n° 12, p. e311, déc. 2008.
- [15] I. Barberis, N. L. Bragazzi, L. Galluzzo, et M. Martini, « The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus », *J. Prev. Med. Hyg.*, vol. 58, n° 1, p. E9-E12, mars 2017.
- [16] « History of The Union World Conference on Lung Health | The Union ». <https://theunion.org/our-work/conferences/history-of-the-union-world-conference-on-lung-health>.

- [17] Professeur P. Chaulet, « Santé Maghreb - Le guide de la médecine et de la santé au Maghreb. Repères pour une histoire de la tuberculose en Algérie ». http://www.santemaghreb.com/sites_pays/hist_algerie_medicale.asp?id=153&rep=algerie.
- [18] I. Yruela, B. Contreras-Moreira, C. Magalhães, N. S. Osório, et J. Gonzalo-Asensio, « Mycobacterium tuberculosis Complex Exhibits Lineage-Specific Variations Affecting Protein Ductility and Epitope Recognition », *Genome Biol. Evol.*, vol. 8, n° 12, p. 3751-3764, déc. 2016.
- [19] 'Alī Akbar Vilāyatī et P. Farnia, *Atlas of Mycobacterium tuberculosis*. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier, 2017.
- [20] K. Sakamoto, « The pathology of Mycobacterium tuberculosis infection », *Vet. Pathol.*, vol. 49, n° 3, p. 423-439, mai 2012.
- [21] G. Churchyard *et al.*, « What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview », *J. Infect. Dis.*, vol. 216, n° Suppl 6, p. S629-S635, oct. 2017.
- [22] R. Long, « Making a timely diagnosis of pulmonary tuberculosis », *Can. Respir. J. J. Can. Thorac. Soc.*, vol. 22, n° 6, p. 317-321, 2015.
- [23] P. Narasimhan, J. Wood, C. R. Macintyre, et D. Mathai, « Risk factors for tuberculosis », *Pulm. Med.*, vol. 2013, p. 828939, 2013.
- [24] Y. A. Melsew, T. N. Doan, M. Gambhir, A. C. Cheng, E. McBryde, et J. M. Trauer, « Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *Epidemiol. Infect.*, vol. 146, n° 3, p. 345-353, 2018.
- [25] A. Proaño *et al.*, « Dynamics of Cough Frequency in Adults Undergoing Treatment for Pulmonary Tuberculosis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 64, n° 9, p. 1174-1181, 01 2017.
- [26] R. D. Turner *et al.*, « Daily cough frequency in tuberculosis and association with household infection », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, n° 8, p. 863-870, 01 2018.
- [27] E. C. Jones-López *et al.*, « Cough Aerosols of Mycobacterium tuberculosis in the Prediction of Incident Tuberculosis Disease in Household Contacts », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, n° 1, p. 10-20, 01 2016.
- [28] M. Palaci *et al.*, « Cavitory Disease and Quantitative Sputum Bacillary Load in Cases of Pulmonary Tuberculosis », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 45, n° 12, p. 4064-4066, déc. 2007.
- [29] G. Bothamley, M. Lipman, et O. M. Kon, « Cavitating pulmonary tuberculosis: a global challenge », *Clin. Med.*, vol. 12, n° 3, p. 299, juin 2012.
- [30] A. Lau, J. Barrie, C. Winter, A.-H. Elamy, G. Tyrrell, et R. Long, « Chest Radiographic Patterns and the Transmission of Tuberculosis: Implications for Automated Systems », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 4, avr. 2016.
- [31] J. A. Seddon et D. Shingadia, « Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective », *Infect. Drug Resist.*, vol. 7, p. 153-165, juin 2014.

- [32] G. J. Fox, S. E. Barry, W. J. Britton, et G. B. Marks, « Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *Eur. Respir. J.*, vol. 41, n° 1, p. 140-156, janv. 2013.
- [33] R. D. Turner et G. H. Bothamley, « Cough and the Transmission of Tuberculosis », *J. Infect. Dis.*, vol. 211, n° 9, p. 1367-1372, mai 2015.
- [34] B. Patterson et R. Wood, « Is cough really necessary for TB transmission? », *Tuberc. Edinb. Scotl.*, vol. 117, p. 31-35, juill. 2019.
- [35] S. H. Lee, « Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis », *Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 79, n° 4, p. 201-206, oct. 2016.
- [36] R. D. Turner *et al.*, « Tuberculosis Infectiousness and Host Susceptibility », *J. Infect. Dis.*, vol. 216, n° suppl_6, p. S636-S643, 03 2017.
- [37] C. A. Shanley *et al.*, « Biology of clinical strains of Mycobacterium tuberculosis with varying levels of transmission », *Tuberc. Edinb. Scotl.*, vol. 109, p. 123-133, 2018.
- [38] K. E. Wiens *et al.*, « Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis », *BMC Med.*, vol. 16, n° 1, p. 196, 30 2018.
- [39] N. Ait-Khaled, D. A. Enarson, S. T. Initiative, et I. U. against T. and L. Disease, « Tuberculose : manuel pour les étudiants en médecine », Art. n° WHO/CDS/TB/99.272, 1999. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66565>.
- [40] N. A. Knechel, « Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis », *Crit. Care Nurse*, vol. 29, n° 2, p. 34-43; quiz 44, avr. 2009.
- [41] T. Ito, J. M. Connett, S. L. Kunkel, et A. Matsukawa, « The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development », *Front. Immunol.*, vol. 4, p. 10, 2013.
- [42] J. A. Philips et J. D. Ernst, « Tuberculosis Pathogenesis and Immunity », *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 7, n° 1, p. 353-384, 2012.
- [43] T. H. M. Ottenhoff, « Que savons-nous et qu'ignorons-nous sur l'immunopathogénie de la tuberculose ? », *studylibfr.com*. <https://studylibfr.com/doc/1084707/que-savons-nous-et-qu-ignorons-nous-sur-l-immunopathogen...>
- [44] K. Pethe, F. D. Menozzi, et C. Locht, « Tuberculose, la porte vers la dissémination extra-pulmonaire », *médecine/sciences*, vol. 17, n° 11, p. 1220-1221.
- [45] L. Ramakrishnan, « Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 12, n° 5, p. 352-366, mai 2012.
- [46] M. Haoues et M. Essafi, « [The macrophage: chief of tuberculosis immune response] », *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, vol. 89, n° 1-4, p. 3-21, 2012.
- [47] A. J. Pagán et L. Ramakrishnan, « Immunity and Immunopathology in the Tuberculous Granuloma », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, n° 9, sept. 2015.

- [48] A. O'Garra, P. S. Redford, F. W. McNab, C. I. Bloom, R. J. Wilkinson, et M. P. R. Berry, « The Immune Response in Tuberculosis », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 31, n° 1, p. 475-527, mars 2013.
- [49] R. V. Luckheeram, R. Zhou, A. D. Verma, et B. Xia, « CD4⁺T cells: differentiation and functions », *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, p. 925135, 2012.
- [50] F. Bozzano, F. Marras, et A. De Maria, « IMMUNOLOGY OF TUBERCULOSIS », *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 6, n° 1, p. 2014027-, avr. 2014.
- [51] « manuel_tuber_2011.pdf ». Disponible sur: http://www.sante.dz/manuel_tuber_2011.pdf.
- [52] Francis Varaine et Michael L. Rich, « Tuberculose : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. 2017 Edition. » <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/TUB/francais/tuberculose-20321162.html>.
- [53] K. Lönnroth, E. Jaramillo, B. G. Williams, C. Dye, et M. Raviglione, « Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants », *Soc. Sci. Med.* 1982, vol. 68, n° 12, p. 2240-2246, juin 2009.
- [54] E. Dirlikov, M. Raviglione, et F. Scano, « Global Tuberculosis Control: Toward the 2015 Targets and Beyond », *Ann. Intern. Med.*, vol. 163, n° 1, p. 52-58, juill. 2015.
- [55] WORLD HEALTH ORGANIZATION, *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018*. S.I.: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018.
- [56] D. Chatterjee et A. K. Pramanik, « Tuberculosis in the African continent: A comprehensive review », *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.*, vol. 22, n° 1, p. 73-83, mars 2015.
- [57] P. C. Onyebujoh, A. K. Thirumala, et A. Piatek, « Stronger tuberculosis laboratory networks and services in Africa essential to ending tuberculosis », *Afr. J. Lab. Med.*, vol. 6, n° 2, mars 2017.
- [58] S. Alihalassa, « Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A234-A235, janv. 2018.
- [59] Global Tuberculosis Programme, *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. 2018.
- [60] W. H. O. = O. mondiale de la Santé, « BCG vaccines: WHO position paper – February 2018 – Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018 », *Wkly. Epidemiol. Rec. Relevé Épidémiologique Hebd.*, vol. 93, n° 08, p. 73-96, févr. 2018.
- [61] R. M. G. J. Houben et P. J. Dodd, « The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling », *PLOS Med.*, vol. 13, n° 10, p. e1002152, oct. 2016.
- [62] H. Getahun *et al.*, « Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries », *Eur. Respir. J.*, vol. 46, n° 6, p. 1563-1576, déc. 2015.
- [63] « Tuberculosis (TB) ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

- [64] C. Lienhardt, « From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis », *Epidemiol. Rev.*, vol. 23, n° 2, p. 288-301, 2001.
- [65] J.-W. Ai, Q.-L. Ruan, Q.-H. Liu, et W.-H. Zhang, « Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 5, p. e10, févr. 2016.
- [66] C. Acuña-Villaorduña *et al.*, « Intensity of exposure to pulmonary tuberculosis determines risk of tuberculosis infection and disease », *Eur. Respir. J.*, vol. 51, n° 1, janv. 2018.
- [67] D. Baliashvili *et al.*, « A population-based tuberculosis contact investigation in the country of Georgia », *Public Health Action*, vol. 8, n° 3, p. 110-117, sept. 2018.
- [68] S. F. Ackley *et al.*, « Multiple exposures, reinfection and risk of progression to active tuberculosis », *R. Soc. Open Sci.*, vol. 6, n° 3, p. 180999.
- [69] R. S. Lee, J.-F. Proulx, D. Menzies, et M. A. Behr, « Progression to tuberculosis disease increases with multiple exposures », *Eur. Respir. J.*, vol. 48, n° 6, p. 1682-1689, 2016.
- [70] W. Wang, B. Mathema, Y. Hu, Q. Zhao, J. Weili, et B. Xu, « Role of casual contacts in the recent transmission of tuberculosis in settings with high disease burden », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 20, n° 11, p. 1140-1145, nov. 2014.
- [71] C. G. M. Erkens *et al.*, « Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus », *Eur. Respir. J.*, vol. 36, n° 4, p. 925-949, oct. 2010.
- [72] I. Baussano, P. Nunn, B. Williams, E. Pivetta, M. Bugiani, et F. Scano, « Tuberculosis among health care workers », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 3, p. 488-494, mars 2011.
- [73] R. Joshi, A. L. Reingold, D. Menzies, et M. Pai, « Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review », *PLoS Med.*, vol. 3, n° 12, p. e494, déc. 2006,.
- [74] L. Uden, E. Barber, N. Ford, et G. S. Cooke, « Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis », *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 4, n° 3, août 2017.
- [75] J.-F. Gehanno, D. Abiteboul, et L. Rollin, « Incidence of tuberculosis among nurses and healthcare assistants in France », *Occup. Med. Oxf. Engl.*, vol. 67, n° 1, p. 58-60, janv. 2017.
- [76] H. Getahun, A. Baddeley, et M. Raviglione, « Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs », *Bull. World Health Organ.*, vol. 91, n° 2, p. 154-156, févr. 2013.
- [77] I. Baussano, B. G. Williams, P. Nunn, M. Beggiato, U. Fedeli, et F. Scano, « Tuberculosis Incidence in Prisons: A Systematic Review », *PLOS Med.*, vol. 7, n° 12, p. e1000381, déc. 2010.
- [78] P. H. Mason, K. Snow, R. Asugeni, P. D. Massey, et K. Viney, « Tuberculosis and gender in the Asia-Pacific region », *Aust. N. Z. J. Public Health*, vol. 41, n° 3, p. 227-229, 2017.
- [79] O. Neyrolles et L. Quintana-Murci, « Sexual inequality in tuberculosis », *PLoS Med.*, vol. 6, n° 12, p. e1000199, déc. 2009.

- [80] S. Nhamoye-bonde et A. Leslie, « Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis », *J. Infect. Dis.*, vol. 209 Suppl 3, p. S100-106, juill. 2014.
- [81] « WHO | Gender and tuberculosis », *WHO*. <https://www.who.int/gender-equity-rights/knowledge/a85584/en/>
- [82] R. Marçôa, A. I. Ribeiro, I. Zão, et R. Duarte, « Tuberculosis and gender - Factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group », *Pulmonology*, vol. 24, n° 3, p. 199-202, juin 2018.
- [83] P. R. Donald, B. J. Marais, et C. E. Barry, « Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis », *The Lancet*, vol. 375, n° 9729, p. 1852-1854, mai 2010.
- [84] J. Negin, S. Abimbola, et B. J. Marais, « Tuberculosis among older adults – time to take notice », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 32, p. 135-137, mars 2015.
- [85] S. Rajagopalan, « Tuberculosis in Older Adults », *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 32, n° 3, p. 479-491, 2016.
- [86] S. Rajagopalan et T. T. Yoshikawa, « Tuberculosis in the elderly », *Z. Gerontol. Geriatr.*, vol. 33, n° 5, p. 374-380, oct. 2000.
- [87] L. P. Cruz-Hervert *et al.*, « Tuberculosis in ageing: high rates, complex diagnosis and poor clinical outcomes », *Age Ageing*, vol. 41, n° 4, p. 488-495, juill. 2012.
- [88] H. Getahun, C. Gunneberg, R. Granich, et P. Nunn, « HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 50 Suppl 3, p. S201-207, mai 2010.
- [89] C. R. Diedrich et J. L. Flynn, « HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? », *Infect. Immun.*, vol. 79, n° 4, p. 1407-1417, avr. 2011.
- [90] J. Bruchfeld, M. Correia-Neves, et G. Källenius, « Tuberculosis and HIV Coinfection », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, n° 7, p. a017871, févr. 2015.
- [91] M. Cruciani, M. Malena, O. Bosco, G. Gatti, et G. Serpelloni, « The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 33, n° 11, p. 1922-1930, déc. 2001.
- [92] C. Padmapriyadarsini, G. Narendran, et S. Swaminathan, « Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients », *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, n° 6, p. 850-865, déc. 2011.
- [93] P. Desikan, « Sputum smear microscopy in tuberculosis: Is it still relevant? », *Indian J. Med. Res.*, vol. 137, n° 3, p. 442-444, mars 2013.
- [94] C. K. Kwan et J. D. Ernst, « HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 24, n° 2, p. 351-376, avr. 2011.
- [95] T. R. Sterling, P. A. Pham, et R. E. Chaisson, « HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 50 Suppl 3, p. S223-230, mai 2010.

- [96] N. Ford *et al.*, « TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis », *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 19, n° 1, janv. 2016.
- [97] D. Geremew, A. Endalamaw, M. Negash, S. Eshetie, et B. Tessema, « The protective effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV positive patients receiving ART in Ethiopian settings: a meta-analysis », *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 405, mai 2019.
- [98] A. Badje *et al.*, « Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial », *Lancet Glob. Health*, vol. 5, n° 11, p. e1080-e1089, 2017.
- [99] Y. Hamada, J. Lujan, K. Schenkel, N. Ford, et H. Getahun, « Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis », *Lancet HIV*, vol. 5, n° 9, p. e515-e523, 2018.
- [100] « Chiffres AIDS Algérie ». <https://www.aidsalgerie.org/vih-sida/sida-chiffres>.
- [101] UNAIDS, W. H. Organization, et W. H. Organization, « Directives pour la surveillance du VIH chez les malades tuberculeux », 2005. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69133>.
- [102] D. Bumbacea *et al.*, « The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement », *Eur. Respir. J.*, vol. 40, n° 4, p. 990-1013, oct. 2012.
- [103] A. M. Alizadeh *et al.*, « Tuberculosis in Solid Organ Transplantation », *Tanaffos*, vol. 15, n° 3, p. 124-127, 2016.
- [104] J. M. Aguado, J. T. Silva, P. Samanta, et N. Singh, « Tuberculosis and Transplantation », *Microbiol. Spectr.*, vol. 4, n° 6, 2016.
- [105] A. Doblas, F. Alcaide, N. Benito, M. Gurguí, et J. Torre-Cisneros, « Tuberculosis in solid organ transplant patients », *Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica*, vol. 30, p. 34-39, mars 2012.
- [106] M. P. Cheng *et al.*, « Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 64, n° 5, p. 635-644, 01 2017.
- [107] C. C. Dobler, K. Cheung, J. Nguyen, et A. Martin, « Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° 2, 2017.
- [108] K. Romanowski, E. G. Clark, A. Levin, V. J. Cook, et J. C. Johnston, « Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic », *Kidney Int.*, vol. 90, n° 1, p. 34-40, 2016.
- [109] S. Abd ElHafeez, D. Bolignano, G. D'Arrigo, E. Dounousi, G. Tripepi, et C. Zoccali, « Prevalence and burden of chronic kidney disease among the general population and high-risk groups in Africa: a systematic review », *BMJ Open*, vol. 8, n° 1, p. e015069, 10 2018.

- [110] A. D. Kaze, T. Ilori, B. G. Jaar, et J. B. Echouffo-Tcheugui, « Burden of chronic kidney disease on the African continent: a systematic review and meta-analysis », *BMC Nephrol.*, vol. 19, n° 1, p. 125, 01 2018.
- [111] A. I. Yousef, M. F. Ismael, A. E. Elshora, et H. E. Abdou, « Pulmonary tuberculosis in patients with chronic renal failure at Zagazig University Hospitals », *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.*, vol. 63, n° 1, p. 187-192, janv. 2014.
- [112] L. Segall et A. Covic, « Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 5, n° 6, p. 1114-1122, juin 2010.
- [113] C. C. Dobler, S. P. McDonald, et G. B. Marks, « Risk of Tuberculosis in Dialysis Patients: A Nationwide Cohort Study », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 12, p. e29563, déc. 2011.
- [114] D. Sharma, S. Kc, et B. Jaisi, « Prevalence of Tuberculosis in Patients with Liver Cirrhosis », *J. Nepal Health Res. Counc.*, vol. 15, n° 3, p. 264-267, janv. 2018.
- [115] Y.-T. Lin *et al.*, « Cirrhosis as a risk factor for tuberculosis infection--a nationwide longitudinal study in Taiwan », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 180, n° 1, p. 103-110, juill. 2014.
- [116] A. M. Thulstrup, I. Mølle, N. Svendsen, et H. T. Sørensen, « Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study », *Epidemiol. Infect.*, vol. 124, n° 2, p. 221-225, avr. 2000.
- [117] R. Baijal, H. R. Praveenkumar, D. N. Amarapurkar, K. Nagaraj, et M. Jain, « Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India », *Trop. Doct.*, vol. 40, n° 3, p. 163-164, juill. 2010.
- [118] N. Sipeki, P. Antal-Szalmas, P. L. Lakatos, et M. Papp, « Immune dysfunction in cirrhosis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, n° 10, p. 2564-2577, mars 2014.
- [119] E. Silva, C. Pacheco, O. Oliveira, A. Carvalho, A. M. Correia, et R. Duarte, « Risk factors for disseminated tuberculosis », *Eur. Respir. J.*, vol. 44, n° Suppl 58, sept. 2014. Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1448.
- [120] M. Inghammar *et al.*, « COPD and the Risk of Tuberculosis - A Population-Based Cohort Study », *PLoS ONE*, vol. 5, n° 4, avr. 2010.
- [121] C.-H. Lee *et al.*, « Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study », *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, n° 1, p. 194, avr. 2013.
- [122] J. T. Snider *et al.*, « Effect of hospital use of oral nutritional supplementation on length of stay, hospital cost, and 30-day readmissions among Medicare patients with COPD », *Chest*, vol. 147, n° 6, p. 1477-1484, juin 2015.
- [123] J.-J. Yeh, Y.-C. Wang, et C.-H. Kao, « Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the Risk of Incident Tuberculosis: A National Cohort Study », *PLoS One*, vol. 11, n° 7, p. e0159012, 2016.

- [124] V. Viswanathan *et al.*, « Prevalence of Diabetes and Pre-Diabetes and Associated Risk Factors among Tuberculosis Patients in India », *PLOS ONE*, vol. 7, n° 7, p. e41367, juill. 2012.
- [125] R. H. Al-Rifai, F. Pearson, J. A. Critchley, et L. J. Abu-Raddad, « Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 11, nov. 2017.
- [126] A. K. Niazi et S. Kalra, « Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycaemic control », *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 11, n° 1, p. 28, déc. 2012.
- [127] P. Kumar Nathella et S. Babu, « Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis », *Immunology*, vol. 152, n° 1, p. 13-24, 2017.
- [128] W. H. Organization, *Global report on diabetes*. World Health Organization, 2016.
- [129] S. Dunachie et P. Chamnan, « The double burden of diabetes and global infection in low and middle-income countries », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 113, n° 2, p. 56-64, 01 2019.
- [130] G. R. Dagenais *et al.*, « Variations in Diabetes Prevalence in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Results From the Prospective Urban and Rural Epidemiological Study », *Diabetes Care*, vol. 39, n° 5, p. 780-787, mai 2016.
- [131] A. L. Riza *et al.*, « Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, n° 9, p. 740-753, sept. 2014.
- [132] H. S. McMurry, E. Mendenhall, A. Rajendrakumar, L. Nambiar, S. Satyanarayana, et R. Shivashankar, « Coprevalence of type 2 diabetes mellitus and tuberculosis in low-income and middle-income countries: A systematic review », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 35, n° 1, p. e3066, 2019.
- [133] S. N. Seclen, M. E. Rosas, A. J. Arias, E. Huayta, et C. A. Medina, « Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study », *BMJ Open Diabetes Res. Care*, vol. 3, n° 1, p. e000110, 2015.
- [134] N. D. Mendola, T.-C. Chen, Q. Gu, M. S. Eberhardt, et S. Saydah, « Prevalence of Total, Diagnosed, and Undiagnosed Diabetes Among Adults: United States, 2013-2016 », *NCHS Data Brief*, n° 319, p. 1-8, sept. 2018.
- [135] P.-H. Lee, H. Fu, M.-R. Lee, M. Magee, et H.-H. Lin, « Tuberculosis and diabetes in low and moderate tuberculosis incidence countries », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, n° 1, p. 7-16, 01 2018.
- [136] S. Hayashi et D. Chandramohan, « Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis », *Trop. Med. Int. Health TM IH*, vol. 23, n° 10, p. 1058-1070, 2018.
- [137] K. Viney, T. Mills, et D. Harley, « Tuberculosis and diabetes mellitus: a dose-response relationship between the odds of tuberculosis and HbA1c », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, n° 10, p. 1055-1059, 01 2019.

- [138] P.-H. Lee, H. Fu, T.-C. Lai, C.-Y. Chiang, C.-C. Chan, et H.-H. Lin, « Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study », *PLoS Med.*, vol. 13, n° 8, p. e1002072, août 2016.
- [139] M. A. Baker, H.-H. Lin, H.-Y. Chang, et M. B. Murray, « The Risk of Tuberculosis Disease Among Persons With Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, n° 6, p. 818-825, mars 2012.
- [140] « WHO | Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes », *WHO*. <https://www.who.int/tb/publications/tb-diabetes-framework/en/>
- [141] T.-C. Shen *et al.*, « Increased risk of tuberculosis in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a population-based cohort study in Taiwan », *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, n° 16, p. e96, oct. 2014.
- [142] M.-C. Kuo, S.-H. Lin, C.-H. Lin, I.-C. Mao, S.-J. Chang, et M.-C. Hsieh, « Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study », *PloS One*, vol. 8, n° 11, p. e78924, 2013.
- [143] S. Kumpatla *et al.*, « Characteristics of patients with diabetes screened for tuberculosis in a tertiary care hospital in South India », *Public Health Action*, vol. 3, n° Suppl 1, p. S23-S28, nov. 2013.
- [144] V. Mahishale, S. Avuthu, B. Patil, M. Lolly, A. Eti, et S. Khan, « Effect of Poor Glycemic Control in Newly Diagnosed Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and Type-2 Diabetes Mellitus », *Iran. J. Med. Sci.*, vol. 42, n° 2, p. 144-151, mars 2017.
- [145] B. I. Restrepo et L. S. Schlesinger, « Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 106, n° 2, p. 191-199, nov. 2014.
- [146] C. A. Segura-Cerda, W. López-Romero, et M. A. Flores-Valdez, « Changes in Host Response to Mycobacterium tuberculosis Infection Associated With Type 2 Diabetes: Beyond Hyperglycemia », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 9, p. 342, 2019.
- [147] « Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis – A Guide to the Essential Practice », *The Union*. <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/management-of-diabetes-mellitus-tuberculosis-a-guide-to-the-essential-practice>.
- [148] M. H. Workneh, G. A. Bjune, et S. A. Yimer, « Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review », *PloS One*, vol. 12, n° 4, p. e0175925, 2017.
- [149] Algeria - World Health Organization. <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/dza>.
- [150] D. Nadir *et al.*, « Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS », p. 18.
- [151] R. Malek *et al.*, « Dépistage de masse du diabète de type 2 en Algérie : quels enseignements ? », </data/revues/19572557/v7i6/S1957255713707144/>, mars 2014. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/876875>.

- [152] M. Ben m'rad, D. Gherissi, L. Mouthon, et D. Salmon-Céron, « [Tuberculosis risk among patients with systemic diseases] », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 38, n° 2, p. 274-290, févr. 2009.
- [153] C. C. Mok et C. S. Lau, « Pathogenesis of systemic lupus erythematosus », *J. Clin. Pathol.*, vol. 56, n° 7, p. 481-490, juill. 2003.
- [154] V. Prabu et S. Agrawal, « Systemic lupus erythematosus and tuberculosis: a review of complex interactions of complicated diseases », *J. Postgrad. Med.*, vol. 56, n° 3, p. 244-250, sept. 2010.
- [155] P. K. Bhattacharya, M. Jamil, A. Roy, et K. K. Talukdar, « SLE and Tuberculosis: A Case Series and Review of Literature », *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 11, n° 2, p. OR01-OR03, févr. 2017.
- [156] M. C. van der Goes, J. W. Jacobs, et J. W. Bijlsma, « The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 16 Suppl 2, p. S2, nov. 2014.
- [157] A. C. Liberman, M. L. Budziński, C. Sokn, R. P. Gobbin, A. Steininger, et E. Arzt, « Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells », *Front. Endocrinol.*, vol. 9, p. 235, 2018.
- [158] L. K. Smith et J. A. Cidowski, « Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes », *Prog. Brain Res.*, vol. 182, p. 1-30, 2010.
- [159] D. Franchimont *et al.*, « Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 164, n° 4, p. 1768-1774, févr. 2000.
- [160] A. M. Cooper, « Cell-mediated immune responses in tuberculosis », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 27, p. 393-422, 2009.
- [161] J. G. Erdozain, G. Ruiz-Irastorza, M. V. Egurbide, A. Martinez-Berriotxo, et C. Aguirre, « High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? », *Lupus*, vol. 15, n° 4, p. 232-235, 2006.
- [162] M. Y. Mok, Y. Lo, T. M. Chan, W. S. Wong, et C. S. Lau, « Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy », *J. Rheumatol.*, vol. 32, n° 4, p. 609-615, avr. 2005.
- [163] C.-L. Hou, Y.-C. Tsai, L.-C. Chen, et J.-L. Huang, « Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared », *Clin. Rheumatol.*, vol. 27, n° 5, p. 557-563, mai 2008.
- [164] L. Zhang, D.-X. Wang, et L. Ma, « [A clinical study of tuberculosis infection in systemic lupus erythematosus] », *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, vol. 47, n° 10, p. 808-810, oct. 2008.
- [165] J. Wang, H.-F. Pan, H. Su, X.-P. Li, J.-H. Xu, et D.-Q. Ye, « Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in Chinese patients », *Trop. Doct.*, vol. 39, n° 3, p. 165-167, juill. 2009.

- [166] L.-S. Tam, E. K. Li, S.-M. Wong, et C.-C. Szeto, « Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 31, n° 5, p. 296-300, 2002.
- [167] P. Torres-González *et al.*, « Tuberculosis and systemic lupus erythematosus: a case-control study in Mexico City », *Clin. Rheumatol.*, vol. 37, n° 8, p. 2095-2102, août 2018.
- [168] M. Di Franco, B. Lucchino, M. Spaziante, C. Iannuccelli, G. Valesini, et G. Iaiani, « Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, n° 2, janv. 2017.
- [169] B. P. Mwapatayi *et al.*, « Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases », *ANZ J. Surg.*, vol. 75, n° 3, p. 110-117, mars 2005.
- [170] Y. Zhang *et al.*, « Tuberculosis in Takayasu arteritis: a retrospective study in 1105 Chinese patients », *J. Geriatr. Cardiol. JGC*, vol. 16, n° 8, p. 648-655, août 2019.
- [171] A. M. Doherty, J. Kelly, C. McDonald, A. M. O'Dywer, J. Keane, et J. Cooney, « A review of the interplay between tuberculosis and mental health », *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 35, n° 4, p. 398-406, août 2013.
- [172] H. Yaribeygi, Y. Panahi, H. Sahraei, T. P. Johnston, et A. Sahebkar, « The impact of stress on body function: A review », *EXCLI J.*, vol. 16, p. 1057-1072, juill. 2017.
- [173] K. Peltzer, P. Naidoo, G. Matseke, J. Louw, G. McHunu, et B. Tutshana, « Prevalence of post-traumatic stress symptoms and associated factors in tuberculosis (TB), TB retreatment and/or TB-HIV co-infected primary public health-care patients in three districts in South Africa », *Psychol. Health Med.*, vol. 18, n° 4, p. 387-397, 2013.
- [174] A. D. Jones, « Food Insecurity and Mental Health Status: A Global Analysis of 149 Countries », *Am. J. Prev. Med.*, vol. 53, n° 2, p. 264-273, août 2017.
- [175] J. Creswell *et al.*, « Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities », *Eur. Respir. J.*, vol. 37, n° 5, p. 1269-1282, mai 2011.
- [176] A. C. Sweetland *et al.*, « Tuberculosis: an opportunity to integrate mental health services in primary care in low-resource settings », *Lancet Psychiatry*, vol. 5, n° 12, p. 952-954, 2018.
- [177] Y. Shachor, D. Schindler, A. Siegal, D. Lieberman, Y. Mikulski, et I. Bruderman, « Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. », *Thorax*, vol. 44, n° 2, p. 151-153, févr. 1989.
- [178] M. J. Chung, J. M. Goo, et J.-G. Im, « Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis », *Eur. J. Radiol.*, vol. 52, n° 2, p. 175-179, nov. 2004.
- [179] J. F. Ludvigsson, J. Wahlstrom, J. Grunewald, A. Ekblom, et S. M. Montgomery, « Coeliac disease and risk of tuberculosis: a population based cohort study », *Thorax*, vol. 62, n° 1, p. 23-28, janv. 2007.
- [180] I. Parzanese *et al.*, « Celiac disease: From pathophysiology to treatment », *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, vol. 8, n° 2, p. 27-38, mai 2017.

- [181] H. Williams, « Coeliac syndrome due to tuberculous enteritis », *Med. J. Aust.*, vol. 2, n° 11, p. 388-389, sept. 1952.
- [182] A. J. Williams, P. Asquith, et D. E. Stableforth, « Susceptibility to tuberculosis in patients with coeliac disease », *Tubercle*, vol. 69, n° 4, p. 267-274, déc. 1988.
- [183] U. Peters, J. Askling, G. Gridley, A. Ekblom, et M. Linet, « Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort », *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, n° 13, p. 1566-1572, juill. 2003.
- [184] A. Shetty et M. Mckendrick, « TB and coeliac disease », *J. Infect.*, vol. 48, n° 1, p. 109-111, janv. 2004.
- [185] J. F. Ludvigsson, D. S. Sanders, M. Maeurer, J. Jonsson, J. Grunewald, et J. Wahlström, « Risk of tuberculosis in a large sample of patients with coeliac disease--a nationwide cohort study », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, n° 6, p. 689-696, mars 2011.
- [186] I. S. Kourbeti et D. T. Boumpas, « Biological therapies of autoimmune diseases », *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, vol. 4, n° 1, p. 41-46, févr. 2005.
- [187] R. Long et M. Gardam, « Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 168, n° 9, p. 1153-1156, avr. 2003.
- [188] K. Dimakou, D. Papaioannides, P. Latsi, S. Katsimboula, P. Korantzopoulos, et D. Orphanidou, « Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-alpha treatment », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 58, n° 11, p. 1052-1055, nov. 2004.
- [189] S. V. Navarra *et al.*, « Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- α therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia », *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 17, n° 3, p. 291-298, mars 2014.
- [190] J. Keane *et al.*, « Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent », *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, n° 15, p. 1098-1104, oct. 2001.
- [191] J.-L. Torres-Castiblanco, J. A. Carrillo, D. Hincapié-Urrego, et A. Rojas-Villarraga, « [Tuberculosis in the era of anti-TNF-alpha therapy: Why does the risk still exist?] », *Biomed. Rev. Inst. Nac. Salud*, vol. 38, n° 1, p. 17-26, mars 2018.
- [192] J.-W. Ai *et al.*, « The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies », *J. Rheumatol.*, vol. 42, n° 12, p. 2229-2237, déc. 2015.
- [193] Z. Zhang *et al.*, « Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials », *BMJ Open*, vol. 7, n° 3, p. e012567, 22 2017.
- [194] V. Gerriets, P. Bansal, et K. Khaddour, « Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

- [195] L. G. Bekker, S. Freeman, P. J. Murray, B. Ryffel, et G. Kaplan, « TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 166, n° 11, p. 6728-6734, juin 2001.
- [196] S. Stenger, « Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° Suppl 4, p. iv24-iv28, nov. 2005.
- [197] E. J. Dombrecht *et al.*, « Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 24, n° 1, p. 31-37, févr. 2006.
- [198] S. Dulic *et al.*, « The Impact of Anti-TNF Therapy on CD4+ and CD8+ Cell Subsets in Ankylosing Spondylitis », *Pathobiol. J. Immunopathol. Mol. Cell. Biol.*, vol. 85, n° 3, p. 201-210, 2018.
- [199] J. R. Schoenborn et C. B. Wilson, « Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses », *Adv. Immunol.*, vol. 96, p. 41-101, 2007.
- [200] H. Esmail et R. J. Wilkinson, « Minimizing Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-TNF Therapy », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, n° 5, p. 621-623, 2017.
- [201] R. Lorenzetti *et al.*, « Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials », *Ann. Med.*, vol. 46, n° 7, p. 547-554, nov. 2014.
- [202] P. Brassard, A. Kezouh, et S. Suissa, « Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 43, n° 6, p. 717-722, sept. 2006.
- [203] J. Lee *et al.*, « Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, n° 5, p. 690-697, mai 2017.
- [204] D. Goletti, L. Petrone, G. Ippolito, L. Niccoli, C. Nannini, et F. Cantini, « Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 16, n° 6, p. 501-512, 2018.
- [205] Y. Abitbol *et al.*, « Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort », *J. Crohns Colitis*, vol. 10, n° 10, p. 1179-1185, oct. 2016.
- [206] T. S. Shim, « Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy », *Intest. Res.*, vol. 12, n° 1, p. 12-19, janv. 2014.
- [207] J. Youssef, S. A. Novosad, et K. L. Winthrop, « Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use », *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 42, n° 1, p. 157-176, ix-x, févr. 2016.
- [208] R. A. Overman, J.-Y. Yeh, et C. L. Deal, « Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective », *Arthritis Care Res.*, vol. 65, n° 2, p. 294-298, févr. 2013.

- [209] H. Dussauze, I. Bourgault, L.-M. Doleris, J. Prinseau, A. Baglin, et T. Hanslik, « Corticothérapie systémique et risque infectieux », *Rev. Médecine Interne*, vol. 28, n° 12, p. 841-851, déc. 2007.
- [210] S.-W. Lai, C.-L. Lin, et K.-F. Liao, « Nation-based case-control study investigating the relationship between oral corticosteroids use and pulmonary tuberculosis », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 43, p. 53-57, sept. 2017.
- [211] C.-C. Lai, M.-T. G. Lee, S.-H. Lee, S.-H. Lee, S.-S. Chang, et C.-C. Lee, « Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 19, n° 8, p. 936-942, août 2015.
- [212] J. C. Cline et S. M. Davis, « Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy », *Ann. Pharmacother.*, vol. 31, n° 6, p. 775-776, juin 1997.
- [213] S. S. Jick, E. S. Lieberman, M. U. Rahman, et H. K. Choi, « Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 55, n° 1, p. 19-26, févr. 2006.
- [214] L. S. Gensler, « Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent », *The Neurohospitalist*, vol. 3, n° 2, p. 92-97, avr. 2013.
- [215] A. Sinha et A. Bagga, « Pulse steroid therapy », *Indian J. Pediatr.*, vol. 75, n° 10, p. 1057-1066, oct. 2008.
- [216] « Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 161, n° 4 Pt 2, p. S221-247, avr. 2000.
- [217] « Un traitement corticoïde oral au long cours est bien un facteur de risque de tuberculose-maladie - EM|consulte ». <https://www.em-consulte.com/rmr/article/147334>
- [218] H. A. Kim *et al.*, « Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 16, n° 1, p. 9-13, févr. 1998.
- [219] C.-H. Lee, K. Kim, M. K. Hyun, E. J. Jang, N. R. Lee, et J.-J. Yim, « Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis », *Thorax*, vol. 68, n° 12, p. 1105-1113, déc. 2013.
- [220] P. Brassard, S. Suissa, A. Kezouh, et P. Ernst, « Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, n° 5, p. 675-678, mars 2011.
- [221] S. Ni, Z. Fu, J. Zhao, et H. Liu, « Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis », *J. Thorac. Dis.*, vol. 6, n° 7, p. 971-978, juill. 2014.
- [222] S. N. Georas, « Inhaled glucocorticoids, lymphocytes, and dendritic cells in asthma and obstructive lung diseases », *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 1, n° 3, p. 215-221, 2004.

- [223] A. Agusti *et al.*, « Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? », *Eur. Respir. J.*, vol. 52, n° 6, 2018.
- [224] W.-S. Chung, Y.-F. Chen, J.-C. Hsu, W.-T. Yang, S.-C. Chen, et J. Y. Chiang, « Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 68, n° 10, p. 1193-1199, oct. 2014.
- [225] C.-M. Lee *et al.*, « Inhaled Corticosteroid-Related Tuberculosis in the Real World Among Patients with Asthma and COPD: A 10-Year Nationwide Population-Based Study », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 7, n° 4, p. 1197-1206.e3, avr. 2019.
- [226] G. Castellana *et al.*, « Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies », *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 14, p. 2219-2227, sept. 2019.
- [227] N. N. Bahçeciler, Y. Nuhoglu, M. A. Nursoy, N. Kodalli, I. B. Barlan, et M. M. Başaran, « Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 19, n° 3, p. 215-218, mars 2000.
- [228] D. Rees et J. Murray, « Silica, silicosis and tuberculosis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 11, n° 5, p. 474-484, mai 2007.
- [229] « A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 145, n° 1, p. 36-41, janv. 1992.
- [230] M. Shafiei, A. Ghasemian, M. Eslami, F. Nojoomi, et H. Rajabi-Vardanjani, « Risk factors and control strategies for silicotuberculosis as an occupational disease », *New Microbes New Infect.*, vol. 27, p. 75-77, nov. 2018.
- [231] « WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management », WHO. <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
- [232] avril, 2018, Le Carrefour d'Algérie - Part 11, « La silicose tue en silence ». <http://www.carrefourdalgerie.com/?m=201804%2Fpage%2F3&paged=11>
- [233] S. ABERKANE, « Perceived Health Related Quality of Life Outcomes with Silicosis Patients », *Iran. J. Public Health*, vol. 46, n° 9, p. 1299-1300, sept. 2017.
- [234] K. B. Gupta, R. Gupta, A. Atreja, M. Verma, et S. Vishvkarma, « Tuberculosis and nutrition », *Lung India Off. Organ Indian Chest Soc.*, vol. 26, n° 1, p. 9-16, 2009.
- [235] K. Lönnroth *et al.*, « Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 375, n° 9728, p. 1814-1829, mai 2010.
- [236] I. G. Balinda, D. D. Sugrue, et L. C. Ivers, « More Than Malnutrition: A Review of the Relationship Between Food Insecurity and Tuberculosis », *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, n° 4, avr. 2019.

- [237] T. Ganz et E. Nemeth, « Iron homeostasis in host defence and inflammation », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 15, n° 8, p. 500-510, août 2015.
- [238] S. Kuvibidila, B. S. Baliga, et K. K. Murthy, « Impaired protein kinase C activation as one of the possible mechanisms of reduced lymphocyte proliferation in iron deficiency in mice », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 54, n° 5, p. 944-950, nov. 1991.
- [239] G. Marcela Rodriguez et O. Neyrolles, « Metallobiology of Tuberculosis », *Microbiol. Spectr.*, vol. 2, n° 3, juin 2014.
- [240] M. Pandey, S. Talwar, S. Bose, et A. K. Pandey, « Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis is essential for persistence », *Sci. Rep.*, vol. 8, nov. 2018.
- [241] R. Agoro et C. Mura, « Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? », *Pharm. Basel Switz.*, vol. 12, n° 2, mai 2019.
- [242] S. K. Ward, B. Abomoelak, E. A. Hoye, H. Steinberg, et A. M. Talaat, « CtpV: A putative copper exporter required for full virulence of Mycobacterium tuberculosis », *Mol. Microbiol.*, vol. 77, n° 5, p. 1096-1110, sept. 2010.
- [243] G. J. Fox *et al.*, « Inadequate Diet Is Associated with Acquiring Mycobacterium tuberculosis Infection in an Inuit Community. A Case-Control Study », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 12, n° 8, p. 1153-1162, août 2015.
- [244] K. Lönnroth, B. G. Williams, P. Cegielski, et C. Dye, « A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 39, n° 1, p. 149-155, févr. 2010.
- [245] A. R. Casha et M. Scarci, « The link between tuberculosis and body mass index », *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, n° 3, p. E301-E303, mars 2017.
- [246] A. Odone, R. M. G. J. Houben, R. G. White, et K. Lönnroth, « The effect of diabetes and undernutrition trends on reaching 2035 global tuberculosis targets », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, n° 9, p. 754-764, sept. 2014.
- [247] P. Fernández-Riejós *et al.*, « Role of Leptin in the Activation of Immune Cells », *Mediators Inflamm.*, vol. 2010, 2010.
- [248] V. Francisco *et al.*, « Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin », *Front. Physiol.*, vol. 9, juin 2018.
- [249] H. Buyukoglan *et al.*, « Leptin Levels in Various Manifestations of Pulmonary Tuberculosis », *Mediators Inflamm.*, vol. 2007, 2007.
- [250] M. Ye et L.-F. Bian, « Association of serum leptin levels and pulmonary tuberculosis: a meta-analysis », *J. Thorac. Dis.*, vol. 10, n° 2, p. 1027-1036, févr. 2018.
- [251] G. Matarese, S. Moschos, et C. S. Mantzoros, « Leptin in immunology », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 174, n° 6, p. 3137-3142, mars 2005.

- [252] J. Roth, « Evolutionary speculation about tuberculosis and the metabolic and inflammatory processes of obesity », *JAMA*, vol. 301, n° 24, p. 2586-2588, juin 2009.
- [253] S.-J. Huang *et al.*, « Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis », *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 11, p. 91-102, 2017.
- [254] M. Nouri-Vaskeh, S. Sadeghifard, P. Saleh, J. Farhadi, M. Amraii, et K. Ansarin, « Vitamin D Deficiency among Patients with Tuberculosis: a Cross-Sectional Study in Iranian-Azari Population », *Tanaffos*, vol. 18, n° 1, p. 11-17, janv. 2019.
- [255] C. Aranow, « Vitamin D and the immune system », *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.*, vol. 59, n° 6, p. 881-886, août 2011.
- [256] M. D. Kearns et V. Tangpricha, « The role of vitamin D in tuberculosis », *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, vol. 1, n° 4, p. 167-169, août 2014.
- [257] Y. Wang, J. Zhu, et H. F. DeLuca, « Where is the vitamin D receptor? », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 523, n° 1, p. 123-133, juill. 2012.
- [258] R. Nair et A. Maseeh, « Vitamin D: The “sunshine” vitamin », *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 3, n° 2, p. 118-126, 2012.
- [259] J. L. Taylor *et al.*, « Role for matrix metalloproteinase 9 in granuloma formation during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection », *Infect. Immun.*, vol. 74, n° 11, p. 6135-6144, nov. 2006.
- [260] J. Lou, Y. Wang, Z. Zhang, et W. Qiu, « Activation of MMPs in Macrophages by Mycobacterium tuberculosis via the miR-223-BMAL1 Signaling Pathway », *J. Cell. Biochem.*, vol. 118, n° 12, p. 4804-4812, 2017.
- [261] C. W. M. Ong, P. T. Elkington, et J. S. Friedland, « Tuberculosis, Pulmonary Cavitation, and Matrix Metalloproteinases », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 190, n° 1, p. 9-18, juill. 2014.
- [262] P. Salgame, « MMPs in tuberculosis: granuloma creators and tissue destroyers », *J. Clin. Invest.*, vol. 121, n° 5, p. 1686-1688, mai 2011.
- [263] A. K. Coussens *et al.*, « 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection », *Immunology*, vol. 127, n° 4, p. 539-548, août 2009.
- [264] J. Wang, M. Feng, S. Ying, J. Zhou, et X. Li, « Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation for Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis », *Iran. J. Public Health*, vol. 47, n° 4, p. 466-472, avr. 2018.
- [265] H.-X. Wu, X.-F. Xiong, M. Zhu, J. Wei, K.-Q. Zhuo, et D.-Y. Cheng, « Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *BMC Pulm. Med.*, vol. 18, n° 1, p. 108, juin 2018.
- [266] O. Aibana *et al.*, « Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis », *PLoS Med.*, vol. 16, n° 9, sept. 2019.

- [267] D. A. Jolliffe *et al.*, « Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data », *Eur. Respir. J.*, vol. 53, n° 3, mars 2019.
- [268] M. Chakhtoura, M. Rahme, N. Chamoun, et G. El-Hajj Fuleihan, « Vitamin D in the Middle East and North Africa », *Bone Rep.*, vol. 8, p. 135-146, juin 2018.
- [269] G. Tyagi, P. Singh, M. Varma-Basil, et M. Bose, « Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis », *Int. J. Mycobacteriology*, vol. 6, n° 4, p. 328-332, déc. 2017.
- [270] C. Vilchèze, T. Hartman, B. Weinrick, et W. R. Jacobs, « Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a vitamin C-induced Fenton reaction », *Nat. Commun.*, vol. 4, p. 1881, 2013.
- [271] S. Hu *et al.*, « Vitamin B1 Helps to Limit Mycobacterium tuberculosis Growth via Regulating Innate Immunity in a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Manner », *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 1778, 2018.
- [272] F. Saleem et M. P. Soos, « Biotin Deficiency », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [273] P. Chandrasekaran, N. Saravanan, R. Bethunaickan, et S. Tripathy, « Malnutrition: Modulator of Immune Responses in Tuberculosis », *Front. Immunol.*, vol. 8, p. 1316, 2017.
- [274] W. J. Jung *et al.*, « Risk factors for tuberculosis after gastrectomy in gastric cancer », *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, n° 8, p. 2585-2591, févr. 2016.
- [275] S. J. Papini-Berto et R. C. Burini, « [Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient] », *Arq. Gastroenterol.*, vol. 38, n° 4, p. 272-275, déc. 2001.
- [276] K.-C. Cheng, K.-F. Liao, C.-L. Lin, et S.-W. Lai, « Gastrectomy correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis: A population-based cohort study in Taiwan », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 27, p. e11388, juill. 2018.
- [277] M. Bates, Y. Ahmed, N. Kapata, M. Maeurer, P. Mwaba, et A. Zumla, « Perspectives on tuberculosis in pregnancy », *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 32, p. 124-127, mars 2015.
- [278] J. S. Mathad et A. Gupta, « Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 55, n° 11, p. 1532-1549, déc. 2012.
- [279] G. Reinhard, A. Noll, H. Schlebusch, P. Mallmann, et A. V. Ruecker, « Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 245, n° 3, p. 933-938, avr. 1998.
- [280] M.-P. Piccinni, L. Lombardelli, F. Logiodice, O. Kullolli, S. Romagnani, et P. Le Bouteiller, « T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy », *Clin. Mol. Allergy CMA*, vol. 13, n° 1, juin 2015.

- [281] T. G. Wegmann, H. Lin, L. Guilbert, et T. R. Mosmann, « Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? », *Immunol. Today*, vol. 14, n° 7, p. 353-356, juill. 1993.
- [282] G. H. Bothamley *et al.*, « Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey », *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 16, n° 1, p. 304, 12 2016.
- [283] D. Zenner, M. E. Kruijshaar, N. Andrews, et I. Abubakar, « Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 185, n° 7, p. 779-784, avr. 2012.
- [284] M. Albugami, A. Tashkandi, et A. AlRashed, « Difficulties in diagnosing tuberculosis in pregnancy », *Ann. Saudi Med.*, vol. 29, n° 2, p. 154, 2009.
- [285] O. M. Loto et I. Awowole, « Tuberculosis in pregnancy: a review », *J. Pregnancy*, vol. 2012, p. 379271, 2012.
- [286] « WHO recommendation on tuberculosis testing in pregnancy | RHL ». <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/antenatal-care/who-recommendation-tuberculosis-testing-pregnancy>.
- [287] C.-W. Wu *et al.*, « Risk of incident active tuberculosis disease in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based study », *BMC Pulm. Med.*, vol. 17, n° 1, déc. 2017.
- [288] W.-H. Hsu *et al.*, « Acid suppressive agents and risk of Mycobacterium Tuberculosis: case-control study », *BMC Gastroenterol.*, vol. 14, n° 1, déc. 2014.
- [289] K.-C. Cheng, K.-F. Liao, C.-L. Lin, et S.-W. Lai, « Correlation of Proton Pump Inhibitors with Pulmonary Tuberculosis: A Case-Control Study in Taiwan », *Front. Pharmacol.*, vol. 8, juill. 2017.
- [290] S. Wongrakpanich, A. Wongrakpanich, K. Melhado, et J. Rangaswami, « A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly », *Aging Dis.*, vol. 9, n° 1, p. 143-150, févr. 2018.
- [291] I. Ghlichloo et V. Gerriets, « Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [292] O. Førre, J. Thoen, et J. B. Natvig, « Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the immune network », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 13, n° 1 Suppl 1, p. 130-133, août 1983.
- [293] H. B. Kaplan, H. S. Edelson, H. M. Korchak, W. P. Given, S. Abramson, et G. Weissmann, « Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 33, n° 3, p. 371-378, févr. 1984.
- [294] K. Tanaka, H. Tanaka, Y. Kanemoto, et I. Tsuboi, « The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on immune functions of human peripheral blood mononuclear cells », *Immunopharmacology*, vol. 40, n° 3, p. 209-217, nov. 1998.
- [295] V. M. Kroesen *et al.*, « Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs As Host-Directed Therapy for Tuberculosis: A Systematic Review », *Front. Immunol.*, vol. 8, juin 2017.

- [296] T. C. Martinsen, K. Bergh, et H. L. Waldum, « Gastric juice: a barrier against infectious diseases », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 96, n° 2, p. 94-102, févr. 2005.
- [297] A. Minalyan, L. Gabrielyan, D. Scott, J. Jacobs, et J. R. Pisegna, « The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors », *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 19, n° 8, p. 42, août 2017.
- [298] J. J. Heidelbaugh, « Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications », *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 4, n° 3, p. 125-133, juin 2013.
- [299] M. Jaynes et A. B. Kumar, « The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review », *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 10, p. 2042098618809927, 2019.
- [300] W.-C. Fan *et al.*, « Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 20, n° 2, p. 265-270, févr. 2016.
- [301] A. L. Lee et R. S. Goldstein, « Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks », *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 10, p. 1935-1949, sept. 2015.
- [302] A. D. Thomas *et al.*, « Gastroesophageal reflux-associated aspiration alters the immune response in asthma », *Surg. Endosc.*, vol. 24, n° 5, p. 1066-1074, mai 2010.
- [303] K. Gnanapandithan, J. H. Popkin, R. Devadoss, et K. Martin, « Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: A long term relationship », *Respir. Med. Case Rep.*, vol. 17, p. 40-43, janv. 2016.
- [304] Y.-H. Peng et C.-H. Su, « Increased Risk of Pulmonary Tuberculosis in Patients With *Helicobacter pylori* Infection: A Population-Based Cohort Study in a Tuberculosis-Endemic Area », *Respir. Care*, vol. 63, n° Suppl 10, oct. 2018. Disponible sur: http://rc.rcjournal.com/content/63/Suppl_10/3005805.
- [305] A. Roussos, N. Philippou, et K. I. Gourgoulianis, « *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review », *World J. Gastroenterol.*, vol. 9, n° 1, p. 5-8, janv. 2003.
- [306] L. Kozakiewicz, J. Phuah, J. Flynn, et J. Chan, « The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 783, p. 225-250, 2013.
- [307] A. Tiron et C. Vasilescu, « [Role of the spleen in immunity. Immunologic consequences of splenectomy] », *Chir. Buchar. Rom. 1990*, vol. 103, n° 3, p. 255-263, juin 2008.
- [308] S. M. Lewis, A. Williams, et S. C. Eisenbarth, « Structure and function of the immune system in the spleen », *Sci. Immunol.*, vol. 4, n° 33, 01 2019.
- [309] A. R. Brown, « Immunological functions of splenic B-lymphocytes », *Crit. Rev. Immunol.*, vol. 11, n° 6, p. 395-417, 1992.
- [310] H. Borges da Silva, R. Fonseca, R. M. Pereira, A. D. A. Cassado, J. M. Álvarez, et M. R. D'Império Lima, « Splenic Macrophage Subsets and Their Function during Blood-Borne Infections », *Front. Immunol.*, vol. 6, p. 480, 2015.

- [311] V. Bronte et M. J. Pittet, « The spleen in local and systemic regulation of immunity », *Immunity*, vol. 39, n° 5, p. 806-818, nov. 2013.
- [312] M. Eibl, « Immunological consequences of splenectomy », *Prog. Pediatr. Surg.*, vol. 18, p. 139-145, 1985.
- [313] S.-W. Lai, I.-K. Wang, C.-L. Lin, H.-J. Chen, et K.-F. Liao, « Splenectomy correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis: a case-control study in Taiwan », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 20, n° 8, p. 764-767, août 2014.
- [314] M. J. H. Girard-Madoux *et al.*, « The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? », *Semin. Immunol.*, vol. 36, p. 31-44, 2018.
- [315] S.-W. Lai, C.-L. Lin, K.-F. Liao, et S.-M. Tsai, « Increased risk of pulmonary tuberculosis among patients with appendectomy in Taiwan », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 33, n° 9, p. 1573-1577, sept. 2014.
- [316] M. A. Huaman, D. Henson, E. Ticona, T. R. Sterling, et B. A. Garvy, « Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics », *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines*, vol. 1, oct. 2015.
- [317] R. Duarte *et al.*, « Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV) », *Pulmonology*, vol. 24, n° 2, p. 115-119, avr. 2018.
- [318] D. Boccia *et al.*, « The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in Zambia: a case-control study », *PloS One*, vol. 6, n° 6, p. e20824, 2011.
- [319] G. B. Ploubidis *et al.*, « Social determinants of tuberculosis in Europe: a prospective ecological study », *Eur. Respir. J.*, vol. 40, n° 4, p. 925-930, oct. 2012.
- [320] M. Shaw, « Housing and public health », *Annu. Rev. Public Health*, vol. 25, p. 397-418, 2004.
- [321] J. I. Hawker, S. S. Bakhshi, S. Ali, et C. P. Farrington, « Ecological analysis of ethnic differences in relation between tuberculosis and poverty », *BMJ*, vol. 319, n° 7216, p. 1031-1034, oct. 1999.
- [322] S. K. Singh, G. C. Kashyap, et P. Puri, « Potential effect of household environment on prevalence of tuberculosis in India: evidence from the recent round of a cross-sectional survey », *BMC Pulm. Med.*, vol. 18, mai 2018.
- [323] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine *et al.*, *Microbiomes of the Built Environment: A Research Agenda for Indoor Microbiology, Human Health, and Buildings*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2017.
- [324] R. Ghodbane, F. M. Medie, H. Lepidi, C. Nappez, et M. Drancourt, « Long-term survival of tuberculosis complex mycobacteria in soil », *Microbiol. Read. Engl.*, vol. 160, n° Pt 3, p. 496-501, mars 2014.
- [325] A. A. Velayati *et al.*, « Identification and genotyping of Mycobacterium tuberculosis isolated from water and soil samples of a metropolitan city », *Chest*, vol. 147, n° 4, p. 1094-1102, avr. 2015.

- [326] C.-T. Low, P.-C. Lai, W.-S. C. Tse, C.-K. Tsui, H. Lee, et P.-K. Hui, « Exploring tuberculosis by types of housing development », *Soc. Sci. Med.* 1982, vol. 87, p. 77-83, juin 2013.
- [327] D. M. Pelissari et F. A. Diaz-Quijano, « Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil », *PloS One*, vol. 12, n° 4, p. e0176116, 2017.
- [328] N. E. Waziri *et al.*, « Factors associated with tuberculosis among patients attending a treatment centre in Zaria, North-west Nigeria, 2010 », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, n° Suppl 1, juill. 2014.
- [329] F. A. Khan *et al.*, « Housing and tuberculosis in an Inuit village in northern Quebec: a case-control study », *CMAJ Open*, vol. 4, n° 3, p. E496-E506, sept. 2016.
- [330] « Definition - Dwelling occupancy index | Insee ». <https://www.insee.fr/en/metadonnees/definition/c1236>
- [331] S. C. Gouvernement du Canada, « Taille convenable du logement du ménage privé », juill. 10, 2013. https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p3Var_f.pl?Function=DEC&Id=100731
- [332] P. Poulin, J.-M. Leclerc, P. Chevalier, M.-H. Bourgault, Institut national de santé publique du Québec, et Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, *Mesures de contrôle environnementales visant à prévenir la transmission de Mycobacterium tuberculosis en milieu intérieur au Nunavik: revue de littérature scientifique et technique*. Montréal: Institut national de santé publique du Québec, 2015.
- [333] W. J. Connors, S. A. Hussen, D. P. Holland, O. Mohamed, K. L. Andes, et N. D. Goswami, « Homeless shelter context and tuberculosis illness experiences during a large outbreak in Atlanta, Georgia », *Public Health Action*, vol. 7, n° 3, p. 224-230, sept. 2017.
- [334] A. Story, S. Murad, W. Roberts, M. Verheyen, A. C. Hayward, et London Tuberculosis Nurses Network, « Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison », *Thorax*, vol. 62, n° 8, p. 667-671, août 2007.
- [335] S. Bamrah, R. S. Yelk Woodruff, K. Powell, S. Ghosh, J. S. Kammerer, et M. B. Haddad, « Tuberculosis among the homeless, United States, 1994–2010 », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 17, n° 11, p. 1414-1419, nov. 2013.
- [336] C. Dolla *et al.*, « Tuberculosis among the homeless in Chennai city, South India », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 111, n° 10, p. 479-481, 01 2017.
- [337] J. Tan de Bibiana *et al.*, « Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study », *BMC Public Health*, vol. 11, p. 833, oct. 2011.
- [338] S. J. Capistrano, D. van Reyk, H. Chen, et B. G. Oliver, « Evidence of Biomass Smoke Exposure as a Causative Factor for the Development of COPD », *Toxics*, vol. 5, n° 4, déc. 2017.
- [339] M. A. Faizan et R. Thakur, « Association Between Solid Cooking Fuels and Respiratory Disease Across Socio-Demographic Groups in India », *J. Health Pollut.*, vol. 9, n° 23, p. 190911, sept. 2019.

- [340] H.-H. Lin, C.-W. Suk, H.-L. Lo, R.-Y. Huang, D. A. Enarson, et C.-Y. Chiang, « Indoor air pollution from solid fuel and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 18, n° 5, p. 613-621, mai 2014.
- [341] U. Rabbani, A. Sahito, A. A. Nafees, A. Kazi, et Z. Fatmi, « Pulmonary Tuberculosis Is Associated With Biomass Fuel Use Among Rural Women in Pakistan: An Age- and Residence-Matched Case-Control Study », *Asia. Pac. J. Public Health*, vol. 29, n° 3, p. 211-218, avr. 2017.
- [342] X. Kan, C.-Y. Chiang, D. A. Enarson, W. Chen, J. Yang, et G. Chen, « Indoor solid fuel use and tuberculosis in China: a matched case-control study », *BMC Public Health*, vol. 11, p. 498, juin 2011.
- [343] E. M. Woldesemayat, D. G. Datiko, et B. Lindtjørn, « Use of biomass fuel in households is not a risk factor for pulmonary tuberculosis in South Ethiopia », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 18, n° 1, p. 67-72, janv. 2014.
- [344] C. Sumpter et D. Chandramohan, « Systematic review and meta-analysis of the associations between indoor air pollution and tuberculosis », *Trop. Med. Int. Health TM IH*, vol. 18, n° 1, p. 101-108, janv. 2013.
- [345] O. P. Kurmi, C. S. Sadhra, J. G. Ayres, et S. S. Sadhra, « Tuberculosis risk from exposure to solid fuel smoke: a systematic review and meta-analysis », *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 68, n° 12, p. 1112-1118, déc. 2014.
- [346] S. K. Jindal, « Relationship of household air pollution from solid fuel combustion with tuberculosis? », *Indian J. Med. Res.*, vol. 140, n° 2, p. 167-170, août 2014.
- [347] C. T. Migliaccio, E. Kobos, Q. O. King, V. Porter, F. Jessop, et T. Ward, « Adverse effects of wood smoke PM2.5 exposure on macrophage functions », *Inhal. Toxicol.*, vol. 25, n° 2, p. 67-76, févr. 2013.
- [348] A. Sahito, A. A. Nafees, U. Rabbani, A. Kazi, et Z. Fatmi, « Biomass fuel use is a risk for pulmonary tuberculosis: Case control study », *Eur. Respir. J.*, vol. 46, n° suppl 59, sept. 2015.
- [349] M. C. García-Sancho *et al.*, « Indoor pollution as an occupational risk factor for tuberculosis among women: a population-based, gender oriented, case-control study in Southern Mexico », *Rev. Investig. Clin. Organo Hosp. Enfermedades Nutr.*, vol. 61, n° 5, p. 392-398, oct. 2009.
- [350] S. Hwang *et al.*, « Impact of outdoor air pollution on the incidence of tuberculosis in the Seoul metropolitan area, South Korea », *Korean J. Intern. Med.*, vol. 29, n° 2, p. 183-190, mars 2014.
- [351] T.-C. Lai *et al.*, « Ambient air pollution and risk of tuberculosis: a cohort study », *Occup. Environ. Med.*, vol. 73, n° 1, p. 56-61, janv. 2016.
- [352] G. S. Smith, V. J. Schoenbach, D. B. Richardson, et M. D. Gammon, « Particulate air pollution and susceptibility to the development of pulmonary tuberculosis disease in North Carolina: an ecological study », *Int. J. Environ. Health Res.*, vol. 24, n° 2, p. 103-112, avr. 2014.

- [353] G. S. Smith *et al.*, « Air Pollution and Pulmonary Tuberculosis: A Nested Case-Control Study among Members of a Northern California Health Plan », *Environ. Health Perspect.*, vol. 124, n° 6, p. 761-768, 2016.
- [354] C. Y. Zhang et A. Zhang, « Climate and air pollution alter incidence of tuberculosis in Beijing, China », *Ann. Epidemiol.*, vol. 37, p. 71-76, sept. 2019.
- [355] R. N. Bauer, D. Diaz-Sanchez, et I. Jaspers, « Effects of air pollutants on innate immunity: The role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, n° 1, p. 14-26, janv. 2012.
- [356] B. Winans, M. C. Humble, et B. P. Lawrence, « Environmental toxicants and the developing immune system: a missing link in the global battle against infectious disease? », *Reprod. Toxicol. Elmsford N*, vol. 31, n° 3, p. 327-336, avr. 2011.
- [357] S. Imtiaz, K. D. Shield, M. Roerecke, A. V. Samokhvalov, K. Lönnroth, et J. Rehm, « Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° 1, 2017.
- [358] D. R. Silva *et al.*, « Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs », *J. Bras. Pneumol.*, vol. 44, n° 2, p. 145-152, 2018.
- [359] K. Lönnroth, B. G. Williams, S. Stadlin, E. Jaramillo, et C. Dye, « Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review », *BMC Public Health*, vol. 8, p. 289, août 2008.
- [360] « L'alcool, les boissons alcoolisées c'est quoi ? Que représente un verre d'alcool ? - alcoolinfoservice - Alcool Info Service », *NomSite*. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool>
- [361] « Alcohol Units a brief guide.pdf ». Disponible sur: <https://lx.iriss.org.uk/sites/default/files/resources/Alcohol%20Units%20a%20brief%20guide.pdf>.
- [362] R. Seabrook, « What is a unit? », *BMJ*, vol. 335, n° 7628, p. 1008, nov. 2007.
- [363] E. Simou, J. Britton, et J. Leonardi-Bee, « Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, n° 11, p. 1277-1285, 01 2018.
- [364] A. Z. Soh, C. B. E. Chee, Y.-T. Wang, J.-M. Yuan, et W.-P. Koh, « Alcohol drinking and cigarette smoking in relation to risk of active tuberculosis: prospective cohort study », *BMJ Open Respir. Res.*, vol. 4, n° 1, oct. 2017.
- [365] R. N. van Zyl Smit *et al.*, « Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD », *Eur. Respir. J.*, vol. 35, n° 1, p. 27-33, janv. 2010.
- [366] C. Y. Chiang, K. Slama, et D. A. Enarson, « Associations between tobacco and tuberculosis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 11, n° 3, p. 258-262, mars 2007.
- [367] L. Jayes *et al.*, « SmokeHaz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health », *Chest*, vol. 150, n° 1, p. 164-179, juill. 2016.

- [368] M. N. Bates, A. Khalakdina, M. Pai, L. Chang, F. Lessa, et K. R. Smith, « Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, n° 4, p. 335-342, févr. 2007.
- [369] D. J. Horne *et al.*, « Association between smoking and latent tuberculosis in the U.S. population: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey », *PloS One*, vol. 7, n° 11, p. e49050, 2012.
- [370] H.-H. Lin, M. Ezzati, et M. Murray, « Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *PLoS Med.*, vol. 4, n° 1, p. e20, janv. 2007.
- [371] M. Sopori, « Effects of cigarette smoke on the immune system », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 2, n° 5, p. 372-377, 2002.
- [372] K. Slama *et al.*, « Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 11, n° 10, p. 1049-1061, oct. 2007.
- [373] Netgen, « Tuberculose et tabagisme : quand deux épidémies convergent », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-181/Tuberculose-et-tabagisme-quand-deux-epidemies-convergent>
- [374] J.-P. Zellweger, A. Cattamanchi, et G. Sotgiu, « Tobacco and tuberculosis: could we improve tuberculosis outcomes by helping patients to stop smoking? », *Eur. Respir. J.*, vol. 45, n° 3, p. 583-585, mars 2015.
- [375] S. H. Jee, J. E. Golub, J. Jo, I. S. Park, H. Ohrr, et J. M. Samet, « Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean men and women », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 170, n° 12, p. 1478-1485, déc. 2009.
- [376] E. Padrão, O. Oliveira, Ó. Felgueiras, A. R. Gaio, et R. Duarte, « Tuberculosis and tobacco: is there any epidemiological association? », *Eur. Respir. J.*, vol. 51, n° 1, 2018.
- [377] J. Alcaide *et al.*, « Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study », *Tuber. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 77, n° 2, p. 112-116, avr. 1996.
- [378] N. Ariyothai, A. Podhipak, P. Akarasewi, S. Tornee, S. Smithtikarn, et P. Thongprathum, « Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults », *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol. 35, n° 1, p. 219-227, mars 2004.
- [379] P. NDISHIMYE *et al.*, « A case control study of risk factors associated with pulmonary tuberculosis in romania: experience at a clinical hospital of pneumology », *Clujul Med.*, vol. 90, n° 1, p. 54-59, 2017.
- [380] C. C. Leung *et al.*, « Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 170, n° 9, p. 1027-1033, nov. 2004.

- [381] J. Patra, P. Jha, J. Rehm, et W. Suraweera, « Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries », *PLoS One*, vol. 9, n° 5, p. e96433, 2014.
- [382] K.-J. Bai, J.-J. Lee, S.-T. Chien, C.-W. Suk, et C.-Y. Chiang, « The Influence of Smoking on Pulmonary Tuberculosis in Diabetic and Non-Diabetic Patients », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 6, juin 2016.
- [383] « WHO | WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025 - Second edition », *WHO*. <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/trends-tobacco-smoking-second-edition/en/>
- [384] J. Patra *et al.*, « Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: a systematic review and meta-analysis of 18 observational studies », *PLoS Med.*, vol. 12, n° 6, p. e1001835; discussion e1001835, juin 2015.
- [385] O. F. Dogar, N. Pillai, N. Safdar, S. K. Shah, R. Zahid, et K. Siddiqi, « Second-hand smoke and the risk of tuberculosis: a systematic review and a meta-analysis », *Epidemiol. Infect.*, vol. 143, n° 15, p. 3158-3172, nov. 2015.
- [386] H. M. Aslam, S. Saleem, S. German, et W. A. Qureshi, « Harmful effects of shisha: literature review », *Int. Arch. Med.*, vol. 7, p. 16, avr. 2014.
- [387] M. Kadhum, A. Sweidan, A. E. Jaffery, A. Al-Saadi, et B. Madden, « A review of the health effects of smoking shisha », *Clin. Med.*, vol. 15, n° 3, p. 263-266, juin 2015.
- [388] E. A. Akl, S. Gaddam, S. K. Gunukula, R. Honeine, P. A. Jaoude, et J. Irani, « The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 39, n° 3, p. 834-857, juin 2010.
- [389] S. Yadav et G. Rawal, « Waterpipe Tobacco Smoking: A Mini-review », *J. Transl. Intern. Med.*, vol. 6, n° 4, p. 173-175, déc. 2018.
- [390] « WHO | Advisory note: waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions for regulators - 2nd edition », *WHO*. http://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/waterpipesecondedition/en/
- [391] J.-P. Millet *et al.*, « Factors that influence current tuberculosis epidemiology », *Eur. Spine J.*, vol. 22, n° Suppl 4, p. 539-548, juin 2013.
- [392] R. G. Deiss, T. C. Rodwell, et R. S. Garfein, « Tuberculosis and illicit drug use: review and update », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 48, n° 1, p. 72-82, janv. 2009.
- [393] G. Lafaye, L. Karila, L. Blecha, et A. Benyamina, « Cannabis, cannabinoids, and health », *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 19, n° 3, p. 309-316, sept. 2017.
- [394] K. C. M. Verhoecx *et al.*, « Unheated Cannabis sativa extracts and its major compound THC-acid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 6, n° 4, p. 656-665, avr. 2006.

- [395] T. W. Klein, B. Lane, C. A. Newton, et H. Friedman, « The cannabinoid system and cytokine network », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N.*, vol. 225, n° 1, p. 1-8, oct. 2000.
- [396] S. A. Rieder, A. Chauhan, U. Singh, M. Nagarkatti, et P. Nagarkatti, « Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression », *Immunobiology*, vol. 215, n° 8, p. 598-605, août 2010.
- [397] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, et Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2017.
- [398] C. E. French *et al.*, « Cannabis use and the risk of tuberculosis: a systematic review », *BMC Public Health*, vol. 19, juill. 2019.
- [399] F. Getnet, M. Demissie, N. Assefa, B. Mengistie, et A. Worku, « Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis », *BMC Pulm. Med.*, vol. 17, déc. 2017.
- [400] C. T. Sreeramareddy, K. V. Panduru, J. Menten, et J. Van den Ende, « Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature », *BMC Infect. Dis.*, vol. 9, p. 91, juin 2009.
- [401] S. Bello *et al.*, « Empirical evidence of delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis: systematic review and meta-regression analysis », *BMC Public Health*, vol. 19, juin 2019.
- [402] P. Tattevin *et al.*, « Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 16, n° 4, p. 510-515, avr. 2012.
- [403] J. W. Millar et N. W. Horne, « Tuberculosis in immunosuppressed patients », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8127, p. 1176-1178, juin 1979.
- [404] World Health Organization, Éd., *Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national TB control programmes*. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [405] I. Abubakar *et al.*, « Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis », *Health Technol. Assess. Winch. Engl.*, vol. 17, n° 37, p. 1-372, v-vi, sept. 2013.
- [406] P. Mangtani *et al.*, « Observational study to estimate the changes in the effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK », *Health Technol. Assess. Winch. Engl.*, vol. 21, n° 39, p. 1-54, 2017.
- [407] P. Mangtani *et al.*, « Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 58, n° 4, p. 470-480, févr. 2014.

- [408] H. Grindulis, M. I. Baynham, P. H. Scott, R. A. Thompson, et B. A. Wharton, « Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth », *Arch. Dis. Child.*, vol. 59, n° 7, p. 614-619, juill. 1984.
- [409] S. S. Dhanawade, S. G. Kumbhar, A. D. Gore, et V. N. Patil, « Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study », *J. Fam. Med. Prim. Care*, vol. 4, n° 3, p. 384-387, 2015.
- [410] H. Fjällbrant, M. Ridell, et L. O. Larsson, « BCG scar and tuberculin reactivity in children and adults », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 40, n° 5, p. 387-392, 2008.
- [411] M. L. Barreto, S. M. Pereira, et A. A. Ferreira, « BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination », *J. Pediatr. (Rio J.)*, vol. 82, n° 3 Suppl, p. S45-54, juill. 2006.
- [412] S. H. Rani, V. Vijayalakshmi, K. Sunil, K. A. Lakshmi, L. G. Suman, et K. J. Murthy, « Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination », *Indian Pediatr.*, vol. 35, n° 2, p. 123-127, févr. 1998.
- [413] C. M. Stein *et al.*, « Genomics of human pulmonary tuberculosis: from genes to pathways », *Curr. Genet. Med. Rep.*, vol. 5, n° 4, p. 149-166, déc. 2017.
- [414] M. Harishankar, P. Selvaraj, et R. Bethunaickan, « Influence of Genetic Polymorphism Towards Pulmonary Tuberculosis Susceptibility », *Front. Med.*, vol. 5, août 2018.
- [415] J. Bustamante, S. Boisson-Dupuis, L. Abel, et J.-L. Casanova, « Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity », *Semin. Immunol.*, vol. 26, n° 6, p. 454-470, déc. 2014.
- [416] J. El Baghdadi *et al.*, « Génétique humaine de la tuberculose », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 61, n° 1, p. 11-16, janv. 2013.
- [417] Y. Benbetka et R. Amrane, « Prédisposition génétique et tuberculose pulmonaire à propos de 250 cas », Thesis, 2016.
- [418] J. A. Serpa, L. D. Teeter, J. M. Musser, et E. A. Graviss, « Tuberculosis Disparity between US-born Blacks and Whites, Houston, Texas, USA1 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 15, n° 6, p. 899-904, juin 2009.
- [419] A. Khan *et al.*, « Changes in Tuberculosis Disparities at a Time of Decreasing Tuberculosis Incidence in the United States, 1994-2016 », *Am. J. Public Health*, vol. 108, n° S4, p. S321-S326, 2018.
- [420] P. V. de S. Viana, M. J. F. Gonçalves, et P. C. Basta, « Ethnic and Racial Inequalities in Notified Cases of Tuberculosis in Brazil », *PLoS One*, vol. 11, n° 5, p. e0154658, 2016.
- [421] G. A. Noppert, M. L. Wilson, P. Clarke, W. Ye, P. Davidson, et Z. Yang, « Race and nativity are major determinants of tuberculosis in the U.S.: evidence of health disparities in tuberculosis incidence in Michigan, 2004–2012 », *BMC Public Health*, vol. 17, juin 2017.
- [422] J.-J. Yim et P. Selvaraj, « Genetic susceptibility in tuberculosis », *Respirol. Carlton Vic*, vol. 15, n° 2, p. 241-256, févr. 2010.

- [423] « Présentation de la wilaya ». <http://monographies.caci.dz/index.php?id=374>
- [424] M. S. Setia, « Methodology Series Module 2: Case-control Studies », *Indian J. Dermatol.*, vol. 61, n° 2, p. 146-151, avr. 2016.
- [425] « WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project », *WHO*. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
- [426] « Body mass index - BMI », avr. 10, 2020. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- [427] P. Kulkarni, Nagendra, N. C. Ashok, D. S. Kumar, H. Siddalingappa, et B. Madhu, « World Health Organization-Body Mass Index for Age Criteria as a Tool for Prediction of Childhood and Adolescent Morbidity: A Novel Approach in Southern Karnataka, India », *Int. J. Prev. Med.*, vol. 5, n° 6, p. 695-702, juin 2014.
- [428] European Centre for Disease Prevention and Control (Solna) et P. Svetina, *Social determinants and risk factors in tuberculosis surveillance in the EU/EEA ECDC technical report*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
- [429] « Annexe 4 - Sante.dz ». Disponible sur: www.sante.dz › Dossiers › direction-prevention › tuber-annexe4.
- [430] O. mondiale de la Santé, *Infection tuberculeuse latente : lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique*. Organisation mondiale de la Santé, 2018.
- [431] « hcspr20131025_enquetecastuberculoserecoprat.pdf ». Disponible sur: http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/08/hcspr20131025_enquetecastuberculoserecoprat.pdf.
- [432] « WHO | The World Health Report 2006 - working together for health », *WHO*. <https://www.who.int/whr/2006/en/>
- [433] « Algérie - Décret exécutif n° 15-59 du 8 février 2015 fixant les éléments constitutifs du salaire national minimum garanti. » http://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p_lang=fr&p_isn=98554
- [434] E. Masson, « Épidémiologie du diabète », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1077938/figures/epidemiologie-du-diabete>.
- [435] « ref_aps_dt2_vf.pdf ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_dt2_vf.pdf.
- [436] A. A. Razmaria, « Chronic Kidney Disease », *JAMA*, vol. 315, n° 20, p. 2248-2248, mai 2016.
- [437] « guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf.
- [438] « strategie_maladie_renale_chronique.pdf ». Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_maladie_renale_chronique.pdf.

- [439] F. Serrano, E. Vidal-Petiot, et M. Flamant, « Evaluer la fonction rénale », *Rev. Prat. Serv. Physiol. Explor. Fonct. Hôp. Bichat APHP*, vol. 75018, 2015.
- [440] « GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf ». Disponible sur: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
- [441] « GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf ». Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
- [442] P. Spagnolo, J.-F. Cordier, et V. Cottin, « Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung », *Eur. Respir. J.*, vol. 47, n° 5, p. 1535-1558, mai 2016.
- [443] A. Gautier, A. Zalar, et P. Ducrotté, « Reflux gastroœsophagien », *Datatraitestmtm-53023*, juill. 2015. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/989093>.
- [444] B. Raccah-Tebeka, G. Plu-Bureau, et S. Christin-Maitre, *Guide pratique de la contraception*. 2017.
- [445] « WHO | Chapter 4 », *WHO*. <https://www.who.int/whr/2005/chapter4/en/index1.html>.
- [446] D. Telles-Correia, S. Saraiva, et J. Gonçalves, « Mental Disorder—The Need for an Accurate Definition », *Front. Psychiatry*, vol. 9, mars 2018.
- [447] D. A. Regier, E. A. Kuhl, et D. J. Kupfer, « The DSM-5: Classification and criteria changes », *World Psychiatry*, vol. 12, n° 2, p. 92-98, juin 2013.
- [448] « Troubles mentaux ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
- [449] « Rapport du groupe de travail DGS TABAGISME PASSIF présidé par le Pr Bertrand Dautzenberg ». Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/014000432.pdf>.
- [450] « La Convention-Cadre de l’OMS pour la Lutte Anti-Tabac, Recueil des indicateurs (1ère édition) Janvier 2015 ». Disponible sur: https://www.who.int/fctc/reporting/who_fctc_indicator_compendium_1st_edition_fr.pdf.
- [451] « Quand peut ont considérer qu’on n’est plus fumeur ? / 04_Questions mises en ligne / Vos questions / Nos reponses / Accueil - tabac-info-service.fr ». https://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/04_Questions-mises-en-ligne/Quand-peut-ont-considerer-qu-on-n-est-plus-fumeur.
- [452] « Cespharm - Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d’alcool - brochure ». <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Guide-pratique-pour-faire-le-point-sur-votre-consommation-d-alcool-brochure>.
- [453] J. Francisco, O. Oliveira, Ó. Felgueiras, A. R. Gaio, et R. Duarte, « How much is too much alcohol in tuberculosis? », *Eur. Respir. J.*, vol. 49, n° 1, janv. 2017.
- [454] A. Jithoo, « Risk factors for tuberculosis in a low-income urban area of Cape Town, South Africa, with particular reference to the role of cannabis smoking », 2007.

- [455] L. Manchikanti, B. Fellows, H. Ailinani, et V. Pampati, « Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective », *Pain Physician*, vol. 13, n° 5, p. 401-435, oct. 2010.
- [456] « Anti-TNF alpha ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>.
- [457] « HAS-COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, juin 2018, adalimumab ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16820_HUMIRA_EIT_uveiteEnfant_Avis2_CT16820.pdf.
- [458] « Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention - EM|consulte ». <https://www.em-consulte.com/rmr/article/197341>.
- [459] « OpenEpi - Sample Size for Unmatched Case-Control Studies ». <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>.
- [460] A. Jurcev-Savicevic *et al.*, « Risk factors for pulmonary tuberculosis in Croatia: a matched case-control study », *BMC Public Health*, vol. 13, p. 991, oct. 2013.
- [461] R. Coker *et al.*, « Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study », *BMJ*, vol. 332, n° 7533, p. 85-87, janv. 2006.
- [462] S. Canova, D. L. Cortinovis, et F. Ambrogi, « How to describe univariate data », *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, n° 6, p. 1741-1743, juin 2017.
- [463] N. Mengual-Macénlle, P. J. Marcos, R. Golpe, et D. González-Rivas, « Multivariate analysis in thoracic research », *J. Thorac. Dis.*, vol. 7, n° 3, p. E2-6, mars 2015.
- [464] « Guide pratique de mise en oeuvre du nouveau calendrier national de vaccination ». Disponible sur: http://www.cnpm.org.dz/images/Guide_Pratique_de_Mise_en_Oeuvre_du_Nouveau_Calendarier_Natio_r_Natio.pdf.
- [465] M. R. Reichler *et al.*, « Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis », *J. Infect. Dis.*, vol. 218, n° 6, p. 1000-1008, août 2018.
- [466] M. Shamaei, S. Esmaeili, M. Marjani, et P. Tabarsi, « Implementing Tuberculosis Close-contact Investigation in a Tertiary Hospital in Iran », *Int. J. Prev. Med.*, vol. 9, p. 48, 2018.
- [467] E. Vynnycky et P. E. Fine, « The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection », *Epidemiol. Infect.*, vol. 119, n° 2, p. 183-201, oct. 1997.
- [468] W. A. Cronin *et al.*, « Statewide Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis Transmission in a Moderate- to Low-Incidence State: Are Contact Investigations Enough? », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 8, n° 11, p. 1271-1279, nov. 2002.
- [469] G. de Vries, R. A. H. van Hest, et J. H. Richardus, « Impact of mobile radiographic screening on tuberculosis among drug users and homeless persons », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 176, n° 2, p. 201-207, juill. 2007.

- [470] M. A. Behr, P. C. Hopewell, E. A. Paz, L. M. Kawamura, G. F. Schechter, et P. M. Small, « Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of Mycobacterium tuberculosis », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 158, n° 2, p. 465-469, août 1998.
- [471] S. Verver *et al.*, « Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 363, n° 9404, p. 212-214, janv. 2004.
- [472] B. Mathema *et al.*, « Drivers of Tuberculosis Transmission », *J. Infect. Dis.*, vol. 216, n° suppl_6, p. S644-S653, 03 2017.
- [473] M. A. Mendes, R. Gaio, R. Reis, et R. Duarte, « Contact screening in tuberculosis: can we identify those with higher risk? », *Eur. Respir. J.*, vol. 41, n° 3, p. 758-760, mars 2013.
- [474] M. Tekkel, M. Rahu, H. M. Loit, et A. Baburin, « Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 6, n° 10, p. 887-894, oct. 2002.
- [475] K. Tocque, M. A. Bellis, N. J. Beeching, Q. Syed, T. Remington, et P. D. Davies, « A case-control study of lifestyle risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, North-West England », *Eur. Respir. J.*, vol. 18, n° 6, p. 959-964, déc. 2001.
- [476] P. C. Hill, D. Jackson-Sillah, S. A. Donkor, J. Otu, R. A. Adegbola, et C. Lienhardt, « Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia », *BMC Public Health*, vol. 6, p. 156, juin 2006.
- [477] K.-C. Cheng, K.-F. Liao, C.-L. Lin, C.-S. Liu, et S.-W. Lai, « Chronic kidney disease correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis before initiating renal replacement therapy », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 39, sept. 2018.
- [478] B. M. Pinto *et al.*, « Immunosuppressant Drugs and Tuberculosis: Patient's Features in a University Hospital », in *C58. TUBERCULOSIS INFECTION AND DISEASE*, 307 vol., American Thoracic Society, 2016, p. A5524-A5524.
- [479] H. J. Song, H. Park, S. Park, et J.-W. Kwon, « The association between proton pump inhibitor use and the risk of tuberculosis: A case-control study », *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 28, n° 6, p. 830-839, 2019.
- [480] L. Pealing, K. Wing, R. Mathur, D. Prieto-Merino, L. Smeeth, et D. A. J. Moore, « Risk of tuberculosis in patients with diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink », *BMC Med.*, vol. 13, p. 135, juin 2015.
- [481] L. Scaringi *et al.*, « Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole », *Scand. J. Immunol.*, vol. 44, n° 3, p. 204-214, sept. 1996.
- [482] C. C. Dobler, J. R. Flack, et G. B. Marks, « Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study », *BMJ Open*, vol. 2, n° 1, p. e000666, 2012.
- [483] B. I. Restrepo, « Diabetes and tuberculosis », *Microbiol. Spectr.*, vol. 4, n° 6, déc. 2016.
- [484] A. B. Swai, D. G. McLarty, et F. Mugusi, « Tuberculosis in diabetic patients in Tanzania », *Trop. Doct.*, vol. 20, n° 4, p. 147-150, oct. 1990.

- [485] P. Olmos *et al.*, « [Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital] », *Rev. Med. Chil.*, vol. 117, n° 9, p. 979-983, sept. 1989.
- [486] India Tuberculosis-Diabetes Study Group, « Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India », *Trop. Med. Int. Health TM IH*, vol. 18, n° 5, p. 636-645, mai 2013.
- [487] W. Rajapakshe *et al.*, « Screening patients with tuberculosis for diabetes mellitus in Ampara, Sri Lanka », *Public Health Action*, vol. 5, n° 2, p. 150-152, juin 2015.
- [488] L. Li *et al.*, « Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in China », *Trop. Med. Int. Health TM IH*, vol. 17, n° 10, p. 1294-1301, oct. 2012.
- [489] M. Gadallah, W. Amin, M. Fawzy, A. Mokhtar, et A. Mohsen, « Screening for diabetes among tuberculosis patients: a nationwide population-based study in Egypt », *Afr. Health Sci.*, vol. 18, n° 4, p. 884-890, déc. 2018.
- [490] C. C. Leung *et al.*, « Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 167, n° 12, p. 1486-1494, juin 2008.
- [491] S. M. MacRury, C. G. Gemmell, K. R. Paterson, et A. C. MacCuish, « Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients », *J. Clin. Pathol.*, vol. 42, n° 11, p. 1143-1147, nov. 1989.
- [492] A. Lecube, G. Pachón, J. Petriz, C. Hernández, et R. Simó, « Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement », *PLoS One*, vol. 6, n° 8, p. e23366, 2011.
- [493] K. E. Dooley et R. E. Chaisson, « Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 9, n° 12, p. 737-746, déc. 2009.
- [494] S. J. Kim, S. Ye, Y. Ji Han, E. Ha, et E. M. Chun, « The association of body mass index with incidence of tuberculosis in Korea », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° suppl 61, sept. 2017.
- [495] C. Padmapriyadarsini, M. Shobana, M. Lakshmi, T. Beena, et S. Swaminathan, « Undernutrition & tuberculosis in India: Situation analysis & the way forward », *Indian J. Med. Res.*, vol. 144, n° 1, p. 11-20, juill. 2016.
- [496] A. Bhargava, « Undernutrition, nutritionally acquired immunodeficiency, and tuberculosis control », *BMJ*, vol. 355, p. i5407, oct. 2016.
- [497] J. P. Cegielski et D. N. McMurray, « The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 8, n° 3, p. 286-298, mars 2004.
- [498] J. Bhat, V. G. Rao, R. K. Sharma, M. Muniyandi, R. Yadav, et M. K. Bhondley, « Investigation of the risk factors for pulmonary tuberculosis: A case-control study among Saharia tribe in Gwalior district, Madhya Pradesh, India », *Indian J. Med. Res.*, vol. 146, n° 1, p. 97-104, juill. 2017.
- [499] J. P. Cegielski, L. Arab, et J. Cornoni-Huntley, « Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992 », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 176, n° 5, p. 409-422, sept. 2012.

- [500] O. Aibana *et al.*, « Nutritional Status and Tuberculosis Risk in Adult and Pediatric Household Contacts », *PLoS One*, vol. 11, n° 11, p. e0166333, 2016.
- [501] R. Pryke et B. Lopez, « Managing malnutrition in the community: we will all gain from finding and feeding the frail », *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 63, n° 610, p. 233-234, mai 2013.
- [502] M. Prince *et al.*, « No health without mental health », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, n° 9590, p. 859-877, sept. 2007.
- [503] K.-C. Cheng, K.-F. Liao, C.-L. Lin, et S.-W. Lai, « Increased Risk of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Depression: A Cohort Study in Taiwan », *Front. Psychiatry*, vol. 8, p. 235, 2017.
- [504] H.-C. Liu *et al.*, « Antipsychotic drugs and risk of newly diagnosed tuberculosis in schizophrenia », *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 72, n° 10, p. 789-800, oct. 2018.
- [505] A. C. Sweetland *et al.*, « Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 21, n° 8, p. 852-861, 01 2017.
- [506] G. Hou *et al.*, « Anxiety and depression in patients of pulmonary tuberculosis with and without endobronchial tuberculosis », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° suppl 61, sept. 2017.
- [507] « WHO | World Health Day 2017 Let's talk about depression and TB », *WHO*.
http://www.who.int/tb/features_archive/whd2017_TB/en/
- [508] N. C. C. for M. Health (UK), *COMMON MENTAL HEALTH DISORDERS*. British Psychological Society, 2011.
- [509] A. Risal, « Common mental disorders », *Kathmandu Univ. Med. J. KUMJ*, vol. 9, n° 35, p. 213-217, sept. 2011.
- [510] G. S. de Araújo, S. M. Pereira, D. N. dos Santos, J. M. Marinho, L. C. Rodrigues, et M. L. Barreto, « Common Mental Disorders Associated with Tuberculosis: A Matched Case-Control Study », *PLOS ONE*, vol. 9, n° 6, p. e99551, juin 2014.
- [511] J. Furin, H. Cox, et M. Pai, « Tuberculosis », *The Lancet*, vol. 393, n° 10181, p. 1642-1656, avr. 2019.
- [512] G. Przybylski, A. Dąbrowska, M. Pilaczyńska-Cemel, et D. Krawiecka, « Unemployment in TB Patients – Ten-Year Observation at Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz, Poland », *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 20, p. 2125-2131, nov. 2014.
- [513] O. Oxlade et M. Murray, « Tuberculosis and Poverty: Why Are the Poor at Greater Risk in India? », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 11, nov. 2012.
- [514] D. J. Carter *et al.*, « The impact of social protection and poverty elimination on global tuberculosis incidence: a statistical modelling analysis of Sustainable Development Goal 1 », *Lancet Glob. Health*, vol. 6, n° 5, p. e514-e522, 2018.
- [515] K. Ladefoged, T. Rendal, T. Skifte, M. Andersson, B. Søbørg, et A. Koch, « Risk factors for tuberculosis in Greenland: case-control study », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 44-49, janv. 2011.

- [516] A. C. de F. T. Machado, R. E. Steffen, O. Oxlade, D. Menzies, A. Kritski, et A. Trajman, « Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil », *J. Bras. Pneumol. Publicacao Of. Soc. Bras. Pneumol. E Tisiologia*, vol. 37, n° 4, p. 512-520, août 2011.
- [517] V. M. Beltran, K. M. Harrison, H. I. Hall, et H. D. Dean, « Collection of Social Determinant of Health Measures in U.S. National Surveillance Systems for HIV, Viral Hepatitis, STDs, and TB », *Public Health Rep.*, vol. 126, n° Suppl 3, p. 41-53, 2011.
- [518] R. F. Xavier *et al.*, « Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers », *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.*, vol. 86, n° 6, p. 479-485, 2013.
- [519] F. Qiu *et al.*, « Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? », *Oncotarget*, vol. 8, n° 1, p. 268-284, nov. 2016.
- [520] R. D. Berg *et al.*, « Lysosomal Disorders Drive Susceptibility to Tuberculosis by Compromising Macrophage Migration », *Cell*, vol. 165, n° 1, p. 139-152, mars 2016.
- [521] A. L. Carver *et al.*, « P282 A Prospective Study To Determine The Accuracy Of Self-reported Smoking Habits In Patients With Tuberculosis », *Thorax*, vol. 69, n° Suppl 2, p. A197-A197, déc. 2014.
- [522] E. Whitehouse, J. Lai, J. E. Golub, et J. E. Farley, « A systematic review of the effectiveness of smoking cessation interventions among patients with tuberculosis », *Public Health Action*, vol. 8, n° 2, p. 37-49, juin 2018.
- [523] S. E. Buskin, J. L. Gale, N. S. Weiss, et C. M. Nolan, « Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990 », *Am. J. Public Health*, vol. 84, n° 11, p. 1750-1756, nov. 1994.
- [524] « Is There a Connection between Alcohol Abuse and Tuberculosis? », *Alcohol.org*.
<https://www.alcohol.org/effects/tuberculosis/>
- [525] M. Murray, O. Oxlade, et H.-H. Lin, « Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 15 Suppl 2, p. 64-70, juin 2011.
- [526] P. Fraisse, « Tuberculose pulmonaire et infection tuberculeuse latente », p. 26. Disponible sur: [splf.fr > wp-content > uploads > 2015/01 > PFP02](http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/PFP02)
- [527] M. Pareek, C. Greenaway, T. Noori, J. Munoz, et D. Zenner, « The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review », *BMC Med.*, vol. 14, p. 48, mars 2016.
- [528] C. Jackson, T. Cohen, M. X. Rangaka, et I. Abubakar, « Eliminating tuberculosis in low-burden countries », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, n° 1, p. 3, 01 2018.
- [529] C. Lienhardt *et al.*, « Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 34, n° 4, p. 914-923, août 2005.

- [530] J. K. Hassen, A. Gizaw, et S. Mohamed, « Determinants of pulmonary tuberculosis in public health facilities of Dire Dawa City, Eastern Ethiopia: Unmatched Case-control study », *Int. J. Mycobacteriology*, vol. 8, n° 2, p. 118-123, juin 2019.
- [531] C. Herzmann *et al.*, « Risk for latent and active tuberculosis in Germany », *Infection*, vol. 45, n° 3, p. 283-290, 2017.
- [532] S. Pittalis *et al.*, « Socioeconomic status and biomedical risk factors in migrants and native tuberculosis patients in Italy », *PLOS ONE*, vol. 12, n° 12, p. e0189425, déc. 2017.
- [533] P. K. Challeng *et al.*, « Risk factors of pulmonary tuberculosis in tea garden communities of Assam, India », *Indian J. Med. Res.*, vol. 140, n° 1, p. 138-141, juill. 2014.
- [534] C.-Y. Zhang *et al.*, « Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: a population based cross-sectional study », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 8, n° 1, p. 7, janv. 2019.

8. Glossaire

A

Actinomycetales : bactéries à Gram positif qui ont une apparence de filaments, mais plusieurs espèces ont des structures de parois cellulaires complexes qui rendent la coloration Gram non appropriée (par exemple, Mycobacteriaceae).

Anti-TNF α : Ce sont des médicaments issus de la biothérapie appelés aussi biomédicaments qui bloquent l'action du TNF α . Il s'agit d'anticorps ou des protéines se comportant comme des récepteurs dirigés contre cette molécule.

Auramine O : Colorant jaune fluorescent, notamment utilisé avec la rhodamine B pour colorer les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

La coloration auramine – rhodamine n'est pas aussi spécifique pour les organismes acido-résistants par rapport à la coloration de Ziehl – Neelsen, mais elle est plus sensible et est souvent utilisée comme outil de dépistage.

B

Biothérapie : traitements issus de la biotechnologie. Ils permettent de cibler très précisément et spécifiquement une molécule ou une cellule clé intervenant dans le processus de la maladie comme par exemple les anti-TNF α .

C

Collapsothérapie : utilisée jusqu'en 1950 environ, puis détrônée par les antibiotiques. Elle consistait à provoquer un collapsus (affaissement) d'une zone du poumon, supprimant ainsi l'oxygène indispensable au bacille et facilitant la cicatrisation. On pratiquait ainsi soit un « pneumothorax thérapeutique » ou une thoracoplastie (ablation chirurgicale de côtes).

Cyclooxygénase : La cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) est une enzyme qui catalyse la biosynthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Son action est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ce qui indique que ces enzymes jouent un rôle dans la douleur, la fièvre, l'inflammation.

Contacts : personnes exposées à des cas de tuberculose.

Contacts étroits : Les personnes vivant sous le même toit ainsi que les personnes proches (collègues, amis, soignants) mais qui ont passé un temps prolongé (8 heures si le cas index est BAAR+ et supérieure à 40 heures si le cas index est BAAR- et culture+ dans les 3 mois précédent la mise sous traitement) auprès du cas index, notamment en partageant un même espace limité au quotidien (même bureau, chambre dans un foyer ou hôpital, cellule,...).

Contacts réguliers : les personnes ayant fréquenté le cas index, mais moins longtemps et de manière moins rapprochée : amis, famille ne vivant pas sous le même toit, collègues, camarades de classe de sport.

Contacts occasionnels : les personnes ayant fréquenté le cas index de façon occasionnelle.

Cytokines : sont les messagers hormonaux sécrétées par les cellules et ont un effet sur les interactions et les communications entre celles ci. Le terme Cytokine est un nom général. Les autres noms incluent lymphokine (cytokines fabriquées par des lymphocytes), monokine (cytokines fabriquées par des monocytes), chimiokine (cytokines à activité chimiotactique) et interleukine (cytokines fabriquées par un leucocyte et agissant sur d'autres leucocytes).

D

DOTS : de l'anglais, Direct Observed Therapy Short-course, est une stratégie de lutte contre la tuberculose recommandée par l'OMS.

E

Écart-type : Racine carrée de la variance, l'écart-type mesure l'étalement ou la dispersion par rapport à la moyenne d'un ensemble de données. C'est la mesure de l'étalement la plus utilisée.

Ethnie : est une population humaine qui considère avoir en commun une ascendance, une histoire, une culture, une langue, un mode de vie ; bien souvent plusieurs de ces éléments à la fois.

F

Facteur de risque : Particularité ou vulnérabilité d'un individu qui augmente la probabilité qu'il soit atteint d'une maladie ou de toute autre affection ou événement non désiré.

Ferritine : protéine majeure du stockage du fer. En médecine clinique, la ferritine est principalement utilisée comme marqueur sérique des réserves de fer total du corps.

G

GeneXpert MTB / RIF : est un test automatisé de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) utilisant la plate-forme GeneXpert. Il est capable de détecter le complexe *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine dans les deux heures suivant le début du test, avec un minimum de temps technique.

H

HBHA (heparin-binding haemagglutinin adhesin) : L'adhésine hémagglutinine se liant à l'héparine (HBHA) est un facteur de virulence important de *Mycobacterium tuberculosis*.

C'est une protéine située à la surface du Bacille qui sert d'adhésine pour les cellules non phagocytaires et qui participe à la dissémination extra-pulmonaire du bacille tuberculeux.

I

Intervalle de confiance (IC) : Estimation utilisant une série de valeurs (un intervalle) pour prédire la valeur probable d'un paramètre, accompagnée d'un niveau de confiance spécifique, (c.-à-d. que l'intervalle contiendra effectivement la valeur vraie du paramètre).

Interféron (IFN) γ : L'IFN- γ est une cytokine principalement sécrétée par les cellules T activées et les cellules NK (Natural Killer). Elle peut favoriser l'activation des macrophages, la médiation de l'immunité antivirale et antibactérienne, améliorer la présentation de l'antigène, orchestrer l'activation du système immunitaire inné, coordonner l'interaction lymphocyte-endothélium, réguler Th1 / Th2 balance, et contrôler la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Interleukine : cytokines fabriquées par les leucocytes (globules blancs) et d'autres cellules du corps. Les interleukines régulent les réponses immunitaires. Ils jouent un rôle essentiel dans l'activation et la différenciation des cellules immunitaires, ainsi que dans la prolifération, la maturation, la migration et l'adhérence.

L

Leptine : La leptine est une protéine / cytokine sécrétée par les adipocytes et ses taux sont positivement corrélés à la quantité de graisse corporelle.

Les rôles de la leptine incluent la régulation de l'homéostasie énergétique, la fonction neuroendocrinienne, la régulation de la fonction immunitaire et le métabolisme osseux.

Lymphocytes B : sont des lymphocytes participant à la réponse immunitaire adaptative.

Lymphocytes T CD4+ : Les cellules T effectrices CD4, également appelées cellules T auxiliaires (Th ou T helper), sont les cellules fonctionnelles nécessaires à l'exécution des fonctions immunitaires. Elles sont des intermédiaires de la réponse immunitaire et prolifèrent pour activer d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse.

Lymphocytes Th1 : contrôlent la voie de type 1 ("immunité cellulaire") pour lutter contre les virus et autres agents pathogènes intracellulaires, éliminer les cellules cancéreuses et stimuler les réactions cutanées d'hypersensibilité de type retardée.

Lymphocytes Th2 : contrôlent la voie de type 2 ("immunité humorale") et régulent positivement la production d'anticorps pour lutter contre les organismes extracellulaires.

Lymphocytes T CD8 : lymphocytes T cytotoxiques (ou T killer) détruisent les cellules infectées.

Lymphocytes régulateurs (Treg) : Auparavant appelés « T suppresseurs », ils sont très importants pour le maintien de l'homéostasie. Leur rôle principal est de réprimer l'activité des cellules de l'immunité, soit auto-immune, soit en fin de réaction immunitaire.

Lymphocytes T (NK) : sont un lien entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

Lymphocytes T Gamma delta ($\gamma\delta$) : représentent une population de cellules T ayant un TCR (récepteur de cellule T ou *T-Cell Receptor*) particulier, fait d'une chaîne γ et d'une chaîne δ alors que la plupart des lymphocytes T possèdent un TCR composé de deux glycoprotéines, les chaînes α et β . Ils participent à la fois à la réponse immunitaire innée et adaptative.

M

Médiane : Valeur qui coupe la population en deux populations de taille égale.

Métalloprotéinases matricielles (MMP) : constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles.

Microbiome pulmonaire : Les poumons ont longtemps été considérés comme stériles. On sait aujourd'hui que ce n'est pas le cas et qu'il existe une flore pulmonaire à l'instar du microbiote intestinal.

Microbiote intestinal : Le microbiote intestinal humain, anciennement appelé flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes qui se trouvent dans le tractus digestif humain. Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans l'initiation et l'adaptation de la réponse immunitaire non seulement dans le tube digestif, mais également à distance au niveau des poumons. En effet, une altération du microbiote intestinal peut impacter le système respiratoire favorisant l'apparition de plusieurs maladies pulmonaires de type allergique ou infectieux.

Moyenne : La moyenne arithmétique est la moyenne ordinaire, c'est-à-dire la somme des valeurs numériques (de la liste) divisée par le nombre de ces valeurs numériques. Grâce à sa simplicité et à ses propriétés statistiques, c'est la mesure de tendance centrale la plus utilisée (par rapport, par exemple, à la médiane).

Mycobactéries : bacilles fins, quelquefois incurvés, ne se décolorent ni sous l'action des acides forts, ni sous l'action de l'alcool. Les mycobactéries sont ainsi définies comme des « bacilles acido-alcool-résistants » ou BAAR.

P

Phénotype : c'est l'ensemble des caractéristiques observables d'un organisme.

O

ONU : c'est une organisation internationale regroupant 193 États, elle promeut la protection des droits de l'homme, la fourniture de l'aide humanitaire, le développement durable et la garantie du droit international.

Q

Quantiféron :

R

Récepteur P2X7 : Le récepteur (P2X7) est exprimé de manière omniprésente dans presque tous les tissus et organes du corps, avec la distribution la plus élevée dans les cellules immunitaires d'origine monocyte-macrophage. Classiquement, le récepteur P2X7 est impliqué dans la mort cellulaire apoptotique.

T

Taux d'incidence: En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.

Le taux d'incidence s'exprime généralement en « nombre de personnes pour 100 000 personnes par année », afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps.

Tests IGRA(Interferon--gamma--release Assay) : Réalisés sur un prélèvement sanguin, ils permettent d'identifier la présence d'une réponse dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de *M. tuberculosis*. Ils mesurent la libération de l'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes. Deux tests IGRA sont commercialisés: le Test Quantiferon-TB-Gold In-Tube (QFT-GIT) et le test T-SPOT.TB (TSPOT-TB).

TNF- α : Le facteur de nécrose tumorale alpha, est une cytokine inflammatoire produite par les macrophages / monocytes au cours d'une inflammation aiguë et est responsable d'un large éventail d'événements de signalisation dans les cellules, conduisant à une nécrose ou à une apoptose. La protéine est également importante pour la résistance aux infections et aux cancers.

Transferrine : glycoprotéine plasmatique qui joue un rôle central dans le métabolisme du fer. Elle transporte le fer à travers le sang vers divers les tissus. C'est un marqueur biochimique essentiel du statut en fer dans le corps.

U

Union : Organisation scientifique qui siège à Paris et dont les objectifs sont "d'apporter innovation, expertise, solutions et soutien pour relever les défis de santé dans les populations à revenu faible et intermédiaire".

9. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire [Facteurs de risque de la TP dans la wilaya de Blida]

Nom de L'SCTMR :..... Nom de l'enquêteur :..... N° du dossier :.....

Date consultation (inclusion) :.....

Début des symptômes(Toux) :..... Date (1^{ère} consultation) :..... Date (**diagnostic**) :.....

1/ Nom :..... Prénom :.....

2/Date de naissance :..... Age :..... ; Sexe :..... ; Poids (kg) :...../..... Taille(m) :.....
(Année précédente/actuel)

3/Adresse :.....

Tél :

4/Nationalité :

- Algérienne
- Autre:.....
(Préciser si migrants, pays d'origine, arrivés quand ?)

5/ Situation civile :

- Marié(e)
- Veuf (ve) / divorcé(e)
- Célibataire

6/ Radiographie du thorax

- | | | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Image évocatrice de TP | 7 <input type="checkbox"/> | I <input type="checkbox"/> | G <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Image thoracique normale | 8 <input type="checkbox"/> | II <input type="checkbox"/> | D <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Autre : | 9 <input type="checkbox"/> | III <input type="checkbox"/> | Bil <input type="checkbox"/> |

7/ Statut bactériologique :

- Positif (préciser) : M+ [] ; C+ [] 10 – 99 Bacilles/300 champs
- Sans objet 1- 10 bacilles/ champ
- >10 bacilles/ champs

8/ Nombre de pièces du logement (pièces de vie) : S.O ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6

9/ Nombre de personnes vivant sous le même toit

- < 15 ans : S.O ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6 ; Autre :.....
- > 15 ans : S.O ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6 ; Autre :.....

10/ Cicatrice BCG : Oui ; Non

11/ Habitation :

- Appartement
- Villa
- Maison traditionnelle
- Bidonville/ Abris (Hammam....)

SDF (préciser si migrants, Afrique ?, Asie ?).....

12/ propriété :

- Locataire
- Propriétaire
- Demeure dans la maison parentale
- Sans objet

13/ Confort minimum :

Eau courante : oui Non ; Gaz de ville : oui Non

Électricité : oui Non ; Chauffage : oui Non

14/ utilise le Bois comme combustible (cuisine, chauffage): Non [] ; Oui [] Durée :..... ;

15/ Y a-t-il dans votre entourage une personne traitée pour tuberculose (dans les 2 ans)?
(Familial, amis, collègue de travail, camarade de classe, « soignant » dans la catégorie de contage professionnel)

- Oui ; Préciser qui ? ; Siège : poumon ; ne sais pas
- Non

16/ Niveau d'étude :

- Sans ; Primaire ; Moyen ; Secondaire ; Université

17/ Profession :

- Employé
- Travailleur indépendant
- Femme au foyer/ Retraité/ Etudiant/ Autre (préciser).....
- Sans emploi
- Travailleur de la santé (préciser catégorie professionnelle+lieu de travail)

18/ Revenu mensuel régulier :

- Oui ; Non

19/ Revenu mensuel personnel :

- Sans objet
- ≤ salaire minimal (SMIG) : 18 000 DA.
- Entre salaire minimal et salaire moyen (salaire moyen : 39 200 DA).
- > salaire moyen (> 39 200 DA).

20/ Nombre de sources de revenu dans la famille :

- (< au SMIG) : ; - (>au SMIG) :

21/ Antécédents médicaux

- Sans
- Diabète : depuis quand ?..... TRT : ADO Insuline
- Diabète méconnu (découvert lors du bilan)
- Pathologie maligne : préciser.....
- Insuffisance rénale chronique connue ; depuis quand :..... ; TRT.....
- Insuffisance rénale méconnue (découverte lors du bilan)
- BPCO : [] utilisateurs de CSI (pendant au moins 1 mois) Préciser nom+dose:.....
[] pas d'utilisation de CSI
- Asthme : [] utilisateurs de CSI (pendant au moins 1 mois) ; Préciser :.....
[] pas d'utilisation de CSI
- Maladie de système (préciser) :
- Autre (préciser) :

22/ Tabagisme

- Tabac passif (au travail ; au domicile)
- Non fumeur (sujet qui n'a jamais fumé ou du moins pas tous les jours et < 100 cig. dans sa vie)
- Ex-fumeur (qui a arrêté de fumer pendant 6 mois précédent la date de l'enquête)
cig/j :..... ; durée (années):..... ; arrêt depuis :.....
- Fumeur occasionnel (sujet qui ne fume pas tous les jours, mais quelquefois) ; durée :.....
- Fumeur quotidien Nbre cig/j :..... ; Nbre d'années :.....

23/ Consommation d'alcool

- Non
- Oui ; type d'alcool : ; depuis quand :.....
- Ex - consommateur ; arrêt depuis quand :.....

24/ Fréquence et quantité de la consommation d'alcool (durant les derniers 12 mois)

- < 1 fois/semaine ; (nombre de verres ou canettes) :.....
- Au mois 1 fois/semaine ; (nombre de verres ou canettes) :.....
- Tous les jours ; (nombre de verres ou canettes):.....
- Sans objet

25/ Consommation de cannabis

- Oui (préciser) : nombre de joints/j :..... ; depuis quand :..... ; arrêt depuis :.....
- Non

26/ Autre addiction

- Préciser :..... ; nombre de prise/j :..... ; depuis quand :.....
Arrêt depuis :..... [] Non injectable ; [] Injectable
- Sans objet

27/ Prise de traitement immunosuppresseur :

- Non
- Corticothérapie : (**Orale** ; **injectable**)
(**Actuelle** : jusqu'à 4 mois / **Récente** : 121j- 6 mois / **Passée** : > 6 mois)

DCI : Dose (mg)/j : Durée

- Autre immunosuppresseur (préciser) : quand ? : Durée :
Nom
- Anti-TNF α (**dans les 3 ans ½**) (préciser) : Durée (mois) :
Nom
Quand ?
- Chimiothérapie

28/ Traitement par AINS avec durée ≥ 7 jours et prescription terminée entre 31 et 90 jours avant l'inclusion. (Hors Aspirine)

- Oui ; Non

29/ Traitement par antiacides (**IPP et/ou anti-H2**) dans les 3 mois avant l'inclusion

- Oui ; Non

BILOGIE

30/ Glycémie à jeun g/l (1) (inscrire chiffre) :

Glycémie à jeun (2) : (Le cas échéant pour confirmation pour les patients méconnus) :

31/ Créatinine sanguine (mg/l) : ; Clearance à la créatinine (MDRD) :

Annexe 2

ANTI CANCER CENTER BLIDA ALGERIA
ETHICS COMMITTEE FOR CLINICAL TRIALS
Ethics Committee Approval Letter
(Meeting on 30 October 2018)

Submission date : 30 September 2018

The object of the research : Doctoral Thesis in Medical Sciences

Study title : Epidemiological evaluation of risk factors for pulmonary tuberculosis in the Blida wilaya: case-control study.

Principal investigator: Dr SABRINA ABDERRAHIM

Supervisor: Professor Samya Tarigh-Mahi

Expected study starting date : 04/2018

The following members of the ethics committee were present at the meeting held at the CAC BLIDA :

N°	Name	Qualification	Position	Affiliation/Institution	Voting
1.	BOUALGA KADA	Professor	President	Radiotherapy	Yes
2.	SAARI ABDELMAJID	Professor	member	Surgery	
3.	HASNAOUI NACERA	Professor	member	Radiotherapy	Yes
4.	LEMITI DJAMILA	Professor	member	Radiotherapy	Yes
5.	BOUNEDJAR ADDA	Professor	member	Oncologist	Yes

Location of the study : Proximal public health facility of Blida

The following documents were submitted for Ethics Committee Review and Approval :

1. Protocol , final study proposal
2. Consent form/information sheet, English and Arabic verion

Ethics Committee Approvals :

- Approved**
- Request for more information**
- Not approved**

Conclusion :

The Ethics Committee reviewed, discussed and approved the documents described above during the meeting held on 30 October 2018, and presided by Pr BOUALGA Kada. There by a favorable opinion issued according to ICH-GCP E6 is granted by the Ethics committee of the CAC BLIDA to Dr SABRINA ABDERRAHIM , For the purpose of obtaining a doctorate in medical sciences.

We confirm that neither Supervisor no the sponsor/sponsor representative were present/participated during decision- process for the approval of the study documents ;

We hebery confirm that the Ethics Committee of the CAC BLIDA is organised and operates as per GCP guidelines and applicable regulation.

Blida, October 30 , 2018

Signature of the EC president

The image shows several handwritten signatures and official stamps. On the left, there is a large signature and a stamp that reads 'CAC BLIDA' and 'Comité d'éthique pour les essais cliniques à Hôpital Blida'. In the center, there is a circular stamp with the text 'Comité d'éthique pour les essais cliniques à Hôpital Blida' and 'le Président : K. BOUALGA'. To the right, there is another signature and a stamp that reads 'CAC BLIDA' and 'Comité d'éthique pour les essais cliniques à Hôpital Blida'.

Consentement éclairé pour le recueil d'informations médicales et la réalisation d'un prélèvement sanguin à des fins de recherche pour la tuberculose pulmonaire.

Je confirme que j'ai été informé des modalités de l'étude relative à l'identification des facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Blida.

J'ai pu poser toutes les questions au médecin enquêteur.

J'ai bien compris que ma participation est volontaire et utile.

Je donne mon accord pour effectuer un prélèvement sanguin à titre gracieux pour qu'il puisse être utilisé à des fins de recherche.

- J'accepte que les prélèvements biologiques me concernant puissent être utilisés à des fins de recherche.
- Je m'oppose à ce que les prélèvements biologiques me concernant puissent être utilisés à des fins de recherche.

Partie réservée au patient

Nom :

Fait à :

Le :

Signature :

Partie réservée au médecin enquêteur

Nom :

Etablissement :

Le :

Signature :

Approuvé par : Pr. S. Taright-Mahi

MEDICATION

RÉALISÉ PAR DR. S.ABDERRAHIM
SOUS LÉGIDE DU PROFESSEUR S.TARIGHT

Corticoides inhalés



Corticoides inhalés



Corticoïdes oraux



Corticoïdes oraux





Corticoides oraux



Corticoïdes oraux (solution buvable)



Corticoïdes Injectable





Immunosuppresseur



Anti-TNF α



AINS Traditionnels





AINS Traditionnels





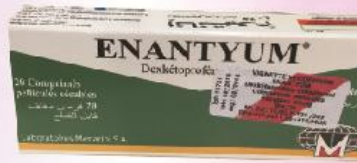
AINS Traditionnels





AINS Traditionnels





AINS Traditionnels





ANTI H2 & IPP





ANTI H2 & IPP





ANTI H2 & IPP



MARS 2018

Annexe : 5

Programme de la journée du 26 mars 2018 à l'Institut du rein de Blida

8h30-9h00: Accueil des participants

9h00-9h15: Présentation des objectifs de la journée, des animateurs et des participants.

9h15-10h00: - Introduction
- Points de situation épidémiologique de la tuberculose et problématique

10h00-10h30: Protocole de l'étude

10h30-10h45: Débat

10h45-11h00: Exercice : Parmi les suivants quels sont les cas à inclure dans l'étude?

11h00-11h15: Pause café

11h15-12h15: Exercice : Utilisation des documents (document vierge à remplir)

12h15-12h45: Planification du travail. (Partie pratique)

12h45-13h30: Jeux de rôle: Monsieur ou Madame XY est admis dans l'étude, vous devez obtenir son consentement.

13h30-13h45: Débat

13h45-14h00: Clôture

14h00: Déjeuner

Résumé

Résumé

Introduction

Bien que de remarquables progrès aient été accomplis dans la lutte antituberculeuse en Algérie, cette dernière demeure confrontée à d'importants défis.

L'Algérie est un pays à revenu intermédiaire, avec une population de 42 millions d'habitants en 2018. Au moment de cette étude, le taux d'incidence de la tuberculose (toutes formes) était de 69 cas/100 000.

La wilaya de Blida, ville limitrophe de la capitale fait partie des régions les plus affectées par la maladie et la majorité des personnes qui développent la tuberculose active sont des sujets relativement jeunes, témoignant de la persistance d'une transmission active de la maladie. L'objectif de cette étude était de déterminer les principaux facteurs de risque des formes contagieuses de la tuberculose dans la région de Blida.

Matériels et Méthodes

Une étude cas-témoins prospective à été menée auprès de patients âgés de 15 ans et plus au niveau des services de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires, chargés de prendre en charge tous les cas de tuberculose de la région. Au total, 223 cas de tuberculose pulmonaire prouvés bactériologiquement ont été appariés à 446 témoins selon l'âge, le sexe et la zone d'habitation. Les patients ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire semi-ouvert standardisé qui comprenait des informations sur les volets démographiques, socio-économiques, comportementaux et relatifs à leur santé. Les participants ont également été invités à subir des analyses de glycémie et de créatinine sanguines.

Résultats

Les principaux facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire identifiés après régression logistique ont été liés à la sévérité du diabète (OR =4,55 ; IC à 95% : 2,78-7,44), à la dénutrition (OR = 4,48 ; IC à 95% : 2,97- 7,44) et au contag tuberculeux (OR = 3,95 ; IC à 95% : 2,48-5,06). D'autres facteurs, en rapport avec la consommation de corticostéroïdes, de tabac et d'alcool ont aussi été incriminés. Il a été également établi une corrélation avec le chômage, les troubles mentaux, le post-partum et dans une moindre mesure l'immigration provenant de pays à haute prévalence de la maladie.

Conclusion

Dans notre étude, les facteurs de risque fondamentaux de la tuberculose pulmonaire ont été corrélés à un cumul complexe de facteurs comportementaux, facteurs liés à la santé des individus et de conditions socio-économiques difficiles. La documentation périodique des facteurs de risque potentiels au développement de la tuberculose pulmonaire nous permettra d'organiser des actions ciblées pour réduire le fardeau de la tuberculose.

Abstract

Introduction

Despite remarkable progresses have been accomplished in the fight against « Tuberculosis » in Algeria, the latter stays confronted to several challenges.

Algeria is a country with a medium income, and a population of 42-million inhabitant based on 2018 statistics. At the time of this study, the incidence rate for tuberculosis (all forms) is at 69 cases/100000.

Blida, a town bordering the capital, is one of the most affected regions by the disease. Most of people who develop active tuberculosis are relatively young subjects, testifying to the persistence of active transmission of the disease.

The purpose of this study is to identify the main risk factors of the contagious forms of tuberculosis in Blida region.

Materials and Methods

A prospective case-control study was carried out on patients aged 15 years old and over in the department of Tuberculosis and Respiratory Diseases Control, responsible for taking care of all tuberculosis cases in the region. A total of 223 cases of bacteriologically proven pulmonary tuberculosis cases were matched to 446 controls according to age, gender and area of residence.

The patients were interviewed through a standardized semi-open questionnaire that contained information on demographic aspects, socio-economy, and behaviour and related to their health. The participants were also invited to undergo analysis of blood sugar and blood creatinine.

Results

The main factors of risk of pulmonary tuberculosis identified after logistic regression have been linked to the severity of diabetes (OR =4,55 ; IC à 95% : 2,78-7,44), to undernutrition (OR = 4,48 ; IC à 95% : 2,97- 7,44) and contact with tuberculosis patients (OR = 3,95 ; IC à 95% : 2,48-5,06).

Other factors, in relation with the consumption of corticosteroids, tobacco and alcohol, have also been implicated. It has also been correlated with unemployment, mental disorders, postpartum and to a lesser extent immigration from countries with high prevalence of the disease.

Conclusion

In our study, the fundamental risk factors of pulmonary tuberculosis were correlated with a complex combination of behavioural factors, factors related to the individuals' health and difficult socio-economic conditions.

Periodic documentation of potential risk factors for the development of pulmonary tuberculosis allow us to organise some targeted actions to reduce the burden of tuberculosis.

Key words

The research was fullfiled using various combinations of the following key words:

“Risk Factors”, “pulmonary”, “tuberculosis”, “age”, “gender”, “prison”, “contact”, “health care workers”, “socio economic status”, “silicosis”, “systemic disease”, “COPD”, “asthma”, “interstitial lung disease”, “fibrosis”, “coeliac disease”, “smoking”, “tobacco”, “alcohol”, “cannabis”, “illicit drugs”, “shisha”, “diabetes”, “glycemic control”, “immunity”, “malnutrition”, “gastrectomy”, “mental health”, “effect stress”, “HIV”, “transplantation”, “cancers”, “chronic kidney disease”, “chronic renal failure”, “dialysis”, “liver cirrhosis”, “glucocorticoids”, “inhaled corticosteroids”, “tumor necrosis factor-alpha inhibitors”, “pregnancy”, “immunosuppression”, “post partum”, “homeless”, “indoor air pollution”, “BCG vaccination”, “iron”, “vitamin D”, “vitamin A”, “body mass index”, “genetic”, “migrant”, “latent tuberculosis”, “granuloma”, “immunology”, “pathology”, “treatment”, “diagnosis delay”, “History”, “prevalence”, “incidence”, “transmission”, “low-Burden Countries”, “high burden countries” and “epidemiology”.