

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Spécificités de la méningite tuberculeuse au Vietnam

---

Présenté par

**Maureen LAY**  
Née le 26 avril 1983

Directeur  
Mr le Dr Bernard-Alex Gaüzère

Rapporteur  
Mr le Pr Pierre Aubry

JURY

Président  
Membres

Monsieur le Professeur Denis Malvy  
Monsieur le Professeur Pierre Aubry  
Monsieur le Docteur Bernard-Alex Gaüzère

## REMERCIEMENTS

Au Docteur Bernard-Alex Gaüzère, pour avoir accepté d'être mon directeur de mémoire et de m'avoir proposé de faire une capacité de médecine tropicale plutôt qu'un diplôme universitaire en médecine tropicale. Cela m'a permis de faire des stages intéressants dans les services de biologie et de vaccinations internationales au CHU Félix-Guyon à la Réunion ainsi qu'un stage très enrichissant à l'hôpital des maladies infectieuses et tropicales de Ho-Chi-Minh, au Vietnam.

Au Professeur Pierre Aubry, pour l'instruction des cours de médecine tropicale pour avoir accepté d'être le rapporteur de mon mémoire.

Au Professeur Denis Malvy, pour faire me l'honneur de présider le jury du mémoire.

Au Docteur Ho D. Ngia, responsable de mon stage au Vietnam, qui a donné de son temps pour que ce stage soit le plus instructif possible.

A Madame Murielle Estager, pour sa disponibilité et ses conseils avisés.

A mon conjoint et ma fille Erin pour m'avoir suivie dans mes voyages.

A mes parents et ma sœur, pour leur soutien inconditionnel.

## TABLE DES MATIERES

<b>1) INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>2) CONTEXTE</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Le Vietnam</i>	6
2.1.1 L'histoire du Vietnam	8
2.1.2 Le Vietnam actuel	10
2.1.3 Le système de soins au Vietnam	12
2.1.4 La tuberculose au Vietnam	14
2.2 <i>Mon stage au Vietnam</i>	15
<b>3) GENERALITES :</b>	<b>20</b>
3.1 <i>La tuberculose</i>	20
3.2 <i>Les formes cliniques de la tuberculose</i>	23
3.3 <i>Détection et traitement de la tuberculose multirésistante</i>	26
3.4 <i>La co-infection VIH/tuberculose:</i>	28
3.5 <i>La méningite tuberculeuse:</i>	29
3.5.1 <i>Cas clinique :</i>	30
3.5.2 <i>Etiologies des méningites au Vietnam</i>	31
3.5.3 <i>La physiopathologie de la méningite tuberculeuse:</i>	32
3.5.4 <i>Les conséquences pathologiques de la méningite tuberculeuse</i>	33
3.5.5 <i>Le diagnostic de la méningite tuberculeuse</i>	34
3.5.6 <i>Le traitement de la méningite tuberculeuse</i>	36
3.5.7 <i>Mycobacterium tuberculosis résistant aux traitements anti tuberculeux</i>	37
3.5.8 <i>La co-infection avec l'infection à VIH</i>	38
<b>4) ETUDE GENETIQUE HUMAINE ET TUBERCULOSE AU VIETNAM :</b>	<b>39</b>
4.1 <i>Méthodologie de l'étude sur le polymorphisme du gène CD43 et la susceptibilité à la tuberculose</i>	40
4.1.1 <i>Sélection du polymorphisme simple nucléotide et évaluation du déséquilibre de liaison</i>	41
4.2 <i>Les techniques génomiques de l'étude</i>	41
4.3 <i>Les méthodes statistiques de l'étude</i>	42
4.4 <i>Les résultats de l'étude (3) :</i>	42
4.4.1 <i>Analyses de rs4788172, rs17842268, et rs12596308</i>	43
4.4.2 <i>Sévérité de la méningite tuberculeuse et rs17842268</i>	43
<b>5) DISCUSSION</b>	<b>44</b>
<b>6) CONCLUSION</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	Erreur ! Signet non défini.

## Table des figures

Figure 1 : Carte du Vietnam.....	7
Figure 2 : Hôpital des maladies infectieuses et tropicales d'Ho-Chi-Minh ville.....	15
Figure 3 : Des services de soins surchargés.....	16

## 1) INTRODUCTION

Le Vietnam est un pays en voie de développement particulièrement touché par la tuberculose. Les nouveaux moyens de diagnostics de la tuberculose et de la tuberculose multirésistante permettent d'augmenter le nombre de patients traités. La méningite tuberculeuse est une forme clinique qui présente moins d'intérêt au niveau des recherches que la tuberculose pulmonaire. Son diagnostic est difficile et son traitement utilise les mêmes molécules que celles utilisées dans la tuberculose pulmonaire. Seule la durée du traitement est prolongée. Plus de un quart des patients atteints de méningite tuberculeuse décèdent ou en restent handicapés.

Des études menées au Vietnam, au cours des dernières années, ont porté sur les relations entre les variations génétiques dans la population vietnamienne et la susceptibilité à la tuberculose. Les résultats permettront peut être de connaître mieux cette pathologie et de la traiter.

Dans un premier temps, je décris d'une façon générale la tuberculose et le Vietnam ainsi que le déroulement de mon stage sur place, puis je fais le point sur les connaissances actuelles de en matière de méningite tuberculeuse.

Dans un deuxième temps, je décris une étude conduite à l'hôpital des maladies infectieuses et tropicales d'Ho-Chi-Minh qui porte sur les variations génétiques et la susceptibilité à la tuberculose.

Les données scientifiques proviennent de l'étude réalisée par les chercheurs sur place et non de mes données personnelles. L'opportunité de pouvoir faire un stage dans un hôpital de maladies infectieuses au Vietnam m'avait laissé envisager la possibilité de mener un travail de recherche sur un sujet intéressant sur place. Malheureusement en tant que étudiante étrangère, je n'ai pas eu droit d'avoir accès aux dossiers des patients. Seules des études réalisées dans l'hôpital et publiées en partenariat avec l'unité de recherche de l'université d'Oxford ont pu m'être délivrées.

## 2) CONTEXTE

### 2.1 Le Vietnam

Le Vietnam se présente comme un long cordon qui s'étire sur près de 2 000 km de latitude sur la façade sud-est du continent euro-asiatique. Son climat est de nature tropicale au sud et de nature subtropicale au nord. Sa situation, le long de 3 260 kilomètres de côtes, fait que la lutte contre les catastrophes naturelles et les aléas climatiques a depuis toujours été la préoccupation principale de ses habitants.

Peuplé de 93,38 millions d'habitants en 2015 selon l'INED, pour une superficie de 330 900 km, le Vietnam est un pays aux côtes surpeuplées. La population se répartit surtout le long du littoral, dans les plaines et plus particulièrement dans les deux deltas (Fleuve Rouge au nord et Mékong au sud), qui sont les deux greniers à riz du pays. Le littoral a d'ailleurs été comparé à une palanche avec un panier de riz à chaque extrémité.

Les montagnes de l'intérieur sont moins peuplées, principalement par des minorités ethniques.



Figure 1 : Carte du Vietnam

### 2.1.1 L'histoire du Vietnam

Elle est constituée de quatre grandes périodes :

❖ Du Royaume Van Lang au Nam Viet :

Il y a plus de 2000 ans, une population faisait pousser du riz, au nord, dans la vallée de la rivière rouge. Ils en émergent un royaume appelé Van lang.

Ce sont les rois Hung qui règnent sur le pays Van Lang. Succédant à la nation des rois Hung, l'état Au Lac est dirigé par An Duong Vuong, puis il prit le nom de Nam Viet sous les Trieu.

Le Nam Viet fut envahi par les Han (Chinois) en 111 avant J.-C.

❖ Les Féodaux chinois et résistances Viets (111 avant J.-C. à 938 après Jésus-Christ)

Les Han et leurs successeurs ont imposé aux Viets les coutumes et les mœurs chinoises avec des succès inégaux. Des dominations subies et des soulèvements réprimés s'alternèrent pendant 1000 ans. En 938 après Jésus-Christ, la révolte conduite par Ngo Quyen aboutit à la fondation d'un état indépendant.

❖ Les dynasties Nationales (939 après J.-C. à 1858 après J.-C.)

L'identité nationale est confortée avec la victoire sur les Chinois. Ngo Quyen fonde un état indépendant (la Dynastie des Ngo). La fin du règne des Ngo est marquée par le partage du pays en fiefs féodaux. Dinh Bo Linh impose sa loi aux douze seigneurs et fonde le Dai Co Viet en 968. Après lui, se succèdent les Ly, les Tran, les Ho, les Lê, les Tay Son et les Nguyen.

Sous les Ly (1012-1225) et les Tran (1226-1400), les victoires sur la Chine (Song et Yuan) ainsi que l'essor du bouddhisme confortent l'identité nationale.

Les Lê s'installent après leur victoire sur les Ming (Chine) de 1428 à 1773. Leur fin de règne est caractérisée par la division du pays en seigneuries des Nguyen (Sud) et des Trinh (Nord), ainsi que par des révoltes paysannes.

Les Tay Son avec Nguyen Hue en tête, réunissent le Pays (1773-1802) et repoussent les Tsing. L'Empereur Gia Long réussit à vaincre les Tay Son et établit la Dynastie des Nguyen (1802-1945).

## ❖ Occupations occidentales et guerres de Libération (1858-1975)

La colonisation française et la première guerre du Vietnam, les grandes dates :

En 1857, le gouvernement français approuve la décision de conquérir le Vietnam afin de posséder une porte sur la Chine. L'attaque du Vietnam se fit sous le prétexte de protéger des religieux chrétiens persécutés par le roi de la dynastie Nguyen.

Compte tenu de la résistance vietnamienne, les français mirent 30 ans pour instaurer leur domination sur l'ensemble du territoire Vietnamien.

- En 1859 les Français prennent possession de Saigon.
- En 1867, la Cochinchine (Sud) devient une colonie française.
- En 1883, l'Annam (centre) et le Tonkin (Nord) sont mis sous protectorat français.

En septembre 1940, le Japon profite des accords signés entre l'Allemagne et la France pour entrer en Indochine. Il occupe les ports et participe à l'exploitation coloniale durant le gouvernement de Vichy.

En 1945, le Japon passe à l'offensive et annexe le Vietnam. Les troupes françaises sont mises sous commandement japonais, les Français sont assignés à demeure. Pendant ce temps-là, dans le nord du pays, une résistance Vinhminh se met en place, avec à sa tête Ho-Chi-Minh, avec l'aide des américains.

A la fin de la Deuxième guerre mondiale, les vietnamiens se révoltent. Le 2 septembre 1945, l'indépendance du Vietnam est proclamée par Ho-Chi-Minh à Hanoi.

En 1946, la France essaie de rétablir son autorité et débute la première guerre du Vietnam. Le 7 mai 1954, Dien-Bien-Phu tombe, la garnison de 16 000 soldats français est faite prisonnière. En vertu de l'accord du 21 juillet 1954 et selon les accords de Genève, les français se retirent du Nord. Le Vietnam est divisé en deux parties, la république démocratique du Vietnam au Nord dirigé par Ho-Chi-Minh. Au sud, la république du Vietnam est gouvernée par Ngô-Dinh-Diêm.

Le gouvernement de Diêm est affaibli par les Vietminh qui forment le Front national de libération. Au sud du pays, ce front est appelé Viêt-Cong et se bat pour la réunification. Son influence devient telle que le 11 novembre 1961, les Américains interviennent pour contrer la montée du communisme en Asie du Sud-est. C'est le début de la guerre du Vietnam entre les Américains, les Viet-Minh et les Viêt-Cong.

Dans le sud, soutenu par le Nord, se déroula pendant 20 ans, la lutte de la libération pour l'Indépendance et le départ des soldats américains. Avec l'offensive générale du printemps 1975, le gouvernement de Saigon au sud du Vietnam, soutenu par les Etats Unis, s'effondra le 30 avril 1975.

Le Vietnam fut de nouveau réunifié et depuis cette date porte le nom de « République socialiste du Vietnam » avec Hanoi comme capitale. Saigon, alors rebaptisée "Ho-Chi-Minh Ville", en hommage au "Père de la Révolution".

### **2.1.2 Le Vietnam actuel (6) :**

D'un point de vue politique, Le Vietnam est un Etat à parti unique, dirigé par le Parti communiste vietnamien (PCV). Le processus de décision est dominé par le Comité central et le Bureau politique. Le PCV est présent à tous les niveaux de la collectivité nationale ainsi qu'au sein de l'administration, des écoles, des entreprises, des organisations socio-professionnelles, de l'armée et de la police.

Le Vietnam connaît des évolutions économiques et sociales importantes, sans que celles-ci aient, jusqu'à présent, eu de véritable répercussion dans le domaine politique.

L'économie vietnamienne s'est ouverte à partir du début des années 1990 avec la politique dite du « renouveau ». Elle a depuis connu un essor remarquable : le PIB par habitant a été multiplié par trois au cours de la période (1895 USD par habitant en 2013), permettant au pays d'accéder en 2010 au statut de pays à revenu intermédiaire.

Le remarquable développement économique de ces vingt dernières années, s'est accompagné d'une spectaculaire amélioration des grands indicateurs de santé publique :

- L'espérance de vie (72,8 ans en moyenne : 70,2 pour les hommes, 75,6 pour les femmes) est actuellement l'une des plus élevée d'Asie du Sud-Est.
- La mortalité infantile (enfants de moins de un an) est passée de 30/1 000 en 2000, à 16/1 000 en 2010). La mortalité des enfants de moins de 5 ans est passée de 42/1 000 en 2001 à 25/1 000 en 2009.
- La mortalité maternelle a spectaculairement chuté, passant de 165/100 000 naissances en 2001 à 69/100 000 en 2009.

Il existe néanmoins de considérables disparités régionales. La mortalité infantile est 1,5 fois supérieure aux moyennes nationales dans les montagnes du centre et du nord ouest.

- La part des maladies transmissibles dans la morbidité globale tend à diminuer fortement, passant de 55,5% en 1976 à 25,2% en 2008.

Il persiste de vrais problèmes de santé publique liés aux maladies infectieuses :

Outre l'émergence de nouvelles maladies (Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère en 2003, Grippe aviaire à virus H5N1 en 2004), on constate une augmentation d'année en année des cas de dengues (100 000 cas/an), surtout dans le sud du pays.

La tuberculose reste un problème majeur de santé publique. Avec près de 100 000 nouveaux cas par an le Vietnam est le 12<sup>ème</sup> pays le plus touché au monde. On constate, de façon préoccupante, l'augmentation des cas de tuberculoses résistantes (30% de formes résistantes à un antibiotique), voire multirésistantes (2 à 3% de résistance à deux antibiotiques ou plus), ce qui augmente considérablement les coûts de prise en charge.

Le paludisme n'est plus un problème majeur de santé publique au Vietnam, il ne persiste que dans les zones frontalières boisées (11 300 cas et 20 décès en 2008). C'est l'un des grands succès du système de santé vietnamien de ces vingt dernières années, même si l'on ne peut nier aussi l'impact paradoxalement positif de la déforestation.

Le développement économique rapide du Vietnam ne le préserve pas de l'épidémie à VIH-SIDA. Même si l'estimation de la prévalence de l'infection n'est que de 0,5%, le VIH-SIDA toucherait environ 500 000 personnes, pour la plupart appartenant à la tranche d'âge des 15-29 ans, la majorité appartenant à des groupes sociaux victimes de discriminations (la moitié sont des toxicomanes). Les régions les plus touchées sont la ville d'Ho-Chi-Minh Ville, la région de Haïphong et les régions frontalières, telle que la province de Dien Bien.

Le fort développement économique de ces vingt dernières années et le changement rapide des habitudes alimentaires et du mode de vie de la population, a entraîné une augmentation spectaculaire des maladies non transmissibles. Leur part dans la morbidité totale est passée de 39% en 1986 à 63.14% en 2008 (et 60% de la mortalité).

### 2.1.3 Le système de soins au Vietnam (5) :

Le système de santé vietnamien a su mettre en place un réseau de santé de base couvrant largement le territoire.

Avec 11 500 centres de santé primaire, ce réseau assure une présence médicale ou paramédicale dans 100% des communes (et 86% des villages), permettant ainsi, par exemple, la prise en charge médicale de 93% des femmes enceintes.

Mais ce réseau bâti sur le modèle soviétique tend à disparaître faute d'investissement. Il tend à être délaissé par la population au profit des hôpitaux qui sont surchargés.

Par ailleurs, le Vietnam souffre d'une pénurie de personnel médical (0,65 médecin/1 000 habitants) et surtout paramédicale (0,78 infirmier/1 000 habitants). Le gouvernement, en augmentant fortement le nombre des étudiants admis dans les universités de médecine et dans les écoles paramédicales, tente de remédier à cette situation.

L'offre hospitalière publique avec 774 hôpitaux généraux et 136 hôpitaux spécialisés (172 lits/100 000 habitants), est insuffisante. Il n'est pas rare, surtout dans les hôpitaux centraux, d'avoir des taux d'occupation des lits de 200%.

Cette situation constitue une vraie préoccupation pour les autorités vietnamiennes qui depuis quelques années fournissent un réel effort de construction et d'équipement de nouvelles structures hospitalières.

A titre d'exemple, le Ministère de la Santé prévoit d'investir 155 millions de dollars (sur prêt de la Banque Mondiale) pour la modernisation du système de traitements des déchets hospitaliers.

Encore modeste, le secteur privé, est néanmoins en plein essor. Outre environ 30 000 cabinets médicaux libéraux et 12 000 pharmacies, ce secteur disposait de 83 hôpitaux en 2008 et de 5 600 lits d'hospitalisation.

Le Ministère de la Santé, fourni de gros efforts afin d'accroître la qualité des produits, la sécurité des patients, l'accès aux soins et la mise à disposition de traitements efficaces.

Concernant le financement du système de soins, le ministère de la Santé est en charge du développement et de la direction du système de santé, du planning familial, de la sécurité alimentaire, de la politique du médicament (y compris de la fabrication des vaccins), de la médecine préventive et de l'assurance maladie.

Le niveau central comporte à la fois des départements dédiés à la gestion administrative des activités de soins et de prévention, des établissements hospitaliers (hôpitaux centraux) des centres de recherche spécialisés (les instituts Pasteur en particulier) et des entreprises publiques à vocation commerciale. Il est bâti sur un modèle pyramidal organisé en quatre échelons, dont deux sont réellement décisionnels :

- l'échelon central à partir duquel se définit la politique nationale de santé
- et celui des provinces et des villes qui gère la politique de santé locale.

Les services de santé suivent théoriquement les politiques élaborées par le ministère de la Santé, théoriquement, car en réalité ce sont des extensions des autorités locales incarnées par le comité populaire provincial. Plus la province est riche, plus les services de santé locaux sont autonomes et parfois en conflit avec l'échelon central.

La part des dépenses de santé dans le PIB est en constante augmentation depuis vingt ans (4,9% du PIB en 1999, 6% en 2008). Les sources de financements publiques proviennent de trois sources : l'échelon central, l'échelon local et le système d'assurance maladie.

Ces financements publics ne représentent qu'un peu plus de 30% des dépenses de santé; 65% des dépenses sont prises en charge par les familles par paiement direct.

Le système d'assurance santé ne concourt qu'à 13% des dépenses de santé. Il couvrait en 2011, 57 millions d'assurés, contre 37 millions en 2008.

Ce système est financé par des cotisations sur les salaires (4%) et par le produit de taxes sur le tabac, l'alcool et les transports.

Pour compléter ce système fragile, le secteur des assurances santé privées est en pleine expansion avec 37 compagnies représentées, dont le groupe "Prévoir", Groupama, Malakof – Mederic.

#### **2.1.4 La tuberculose au Vietnam (9) :**

En 2014, l'organisation mondiale de la santé a publié des statistiques concernant la tuberculose au Vietnam. Parmi une population de 92 millions, en 2014, la prévalence de la tuberculose était estimée à environ 180 000 personnes soit un taux de prévalence environ de 196 sur 100 000. L'incidence estimée était de 130 000 habitants soit un taux de 140 pour 100 000 habitants.

77% des patients atteints de tuberculose ont été détectés tout formes confondues.

Seuls 100 349 personnes ont été déclarés en 2014 qu'il s'agisse de nouveaux cas ou de rechutes.

49 938 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire et 7 114 rechutes de tuberculose pulmonaire ont été confirmés bactériologiquement en 2014; 25 179 cas déclarés ont été diagnostiqués cliniquement.

Cinq pour cent des tuberculeux sont VIH positifs ; 73% des patients atteints de tuberculose ont un statut VIH connu. 73% des patients tuberculeux séropositifs sont sous traitement antirétroviral.

Le Vietnam est au 4<sup>ème</sup> rang sur 27 pays avec un haut risque de tuberculose multirésistante.

En 20 ans, le gouvernement Vietnamien a développé un programme de gestion des tuberculoses pharmacorésistantes en améliorant les services de diagnostics et de traitements des tuberculoses multirésistants.

La proportion de patients ayant une tuberculose multirésistante inscrits pour le traitement de deuxième ligne parmi le nombre de patients atteint d'une tuberculose multirésistante, est de 18,7%. Ce faible nombre d'inscriptions est dû à une faible détection des cas présumés de tuberculose multirésistants, spécialement parmi les patients VIH positifs atteints de la tuberculose.

La proportion des patients testés porteurs d'une tuberculose résistante ou multirésistante est de 6% parmi les nouveaux cas et de 96% parmi les cas déjà traités, soit un total de 13 829 patients. 2 198 personnes testées sont résistantes aux traitements et 1 532 ont eu un traitement anti tuberculeux multirésistant.

Il y a de nombreuses raisons expliquant ce faible taux de détection, incluant : la faible détection, la politique locale, le manque d'évolution des hôpitaux généraux des districts et la limitation des ressources.

Cependant, le Vietnam a une haute proportion de cas traités par le traitement de deuxième ligne parmi les cas détectés de tuberculose multirésistante et un taux de succès élevé du traitement. Le Vietnam doit intensifier sa politique de santé dans le diagnostic de nouveaux cas en particulier chez les patients HIV positif et les patients en contact avec les patients atteints de tuberculose multirésistante. La capacité de traitement augmentera lorsque le nombre de cas diagnostiqués augmentera.

En 2014, il y avait 1,1 laboratoires disponibles pour 100 000 habitants pour réaliser des frottis, 1,2 laboratoires pour 5 millions d'habitants pour faire des cultures. 0,1% de test de pharmacosensibilité pour 5 millions d'habitants. Il y a 30 sites disponibles pour effectuer Xpert MTB/RIF.

Le financement de la lutte antituberculeuse est réalisé à hauteur de 10% par des financements internes et à hauteur de 17 % par des financements externes. Le déficit s'élève à 72 %.

## 2.2 Mon stage au Vietnam



Figure 2 : Hôpital des maladies infectieuses et tropicales d'Ho-Chi-Minh ville.

Le stage s'est déroulé pendant deux mois à l'hôpital d'infectiologie et de maladies tropicales, situé dans le quartier chinois d'Ho-Chi-Minh-Ville, ou district 5. Cet hôpital, également hôpital de référence pour tout le sud du Vietnam, possède 10 départements d'environ 40 lits chacun.

Les départements sont répartis en fonction des pathologies ou de la spécialisation.

Les conditions de prise en charge sont très précaires. Il y a peu de moyens financiers. C'est le centre de référence du sud du Vietnam pour les maladies infectieuses.

Les services sont débordés, les patients se partagent les lits et dorment également dans les couloirs. Cet hôpital possède une unité de recherche en maladies tropicales en collaboration avec l'Université d'Oxford (OUCRU), ce qui permet d'avancer la recherche dans les maladies fréquentes au Vietnam et en Asie du Sud-Est et négligées dans les pays développés.



Figure 3 : Des services de soins surchargés.

J'ai été prise en charge en même temps que deux étudiantes américaines. Nous avons été guidées par le docteur Dr Ho D. Ngia qui était notre responsable. Le premier jour a consisté à nous expliquer les différents services de l'hôpital. La langue a mis rapidement des barrières pour communiquer, que se soit avec les patients ou avec les médecins.

Notre responsable nous explique qu'il est important de passer dans chaque département afin de voir les principales pathologies rencontrées au sein de l'hôpital. Nous sommes conviées à ne venir que le matin. L'après-midi, les étudiants vietnamiens sont habituellement en cours. Nous devons changer de département toutes les unes à deux semaines en fonction de la disponibilité d'accueil du département.

Nous sommes allées dans les départements des fièvres infectieuses et des méningites, des hépatites, de l'HIV, des soins intensifs adultes et enfants et de la pédiatrie.

Nous passons les deux premières semaines de stage dans le département de fièvres infectieuses et méningites. Ce département comporte 7 chambres dont 4 publiques (15 patients) et trois privées (2 patients par chambre), ainsi qu'environ 10 lits d'appoint dans les couloirs. La moitié des patients est suspectée de méningite tuberculeuse, d'autres patients ont la dengue ou des fièvres inexplicables. Il n'y a aucun isolement des patients. Les ponctions lombaires sont réalisées dans les chambres ou dans les couloirs sans protection particulière (désinfection, masque, port de gants).

Dès la première semaine, j'ai décidé de faire un mémoire sur la méningite tuberculeuse, j'en ai informé le responsable. J'ai demandé à avoir accès aux dossiers des patients (qui étaient écrits en vietnamien) afin de pouvoir récolter des données. Le responsable m'a dit que ce n'était pas possible mais qu'il me fournirait d'anciens dossiers médicaux. Je me suis donc orientée vers une étude rétrospective de patients atteints de méningite tuberculeuse pris en charge par un hôpital Vietnamien.

A la fin des deux premières semaines, nous avons été envoyées au département de soins intensifs pour adultes, qui comporte 18 lits pour 25 patients, 50 infirmières et 8 médecins. Il est subdivisé en plusieurs salles dont une réservée aux nombreux cas de tétanos et une pour la Dengue. Les familles ont un droit de visite d'une heure par jour. Nous y avons également vu des patients souffrant d'hépatite chronique, de choc septique.

Nous sommes allées ensuite dans un service de soins intensifs pour enfants, géré par 6 médecins et 32 infirmières. La plupart des patients sont attachés à leur lit, les parents peuvent venir 3 à 4 fois par jour pendant environ une heure. Nous y avons rencontré des enfants

souffrant d'encéphalite, de syndrome pied-main-bouche, de dengue, de tétanos néonatal et de rougeole.

Nous sommes allées au département dédié à l'HIV, très calme par rapport au reste de l'hôpital, et dont les chambres n'ont qu'un seul lit. Ce département héberge entre 50 à 80 patients, souffrant pour la majorité des complications dues aux infections secondaires du SIDA qui est toujours détecté assez tard malgré les efforts de prévention mis en place depuis quelques années, surtout à Ho-Chi-Minh-Ville où la prévalence augmente. Les patients étaient répartis dans un petit immeuble de trois étages avec une cour centrale. Nous avons eu droit de voir les patients pendant des temps très courts et toujours accompagnées.

Le quatrième département est dédié aux hépatites, très fréquentes au Vietnam (surtout l'hépatite B). La transmission dans l'enfance est fréquente. Ce département de 17 chambres et de 5 médecins s'occupe également des cirrhoses chez des patients de 20 à 30 ans.

La fin du stage s'est déroulée dans le département de pédiatrie. Nous étions en pleine épidémie de rougeole au Vietnam et le service était surpeuplé d'enfants atteints de rougeole à tous les stades. L'hospitalisation consistait à les isoler de la population générale et de surveiller la survenue de complications.

A la fin du premier mois, le responsable a pu me fournir différentes études qui avaient été réalisées dans l'hôpital en rapport avec la méningite tuberculeuse.

Au cours du deuxième mois, j'ai seulement pu rencontrer deux fois Dr Ho D. Gnia. Il était très occupé entre l'hôpital et la Faculté de médecine. Il m'a répété qu'il me fournirait les anciens dossiers des patients atteints de méningite tuberculeuse dans le mois. A la fin du stage, il m'a confié qu'il ne pouvait pas me transmettre ces documents. Je n'ai pas eu d'autres explications. Est-ce que son agenda faisait qu'il n'avait pas le temps de m'aider à réaliser ce travail ? Est ce que l'hôpital refusait de fournir des informations sur les dossiers des patients sans pouvoir donner leur accord sur le travail effectué ?

La barrière de la langue nous a rendues dépendants des médecins qui se sont occupés de nous. Dans la mesure où sans leur interprétation en anglais, nous ne pouvions pas lire les dossiers ni comprendre les décisions des visites du matin (rédigées en anglais). Les médecins disposés à nous expliquer avait également leur travail de médecin à faire et ne pouvaient s'occuper de nous que sur un temps limité.

Ce stage a été très enrichissant pour connaître la prise en charge de maladies tropicales dans un pays en voie de développement où les moyens pour la santé sont limités. Le nombre

important de patients atteints de tétanos, d'hépatite B et de rougeole montre la faible efficacité des campagnes de vaccinations dans la population générale.

### **3) GENERALITES :**

#### **3.1 La tuberculose :**

La tuberculose reste l'une des maladies transmissibles causant le plus de décès dans le monde. Il s'agit de la troisième cause de mortalité par maladies infectieuses dans le monde, touchant surtout les populations en situation de précarité et/ou dans les pays en développement.

En 2013, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million en sont décédées, dont 360 000 VIH-positives.

La maladie recule lentement chaque année. On estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces. Toutefois, la mortalité reste encore élevée alors que la plupart d'entre eux seraient évitables. (11)

Parmi 9 millions de personnes qui auraient contracté la tuberculose en 2013, plus de la moitié (56 %) vivaient dans les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. Un autre quart vivait dans la région Afrique, où l'on recensait également les taux les plus élevés de cas et de décès dans la population. L'Inde et la Chine représentaient 24 % et 11 %, respectivement, du total cas (11).

En 2013, 6,1 millions de cas de tuberculose ont été notifiés à l'OMS. Parmi eux, 5,7 millions étaient nouvellement diagnostiqués et 400 000 étaient déjà sous traitement. Il s'ensuit que 3 millions de cas environ, soit n'ont pas été diagnostiqués, soit l'ont été sans être notifiés aux programmes de lutte antituberculeuse nationaux.

Le taux de guérison est resté élevé chez les nouveaux cas (86 %). (11)

La tuberculose humaine est une infection à mycobactéries (bacilles acido-alcool-résistants ou BAAR). Elle se multiplie en intra et extracellulaire, la croissance est lente et le métabolisme est en aérobie strict. Le complexe tuberculosis est principalement le mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch) et plus rarement le mycobacterium bovis et le mycobacterium africanum.

La tuberculose se transmet lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose-maladie.

Lors de la primo-infection, la pénétration du bacille au niveau du parenchyme pulmonaire se fait par phagocytose par les macrophages qui se transforment en cellules épithélioïdes et forment un granulome centré par la nécrose caséuse. Lors de la destruction des mycobactéries, le granulome se calcifie et évolue vers la guérison dans 90% des cas.

Les examens complémentaires pour le diagnostic de la primo-infection sont le virage de l'IDR à la tuberculine (interprétation en fonction du statut immunologique du patient et de la vaccination BCG) et la radiographie pulmonaire et / ou la TDM pulmonaire.

Dans 10% des cas, les mycobactéries persistent et se multiplient très lentement : c'est l'infection tuberculeuse latente avec un risque d'évolution vers la tuberculose-maladie.

Les granulomes ne peuvent pas empêcher la multiplication des mycobactéries qui vont diffuser aux ganglions régionaux via les macrophages, puis par voie lymphatique ou hématogène vers les tissus (apex pulmonaire, corps vertébraux, épiphyse des os longs, méningés).

Le diagnostic de la tuberculose maladie repose sur l'examen clinique, l'IDR à la tuberculine, les examens radiologiques prescrits en fonction des signes cliniques et l'examen bactériologique.

L'examen bactériologique est la clé du diagnostic. Il repose sur la présence de bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) à l'examen microscopique direct avant tout traitement avec concordance clinique et/ou efficacité thérapeutique. La multiplication des sites bacillaires impose la recherche de BAAR dans une grande variété de prélèvements.

La méthode de référence est la coloration de Ziehl-Nelsen. Mais, le taux de détection de la tuberculose contagieuse à BAAR positifs à l'examen microscopique direct reste faible.

La culture sur le milieu solide de Löwenstein-Jensen est la méthode de référence permettant de confirmer le diagnostic lorsque l'examen direct est négatif. Elle permet également de déterminer la sensibilité aux traitements antituberculeux.

C'est pourquoi, le développement de nouveaux outils de diagnostic a été une des priorités pour l'OMS. Les nouveaux tests de diagnostic sont :

- l'examen microscopique : en 2008, l'OMS a révisé la définition des cas frottis positif pour les pays à haute prévalence d'infection à VIH, définissant un cas frottis positif à partir d'un seul résultat de crachat frottis positif ( $\geq 1$  BAAR/100 champs) sur deux crachats collectés, le deuxième n'étant examiné que si l'examen du premier crachat est négatif. De plus, l'utilisation d'un microscope à fluorescence augmente la sensibilité de 10% par rapport à la méthode classique de Ziehl-Nelsen et permet une lecture entre 3 et 4 fois plus rapide des frottis.

- les méthodes de culture sur milieux liquides (système Bactec) ont une sensibilité supérieure à celles en milieux solides, sont automatisables et réduisent les délais de résultats de 6 à 2 semaines.

- les méthodes moléculaires : La recherche du génome de *Mycobacterium tuberculosis* par des techniques de PCR est utilisée pour le diagnostic rapide de la tuberculose et la détection rapide de la résistance à la rifampicine. Le test XpertMTB/RIF® (*Cepheid, Sunnyvale, CA, USA*) est simple d'utilisation, nécessite peu de manipulations et à un risque faible de production d'aérosol, ce qui permet en théorie son utilisation par du personnel peu qualifié au niveau des centres de santé dans les pays du sud. Ce test est recommandé par l'OMS. Il permet de diminuer le nombre de tuberculoses traitées sans confirmation bactériologique. Il permet d'identifier les résistances à la rifampicine qui sont un très bon marqueur de tuberculose multirésistante.

Un autre test, le Genotype®MTBDR permet de dépister la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.

- le diagnostic immunologique est de peu d'utilité, l'IDR à la tuberculine étant négative en raison de la vaccination systématique par le BCG et de l'anergie tuberculinique chez les patients VIH positifs.

Quant aux tests IGRA, qui détectent l'INF gamma et permettent le diagnostic des infections tuberculeuses latentes, ils n'ont pas de place actuellement dans les pays à forte incidence de tuberculose-maladie qui ne prennent pas en compte les infection tuberculeuse latentes.

**En pratique, dans les pays en voie de développement, le diagnostic de tuberculose pulmonaire repose sur l'examen microscopique des crachats. Toutefois, en raison de sa faible sensibilité, près de la moitié des patients sont diagnostiqués par la clinique et la radiologie sans confirmation bactériologique. (2)**

### 3.2 Les formes cliniques de la tuberculose :

#### ❖ La tuberculose pulmonaire commune :

Elle est due à la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection. Il y a une atteinte préférentielle des lobes les mieux ventilés. Il s'agit de la forme la plus productrice de bacilles, source de transmission à l'entourage.

Les symptômes les plus fréquents sont la toux prolongée, l'expectoration muco-purulente ou hémoptoïque, la dyspnée, l'altération de l'état général.

Au niveau paraclinique :

- La radiographie du thorax peut retrouver des infiltrats des sommets uni ou bilatéraux, évocateurs lorsqu'ils sont excavés ; une caverne unique ou multiple ; un nodule isolé (tuberculome).
- L'IDR tuberculine est positive et peut être phlycténulaire.

Le diagnostic de certitude est bactériologique avec isolement de BAAR. Les prélèvements se font sur les sécrétions bronchiques ou les prélèvements biopsiques. Les BAAR sont visualisés par examen direct (coloration Ziehl-Neelsen), par culture (milieu de Lowenstein-Jensen ou milieu liquide) ou par détection de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR.

Il est nécessaire d'étudier la sensibilité in vitro des traitements antituberculeux majeurs. L'évolution de la tuberculose pulmonaire commune, en cas d'absence de traitement, évolue dans 80% des cas vers le décès. 25% des patients guérissent spontanément et 25% vont évoluer de façon chronique. La tuberculose peut disséminer par voie hématogène vers différents organes. En cas de traitement, la guérison est quasi constant sous traitement adapté et correctement suivi.

#### ❖ **La tuberculose miliaire :**

Elle survient soit après la primo-infection soit en phase terminale d'une tuberculose chronique non traitée.

Au niveau clinique, on peut retrouver une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, un syndrome respiratoire aigue, des signes neuroméningés.

Elle se traduit par des images micronodulaires disséminés régulièrement, bilatérales à la radiographie pulmonaire.

Au niveau biologique, une pancytopénie peut être retrouvée, associée à une cholestase anictérique.

L'IDR est souvent négative. Les bacilles de Koch sont mis en évidence par culture au niveau des sécrétions bronchiques et des biopsies.

La mortalité est imputable à un retard diagnostique.

#### ❖ **Les formes extra pulmonaires :**

Elles représentent 25% des cas de tuberculose en France

##### ➤ La tuberculose ganglionnaire

Principalement localisée au niveau cervicale, les adénopathies sont souvent volumineuses, diffuses, pouvant fistuliser à la peau. La ponction à l'aiguille fine ou la biopsie met en évidence les BAAR à l'examen direct et en culture.

##### ➤ La tuberculose osseuse

L'atteinte osseuse se fait par contiguïté ou par dissémination hématogène ou lymphatique. Elle se diagnostique à la radiographie ou l'IRM. La ponction biopsie peut mettre en évidence un granulome. La culture est seulement positive dans 50% des cas. Elle peut être responsable de déformation osseuse, de tassements vertébraux, de paraplégies.

➤ La pleurésie tuberculeuse

Elle est satellite d'une primo-infection ou de l'extension locale d'une réactivation tuberculose pulmonaire. La radiographie pulmonaire retrouve une opacité pleurale.

L'IDR est positive sauf en cas d'immunodépression. La ponction pleurale ramène un liquide clair, exsudatif, lymphocytaire, la recherche de bacille de Koch à l'examen direct est négative et elle est positive dans moins de 50% des cas lors de la réalisation de la culture.

➤ La péricardite tuberculeuse :

Elle est d'évolution subaiguë avec une fièvre, des douleurs thoraciques, une dyspnée, un frottement péricardique. Le diagnostic de péricardite se fait avec l'électrocardiogramme, la radiographie thoracique et l'échocardiographie. La culture du liquide péricardique est positive dans 50% des cas. Elle peut se compliquer d'une tamponnade ou d'une péricardite chronique.

➤ La tuberculose rénale :

Elle est fréquente mais souvent asymptomatique. Il faut la rechercher devant une leucocyturie aseptique. Elle est le plus souvent asymptomatique mais elle peut se manifester par une dysurie, des douleurs.

Pour en faire le diagnostic, il faut prélever trois jours de suite les urines du matin. Elle peut se compliquer d'une hydronéphrose ou d'une dissémination génitale.

➤ La tuberculose génitale :

Elle est souvent associée une atteinte rénale pour les hommes ou d'origine hématogène pour les femmes. Elle est responsable de prostatite, épидидymite chez les hommes et de troubles menstruels, de douleurs pelviennes chez les femmes. Le diagnostic est anatomo-pathologique.

➤ La tuberculose digestive :

Elle peut être localisée à n'importe quel niveau de l'appareil digestif. Elle peut entraîner une anorexie, une diarrhée, une obstruction digestive, une hémorragie.

Le diagnostic se fait par fibroscopie œsogastroduodénale ou coloscopie

- La tuberculose péritonéale
  
- La tuberculose laryngée
  
- La méningite tuberculeuse :

Elle représente 1% de tous les cas de tuberculose. Avant le traitement antituberculeux, l'issue était fatale. C'est une forme très grave avec une létalité élevée ou des séquelles neurologiques sévères dans 50% des cas avec des déficits focaux, une hémiplégie ou une paraplégie. Nous allons approfondir l'étude de cette forme clinique dans le chapitre suivant.

### **3.3 Détection et traitement de la tuberculose multirésistante (7) :**

La tuberculose multirésistante est définie comme une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, assortie ou non d'une résistance à d'autres médicaments de première intention. La tuberculose ultrarésistante est définie comme la résistance au moins à l'isoniazide et la rifampicine, à n'importe quelle fluoroquinolone, et l'un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine).

Le projet « TBXPert » démontre les progrès dans les tests de dépistage de la tuberculose. Jusqu'à très récemment, la seule technique disponible de dépistage de ces cas reposait sur une ancienne méthode d'observation au microscope de culture des bactéries en laboratoire.

Recommandé par l'OMS, le « GeneXpert » est une machine qui permet de diagnostiquer les cas de tuberculoses multirésistantes rapidement (2 heures environ contre 4 à 6 semaines antérieurement). L'efficacité de la technique « GeneXpert » a largement été démontrée dans ce diagnostic de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA.

La proportion de cas de tuberculose pharmacorésistante est d'environ 3,7% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde. La proportion est bien plus grande chez les patients déjà traités, chez laquelle, elle atteint 20% environ. La fréquence de la tuberculose multirésistante varie sensiblement d'un pays à l'autre. Quelque 9% des cas de tuberculose

multi-résistantes sont aussi résistants à deux autres classes de médicaments et sont classés dans les cas de tuberculose ultra-résistante.

En 2011, l'OMS estimait à 0,5 million environ le nombre de cas de tuberculoses multi-résistantes dans le monde.

### **3.4 La co-infection VIH/tuberculose :**

L'infection VIH/SIDA est un problème majeur de santé publique et reste une priorité dans la lutte antituberculeuse. La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente chez les patients VIH positifs et leur première cause de décès.

La première intervention pour réduire la charge de la tuberculose chez les patients VIH consiste à dépister le VIH chez les patients tuberculeux. En 2013, le statut VIH était connu chez 48% des patients tuberculeux connus et au moins un tiers des 36 millions de personnes vivant avec le VIH étaient infectés par le bacille de la tuberculose.

On estime que parmi 9 millions de personnes ayant contracté la tuberculose en 2013, 1,1 million (13 %) étaient VIH-positives. Le nombre de décès dus à la tuberculose associée au VIH est en baisse depuis près de dix ans. (11)

Des progrès majeurs dans la lutte contre la co-infection VIH/tuberculose ont été accomplis au cours de ces dernières années. Le nombre de personnes vivant avec le VIH dépistés pour la tuberculose a été multiplié par 12 et le dépistage du VIH chez les patients tuberculeux a été multiplié par 5.

Le traitement antirétroviral est la principale intervention pour réduire la mortalité parmi les tuberculeux VIH-positifs. En 2013, 70 % d'entre eux en bénéficiaient.

Outre la mise en route rapide du traitement antirétroviral, le traitement préventif à l'isoniazide est la principale intervention de prévention de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. En 2013, seuls 21 % des pays du monde, et 14 pays à forte charge de tuberculose et de VIH sur 41, ont indiqué administrer un traitement préventif à l'isoniazide aux personnes vivant avec le VIH.

Le VIH favorise l'apparition de la tuberculose évolutive chez le sujet récemment infecté et ayant une infection latente. Il favorise la réactivation d'une infection tuberculeuse latente et accroît le taux de récurrence de la tuberculose par réactivation endogène

La forme la plus fréquente de tuberculose chez les malades infectés par le VIH est la tuberculose pulmonaire, exclusive dans 55 à 60% des cas.

Nous observons plus fréquemment chez les VIH positifs des tuberculoses extra-pulmonaires isolées ou associées à la tuberculose pulmonaire et des tuberculoses multifocales ou disséminées. Des antécédents de tuberculose sont souvent retrouvés, ce qui est en faveur d'une réinfection endogène.

La présentation clinique des tuberculoses extra-pulmonaires est souvent trompeuse, ce qui entraîne un retard au diagnostic. Il en est ainsi de la méningite tuberculeuse. La recherche d'une autre localisation, en particulier pulmonaire, est impérative.

Chez les patients VIH infectés par le bacille de Koch, la bacilloscopie est l'examen essentiel mais il faut savoir que plus de 50% de ses examens sont négatifs à un stade avancé. Les autres examens n'ont que très peu d'intérêt.

La positivité de la bacilloscopie est moins fréquente chez les sujets infectés par le VIH avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Il faut avoir conscience que la stratégie de lutte contre la tuberculose (dépistage et traitement) n'a aucune raison d'être différente pour les sujets VIH+ ou non, ou à statut inconnu, car l'expression de l'infection et de la maladie n'est pas différente tant que l'immunodépression est modérée. (11)

### **3.5 La méningite tuberculeuse :**

Elle est difficile à diagnostiquer et à traiter. A la différence de la tuberculose pulmonaire, qui a fait l'objet de nombreuses études, le diagnostic et le traitement de la méningite tuberculeuse ont fait l'objet de peu d'attention. La raison pour laquelle la maladie tue ou handicape plus de un quart des personnes infectées n'a pas encore été élucidé. Le meilleur test diagnostique, le meilleur traitement et sa posologie ne sont pas connus.

En pratique, sont mis en évidence chez les patients atteints d'une méningite tuberculeuse le plus souvent :

- Une exposition récente avec un individu atteint de la tuberculose (en particulier chez les enfants),
- La mise en évidence d'une atteinte tuberculeuse ailleurs, en particulier la tuberculose miliaire à la radiographie pulmonaire,

- Une infection par VIH.

D'autres facteurs de risques sont retrouvés tel que la malnutrition, une rougeole récente chez les enfants, l'alcoolisme et les médicaments immunosuppresseurs.

Le diagnostic se fait à la phase aiguë par l'examen microscopique puis la culture de plus de 5 ml de liquide céphalorachidien (LCR). Lorsque le traitement a déjà été initié, le diagnostic se fait par PCR sur le LCR.

Le traitement comprend, au cours des deux premiers mois, quatre médicaments (isoniazide, pyrazinamide, rifampicine et soit streptomycine ou éthambutol. Puis le traitement est réduit, sept à dix mois plus tard, à l'isoniazide et la rifampicine. Chez les patients, non atteints par VIH, un traitement adjuvant avec dexaméthasone est administré, en fonction de l'âge du patient et de la sévérité de la maladie.

### **3.5.1 Cas clinique :**

Il s'agit d'un homme âgé de 54 ans, travailleur. Il vit à Ho-Chi-Minh-Ville, admis en juin 2014 pour des céphalées.

L'anamnèse retrouve une asthénie, une anorexie, une perte de poids et une toux qui ont débuté huit jours auparavant, sans fièvre ni vomissement. Deux jours avant l'admission, des céphalées, des vomissements après les repas sont apparus. Le patient est très asthénique et il est toujours apyrétique. Le patient a été diagnostiqué HIV/SIDA en 2012 et a été traité par traitement anti rétroviral et cotrimoxazole.

Le patient a été diagnostiqué et traité pour une tuberculose pulmonaire en 2013.

A l'admission le patient est confus, il présente un score de Glasgow égal à 14. Les constantes montrent un pouls à 84 bpm, une pression artérielle 140/80 mmHg, une température à 38°C, une fréquence respiratoire à 26 cycles par minute.

Au niveau clinique, l'examen cardiovasculaire est normal, l'auscultation pulmonaire est normale. L'abdomen est souple, sans organomégalie, sans ictère. L'examen neurologique retrouve une raideur de nuque, absence de paralysie faciale, absence de signe neurologique focale.

Au niveau des examens paracliniques :

- Leucocytes à 8 980/microlitre (neutrophiles à 73%, lymphocytes 13%, monocytes 13%), hémoglobine 12,4g/dl, plaquettes 523 000/microlitre, nombres CD4 80/microlitre, créatinine

77 micromol/l, ALAT 49 U/l, ASAT 32 U/l, Gamma GT 405 U/l. L'antigène HBs est négatif ainsi que la sérologie du virus de l'hépatite C.

La radiographie pulmonaire retrouve un infiltrat dans les deux poumons évoquant soit une tuberculose soit une atteinte par *Pneumocystis jiroveci*.

L'échographie abdominale est normale. L'électrocardiogramme est normal.

La ponction lombaire retrouve une pression normale et un liquide clair, jaune. Dans le LCR, les leucocytes sont à 163 éléments/mm<sup>3</sup> (1% neutrophile, 99% lymphocytes), les protéines à 6,3 g/l, glucose LCR/sang : 1,95/8,8 mmol/l, lactates 7,48 mmol/l, l'examen direct au Gram est négatif, ainsi que l'examen à l'encre de chine. Le test AFB est positif.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse est porté. Un traitement antituberculeux est prescrit pour neuf mois. Il comprend de la streptomycine à 20 mg/kg/jour par voie IM, de la rifampicine 10 mg/kg/jour per os, l'isoniazide 5 mg/kg/jour per os, le pyrazinamide 25mg/kg/jour per os et l'éthambutol 15-20 mg/kg/par jour per os.

Un traitement par dexaméthasone 0,3 mg/kg/jour est administré par voie IV, dont la durée n'est pas connue. Le devenir du patient n'est pas connu.

### 3.5.2 Etiologies des méningites au Vietnam

Au Vietnam, la surveillance des méningites par les autorités sanitaires repose sur des définitions cliniques. La plupart des données proviennent d'études récentes réalisées par les hôpitaux de référence, à Ho-Chi-Minh Ville. *Streptococcus suis* est cause de méningite dans 40 % des cas. D'autres bactéries sont retrouvées : *Streptococcus pneumoniae* (23%), *Neisseria meningitidis* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (3%), et dans 2,5% *E. coli*, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Récemment, trois adultes ont eu une méningite à *Listeria monocytogenes*, une cause rare au Vietnam.

L'encéphalite japonaise est une cause importante d'encéphalite en pédiatrie. Les autres virus isolés sont les entérovirus (9,3%), la dengue (4,6%) puis dans 0,5% des cas, herpes simplex, cytomégalovirus et influenza A/H5N1. Le diagnostic étiologique est porté chez 50% des patients.

Il est difficile de connaître le pourcentage de méningite tuberculeuse étant donné les difficultés à confirmer le diagnostic. A Ho-Chi-Minh Ville, la méningite tuberculeuse correspondrait à une méningite sur trois chez les patients admis pour une méningite.

La méningite à éosinophiles est rare au Vietnam. Souvent l'étiologie fait défaut et le traitement est empirique est par corticostéroïdes et albendazole. Plusieurs parasites, endémiques du Vietnam, peuvent envahir le système nerveux central, incluant le *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinerigium*, *Trichinella spiralis*, les cysticerques, toxocara ou la douve du poumon.

### 3.5.3 La physiopathologie de la méningite tuberculeuse :

La physiopathologie de la méningite tuberculeuse est peu comprise. Le rôle contradictoire « *Tumour necrosis factor alpha* » (TNF alpha) dans la physiopathologie montre la complexité du système.

La libération de mycobactéries tuberculosis dans l'espace sub arachnoïdien est le résultat de la réponse des lymphocytes T dépendant qui se caractérisent macroscopiquement par un granulome caséux inflammatoire.

Dans la tuberculose pulmonaire, TNF alpha joue un rôle important dans la formation du granulome mais il participe également à la réponse de l'hôte dans la destruction du tissu infecté.

Dans une étude chez les lapins, un traitement comprenant des antibiotiques et de la thalidomide, un anti TNF alpha, a augmenté la survie et l'issue neurologique. Les premières recherches montrent que la thalidomide était sûre et bien toléré. Une étude a débuté chez les enfants mais a du être arrêtée rapidement dû à différents événements survenus dans le groupe avec thalidomide et n'a donc pas pu prouver son efficacité.

Le nombre et le type de leucocytes dans le LCR aident à différencier la méningite tuberculeuse des autres types de méningites mais leur rôle est peu connu en physiopathologie. De façon typique, le LCR comprend un taux élevé de leucocytes avec une prédominance de lymphocytes, un taux élevé de protéines et une proportion de glucose entre le LCR et le sang faible.

Cependant le taux des leucocytes peut être bas chez les personnes présentant un déficit immunitaire telle que les personnes âgées ou les patient atteints du VIH. Un faible taux de globules blancs est associé à un mauvais pronostic.

Les cellules neutrophiles peuvent dominer, surtout en début de maladie et un taux élevé de cellules neutrophiles augmentent les probabilités de porter le diagnostic et les chances de survie.

Les cellules neutrophiles ont sûrement un rôle ainsi que la cinétique de la réponse lymphocytaire dans le processus pathologique.

#### **3.5.4 Les conséquences pathologiques de la méningite tuberculeuse :**

Les conséquences macroscopiques de l'infection ont fait l'objet de recherches sur les cadavres et plus récemment en utilisant les scanners et les imageries résonance magnétiques (IRM) cérébrales.

Les anomalies neurologiques apparaissent avec le développement d'un exsudat inflammatoire qui affecte principalement les fissures sylviennes, les citernes basales, le cervelet. Trois processus sont les plus souvent rencontrés :

- L'exsudat obstrue le liquide céphalo-rachidien (LCR) et entraîne une hydrocéphalie.
- Les granulomes fusionnent et forment des tuberculomes. En fonction de leur localisation, les symptômes cliniques sont différents.
- Une obstruction vasculaire peut entraîner une ischémie et des symptômes d'accident vasculaire cérébral.

Des symptômes aspécifiques ont été décrits. Des mouvements anormaux peuvent être présents en cas d'atteinte des ganglions de la base.

La méningite tuberculeuse avec une atteinte médullaire représente moins de 10% des cas, occasionnant le plus souvent une paraplégie.

Une atteinte tuberculeuse vertébrale est présente chez un quart des patients atteints d'une méningite tuberculeuse associée à une atteinte médullaire, parfois associée avec un abcès paravertébral fusiforme.

Une atteinte du cordon extradurale par un tuberculome est responsable de 60% des cas des paraplégies non osseuses.

La méningite tuberculeuse peut entraîner aussi des complications métaboliques dont la plus commune est l'hyponatrémie qui affecte 50% des patients, en rapport avec un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti diurétique (SiADH).

Les patients atteints d'une méningite tuberculeuse et ayant une hyponatrémie ont une volémie plasmatique basse, une natriurèse conservée avec des concentrations normales d'hormones anti durétiques, il y a une forte corrélation entre le facteur natriurétique auriculaire et le sodium. Le SiADH est le syndrome qui explique le mieux cette complication. Malgré les investigations, le traitement de l'hyponatrémie n'est pas élucidé. Le sérum physiologique semble le mieux indiqué dans le cas d'hyponatrémie avec hypovolémie et restriction hydrique en cas d'hypovolémie associée à une euvolémie.

### **3.5.5 Le diagnostic de la méningite tuberculeuse**

#### **❖ Le diagnostic clinique**

Trois facteurs importants interviennent dans la difficulté de diagnostiquer les patients de la méningite tuberculeuse. En premier, la présentation clinique qui est non spécifique ; en second, la faible quantité de bacilles de Koch dans le LCR réduit la sensibilité des tests bactériologiques conventionnels ; en troisième, les méthodes diagnostiques alternatives ne sont pas complètement développées.

La méningite tuberculeuse ne peut difficilement être diagnostiquée que sur la clinique. Une récente exposition peut aider au diagnostic, en particulier chez les enfants.

La radiographie pulmonaire retrouve une infection tuberculeuse latente ou active dans 50% des cas. Cette recherche est faiblement spécifique dans les régions à haute prévalence de tuberculose pulmonaire. Lorsque l'on retrouve une tuberculose miliaire, cela suggère une évolution multiorganique et présente une grande spécificité.

L'intradermo-réaction a une valeur limitée dans le diagnostic, hormis chez les enfants.

Les conséquences fatales lors d'un traitement initié trop tard, poussent les médecins à encourager un traitement empirique lorsque la clinique, l'épidémiologie et les résultats des laboratoires sont compatibles.

#### **❖ Le diagnostic radiologique**

La TDM ou L'IRM cérébrale donnent des informations pour le diagnostic et lorsque des complications apparaissent.

Cependant, nous possédons de faibles données radiologiques pour différencier la méningite tuberculeuse des autres pathologies.

Le rehaussement des méninges basales, le tuberculome ou les deux sont sensibles à 89% et 100% spécifique pour la méningite tuberculeuse. Une étude récente montre que une hyperdensité des citernes basales, au scanner, est le signe le plus spécifique radiologique pour les enfants atteints d'une méningite tuberculeuse.

L'IRM cérébrale est supérieure à la TDM pour étudier le tronc cérébral, le cervelet, les tuberculomes, les infarctus et l'extension de l'exsudat inflammatoire. Mais l'IRM n'est pas le meilleur moyen pour différencier la méningite tuberculeuse des autres pathologies (la méningite à cryptococcoque, l'encéphalite virale, la sarcoïdose, les métastases et les lymphomes).

#### ❖ Le diagnostic biologique (14)

Des études controversées ont analysé le rôle de la bactériologie et les techniques moléculaires dans le diagnostic de la méningite tuberculeuse.

Les anciennes études suggéraient que le BK pouvait être retrouvé dans le LCR, après coloration de Zeihl-Neelsen, dans tous les cas vu précocement par un laborantin très entraîné. Mais c'est rarement le cas dans les laboratoires actuels.

La probabilité de retrouver la mycobactérie à l'examen direct ou en culture dépend de l'examen méticuleux au microscope et en culture sur un volume important de LCR (supérieur à 5 ml).

Une étude récente montre que, avant d'avoir débuter le traitement, la coloration de Zeihl-Neelsen et l'amplification directe de la mycobactérie tuberculosis avaient une sensibilité de 52% et 38% respectivement.

Cinq à quinze jours après le traitement, ces chiffres chutent respectivement à 2% et 28%. Ces données suggèrent qu'avant de débuter le traitement, la bactériologie est plus sensible que la PCR mais que les méthodes moléculaires sont meilleures une fois le traitement initié. Quoiqu'il en soit, le diagnostic de méningite tuberculeuse ne peut être exclu par ces tests, même si les deux sont négatifs.

### 3.5.6 Le traitement de la méningite tuberculeuse :

Alors que le traitement optimal de la tuberculose pulmonaire résulte de nombreuses études, ce n'est pas le cas de la méningite tuberculeuse. Le choix des traitements, la posologie et la durée ne sont toujours pas très précises.

Il existe des principes communs de traitement aux deux pathologies. Le rôle des différents traitements antituberculeux guide leur utilisation. L'isoniazide tue la majorité des répliquations bacillaires dans les deux premières semaines de traitement, soutenu par la streptomycine et l'éthambutol. Dans un deuxième temps, la rifampicine et la pyrazinamide stérilisent les lésions en détruisant les bacilles. La rifampicine détruit lentement ou empêche la répliquation des bacilles et la pyrazinamide tue dans des zones hostiles pour la pénétration et l'action d'autres traitements.

Actuellement les recommandations préconisent deux mois de traitement avec une association de quatre médicaments. Cela comprend l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et soit la streptomycine soit l'éthambutol. La streptomycine et l'éthambutol ne peuvent franchir la barrière céphalorachidienne sans inflammation de celle-ci. L'isoniazide et la pyrazinamide passent facilement dans le LCR et sont cruciaux pour la réussite du traitement.

La durée du traitement est de 9 à 12 mois. Une récente étude conclut que un traitement de six mois serait suffisant en cas de probable faible résistance.

La *British Thoracic Society* suggère que le traitement soit rallongé à 18 mois pour les personnes qui ne tolèrent pas la pyrazinamide au cours des deux premiers mois. D'autres recommandent d'administrer la pyrazinamide tout le long du traitement même s'il n'est pas bien supporté. Des études sur la tuberculose pulmonaire montrent que la pyrazinamide a un effet sur l'évolution de la maladie après les deux premiers mois de traitement.

Au traitement antituberculeux, un traitement par dexaméthasone est associé chez les patients atteints de méningite tuberculeuse VIH négatifs, en fonction de la sévérité de la maladie et de

l'âge du patient. Cette association augmente les probabilités de survie mais ne réduit pas l'occurrence des séquelles. Ce résultat est actuellement non expliqué. (13)

La place de la neurochirurgie dans la méningite tuberculeuse n'est pas encore clairement établie. L'hydrocéphalie est une complication fréquente de la méningite tuberculeuse qui peut soit relever des traitements diurétiques, des ponctions lombaires répétées ou bien d'une dérivation ventriculo-péritonéale ou atriale.

Il convient donc de prendre en compte le bénéfice et le risque de chaque traitement en fonction des ressources et de l'expérience des chirurgiens ainsi que des complications d'une chirurgie de dérivation.

### **3.5.7 Mycobacterium tuberculosis résistant aux traitements anti tuberculeux (16) :**

C'est une situation de plus en plus fréquente dont l'évolution et l'implication pour les différents traitements sont peu connues.

Les BK multirésistants à l'isoniazide et la rifampicine confèrent une évolution plus péjorative à la maladie que lorsqu'elles sont sensibles. Le décès survient la plupart du temps avant que les tests de sensibilités au traitements soient revenus.

La résistance de l'isoniazide dans la méningite tuberculeuse est associée, de façon significative, à une stérilité du liquide céphalorachidien de façon durable et un effet bactéricide atténué mais l'effet délétère de la résistance n'est pas mis en évidence tant que le traitement par pyrazinamide est en cours.

En l'absence de données, il est suggéré que en cas de méningite tuberculeuse due à des mycobactéries résistantes à l'isoniazide, d'augmenter le temps du traitement et de délivrer la pyrazinamide tout le long du traitement.

L'OMS recommande l'utilisation de fluoroquinolones dans la tuberculose pulmonaire multirésistante associé à une injection d'un deuxième antibiotique (amycacine, capréomycine). Et enfin deux autres antibiotiques actives lors de l'initiation du traitement.

Les données de la diffusion et de la pharmacocinétique des fluoroquinolones ou d'autre médicaments sont insuffisantes dans la méningite tuberculeuse.

L'éthionamide, la prothionamide et la cyclosérine peuvent traverser facilement la barrière hémato-encéphalique et ont probablement une bonne efficacité. D'autres traitements qui diffusent moins bien, comme l'aminoglycosides, sont utilisés en injection intra-thécale.

En attendant des données suffisantes, le traitement de la méningite tuberculeuse multirésistante est celui de la tuberculose pulmonaire multirésistante. Le choix des médicaments doit être déterminé par la sensibilité aux traitements et la diffusion dans le liquide céphalo-rachidien. Il ne faut pas rajouter un médicament à un traitement qui échoue. Il faut modifier trois médicaments, dont l'un doit être une fluoroquinolone. La résistance à la streptomycine n'entraîne pas de résistance aux autres aminoglycosides, l'amikacine ou la kanamycine peut être utilisée. Le traitement doit durer dix-huit mois.

### **3.5.8 La co-infection avec l'infection à VIH :**

Les études ne montrent pas de modifications des symptômes de la méningite tuberculeuse mais le nombre et la nature des complications varient. Chez les patients porteurs du VIH, la méningite tuberculeuse est plus commune que dans la population générale.

Les décès sont plus fréquents chez les patients VIH atteints d'une méningite tuberculeuse. Des études anciennes ont montré que la méningite tuberculeuse multi-résistante était fatale si elle était traitée par le traitement antituberculeux standard. La détection rapide des cas de résistance en cas de méningite tuberculeuse est compliquée en raison du retard de diagnostic. L'utilisation de GeneXpert MTB/RIF va probablement accélérer le diagnostic de la méningite tuberculeuse résistante. (17)

#### 4) ETUDE GENETIQUE HUMAINE ET TUBERCULOSE AU VIETNAM :

Parmi les sujets en contact avec le bacille de Koch, une minorité (environ 10%) développe une tuberculose clinique, qui est typiquement soit une tuberculose primaire, extra-pulmonaire chez l'enfant, soit une tuberculose de réactivation pulmonaire chez l'adulte. Cette variabilité d'expression dépend pour une large part de facteurs génétiques de l'hôte.

Des études fournissent la preuve du concept d'un spectre continu de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur. L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie de cette maladie et permettre le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

Dans deux génomes humains tirés au hasard, 99,9% de la séquence d'ADN est identique. Le 0,1% restant contient des variations de séquence dont le type le plus commun est le polymorphisme pour un nucléotide *Single Nucleotide Polymorphism* ou SNP. Les SNP sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome. Ces variations sont associées à la diversité entre les populations ou les individus, et entraîne une différence de sensibilité aux maladies et à la réponse individuelle aux médicaments.

Les SNP constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils représentent plus de 90% de toutes les différences entre individus. C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases.

Depuis quelques années des recherches sont réalisées à Ho-Chi-Minh Ville sur la tuberculose et en particulier sur la méningite tuberculeuse. Deux études importantes ont porté sur les variations génétiques et sur la susceptibilité à la tuberculose.

Une étude réalisée au Vietnam a été publiée en 2012 (8) sur la tuberculose et l'association d'une variation génétique de l'immunité de l'hôte. L'hypothèse reposait sur un polymorphisme d'un simple nucléotide dans SIGIRR (*Single-immunoglobulin interleukine-1*

*receptor-related*), un inhibiteur régulateur du récepteur *Toll-like signalisation* et sur le récepteur interleukine 1 (IL-1R), qui serait associé à une susceptibilité à la tuberculose.

L'étude portait sur une population de patients vietnamiens atteints soit d'une tuberculose pulmonaire, soit d'une méningite tuberculeuse. Ils avaient été génotypés 6 SNPs dans la région du gène SIGIRR. Trois SNPs (rs10902158, rs7105848, rs7111432) étaient retrouvés associés avec la tuberculose. Les SNPs ont été retrouvés dans les deux formes cliniques : la méningite tuberculeuse et la tuberculose pulmonaire, avec un risque plus élevé de tuberculose dans le modèle génétique récessif. Cette découverte suggère que les régulateurs inhibiteurs de l'inflammation jouent un rôle primordial dans le contrôle de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*.

A notre connaissance, ce sont les premières associations décrites de polymorphisme (SNP) avec cette région du gène et avec aucune autre maladie infectieuse. (8)

Une deuxième étude publiée en 2015(3) dont nous allons discuter, a étudié le polymorphisme du gène CD43 et la susceptibilité à la tuberculose maladie. Les deux études ont concerné les mêmes patients.

#### **4.1 Méthodologie de l'étude sur le polymorphisme du gène CD43 et la susceptibilité à la tuberculose (3) :**

Tous les sujets ont été recrutés à Ho-Chi-Minh Ville. Les sujets atteints de méningite tuberculeuse ont été recrutés dans deux hôpitaux : l'hôpital de Pham Ngoc Thach et l'hôpital des maladies tropicales. Les patients âgés de plus de 15 ans ont été admis dans ces centres de 1997 à 2008 avec des symptômes de méningite (nuque raide, paramètres anormaux du liquide céphalorachidien), sérologie HIV négative et un examen direct positif avec coloration Ziehl-Neelsen pour le bacille de Koch et/ou à la culture du liquide céphalo-rachidien. Il s'agit-là de la définition de la méningite tuberculeuse.

Les sujets du groupe « découverte » avec une tuberculose pulmonaire ont été recrutés de 2003 à 2004. Les patients avaient plus de 15 ans, pas d'antécédent de traitement anti tuberculeux, absence de miliaire et de tuberculose extra pulmonaire, HIV négative et un crachat positif au bacille tuberculeux ou à la mise en culture du crachat. Les cas de méningites dans le groupe « découverte » répondent aux critères de la méningite tuberculeuse.

Les patients du groupe « validé » ont été recrutés à l'hôpital de Pham Ngoc Tchach mais il diffère du groupe « découverte » par le fait qu'il s'agissait de patients internes et externes.

Le groupe « validé » inclut également les probables méningite tuberculeuses définies par des symptômes cliniques de méningite associée à : une radiographie pulmonaire montrant une tuberculose active, le mycobacterium tuberculosis retrouvé dans un autre spécimen que le LCR et des symptômes évidents de tuberculose extra pulmonaire.

Le groupe témoins correspond à du sang au niveau de cordon de nouveaux-nés de l'hôpital de Hung Vuong. Tous les sujets étaient de l'ethnie vietnamienne Kinh à plus de 99%.

L'étude comprend une population « découverte » (352 cas de tuberculose et 382 sujets témoins) et une population « validée » (339 cas de tuberculose et 376 cas témoins).

Le consentement a été obtenu de tous les patients ou de leur proches si ils n'ont pas pu s'exprimer. Les protocoles ont été validés par l'hôpital des maladies tropicales, l'hôpital de Pham Ngoc Tchach, l'hôpital de Hung Vuong, les services de santé de Ho-Chi-Minh Ville, le comité de recherches ethniques de Oxford Tropical et l'université de Washington.

#### **4.1.1 Sélection du polymorphisme simple nucléotide et évaluation du déséquilibre de liaison :**

Les chercheurs ont sélectionné un haplotype marqué de polymorphisme simple nucléotide (SNPs) dans la population chinoise Han en utilisant le projet international HapMap avec les données provenant du serveur de variation génomique. Ils ont sélectionné 11 SNPs dans la région CD43, qui est localisé à côté d'un anhydrase carbonique VA pseudogène 1 (CA5PA1) et des gènes de quinolinate phosphoribosyltransférase.

#### **4.2 Les techniques génomiques de l'étude :**

L'ADN génomique a été purifié du sang périphérique en utilisant le kit QIAamp DNA blood (Qiagen). Dans le groupe « découverte », les sujets sont génotypés avec Sequenom. Pour le groupe « validé », ils ont utilisé l'essai TaqMan. Tous les candidats SNPs ont été dans le Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ) parmi le groupe témoins selon le test de qualité d'ajustement  $X^2$  et a été plus évalué dans l'association avec la tuberculose.

### 4.3 Les méthodes statistiques de l'étude (3) :

Pour déterminer la fréquence des polymorphismes CD43, dans le groupe « découverte », avec l'association avec la tuberculose dans le modèle génomique, 11 logiciels de statistiques et le package « genass » ont été utilisés.

SNPs a été investigué dans les modèles génétiques dominants, récessifs et hétérozygotes dans les formes cliniques de la tuberculose. Ils ont utilisé des modèles de régression logistique pour estimer les associations des SNPs avec les symptômes de la maladie : paralysie paires crâniennes, hémiplégié, déficit neurologique focale, le risque de décès et de handicap. Ils ont utilisé les modèles de régressions Cox pour l'analyse de la survie.

### 4.4 Les résultats de l'étude (3) :

L'étude comprend un groupe "découverte" de 352 individus VIH négatifs atteints de la tuberculose (182 avec la tuberculose pulmonaire et 170 avec la méningite tuberculeuse) et un groupe témoins de 382 individus. Ils ont aussi examiné un groupe "validé" de 339 patients atteints de la tuberculose (212 avec la tuberculose pulmonaire et 127 avec la méningite tuberculeuse) et 376 sujets témoins.

Dans la première analyse, 11 haplotypes marquées dans la région CD43 est associé avec toutes les formes cliniques de tuberculose dans le groupe "cohorte". En utilisant un modèle génotypique, trois des onze haplotypes SNPs ont une association significative avec la tuberculose (rs12596308 [ $P = 0.003$ ], rs17842268 [ $P = 0.004$ ], et rs4788172 [ $P = 0.004$ ]). De plus, deux SNPs ont une tendance significative à s'associer (rs11574552 et rs1050881). Les trois SNPs restent significatifs après la correction Bonferroni pour des comparaisons multiples. Le déséquilibre de liaison montre un déséquilibre de liaison de modéré à fort entre rs17842268 et rs12596308 ( $R^2 = 0.75$ ) mais pas avec rs4788172 ( $R^2 = 0.08$  et  $0.07$ , respectivement) dans la population témoin. Ils ont reproduit ces résultats avec le groupe "validé" pour SNP rs17842268. Puis ils ont vérifié que ces associations étaient retrouvées dans la population de façon homogène. 95% de la population provenaient de l'ethnie vietnamienne Kinh. 24 SNPs témoins avaient au préalable été génotypés et il n'y avait pas de différence significative dans les fréquences de génotypes dans les groupes cas et témoins.

#### **4.4.1 Analyses de rs4788172, rs17842268, et rs12596308 :**

D'autres analyses ont été pratiquées. L'association significative de trois SNPs (rs4788172, rs17842268, et rs12596308) avec la susceptibilité de développer tous les formes de tuberculoses est retrouvée plus volontiers dans un modèle récessif (génotype AA: odds ratio [OR], 1.58; 95% intervalle de confiance [IC], 1.07–2.34;  $P = 0.015$ ; génotype CC: OR, 1.88; 95% IC, 1.16–3.07;  $P = 0.006$ ; et génotype TT: OR, 1.99; 95% IC 1.29–3.10;  $P = 0.001$ , respectivement) plus que dominant ou hétérozygote. Lorsque les deux formes cliniques de la tuberculose sont examinées, l'association avec la méningite tuberculeuse est plus forte que avec la tuberculose pulmonaire. ( $P = 0.032$ ,  $P = 0.003$ , and  $P < 0.001$  versus  $P = 0.061$ ,  $P = 0.088$ , and  $P = 0.049$ , respectivement). Ces données indiquent que trois SNPs CD43 sont associés à une susceptibilité plus importante de tuberculose dans un modèle récessif et une forte association avec la méningite tuberculeuse.

#### **4.4.2 Sévérité de la méningite tuberculeuse et rs17842268 :**

Due à une association solide avec la méningite tuberculeuse, les chercheurs ont ensuite examiné CD43 SNPs avec les symptômes cliniques de la méningite tuberculeuse, incluant le grade de la méningite, le score de Glasgow et le déficit neurologique focale. Il n'y a pas d'association entre SNP rs4788172 et les manifestations de la méningite tuberculeuse. Les génotypes rs17842268 et rs12596308, ont un déséquilibre de liaison élevé et ont une association avec la présence d'un déficit neurologique focale (OR, 4.02;  $P = 0.004$  et OR, 2.34;  $P = 0.05$ , respectivement). Cette corrélation est maintenue quels que soient l'âge et le sexe. Aucun des SNPs n'a eu d'association avec le grade de la méningite et le score de Glasgow dans cette analyse.

#### **4.4.3 Baisse de survie et CD43 rs17842268 :**

Chaque SNPs a été examiné de façon à connaître son association avec les chances de survie. Il a été trouvé que parmi les cas de méningite tuberculeuse rs17842268 génotype CC, est significativement associé avec une baisse de la survie comparé au génotype TT et CT, dans un modèle récessif (hasard ratio, 2.82; 95% CI, 1.3–6.3;  $P = 0.01$ ). Par ailleurs, SNPs rs4788172 et rs12596308 n'ont pas d'association avec la baisse de survie. Les données suggèrent que SNP rs17842268 est associé à une forme clinique plus sévère et à des chances de survie plus faible en cas de méningite tuberculeuse.

## 5) DISCUSSION

Parmi les sujets infectés, seule une minorité (environ 10%) développera une tuberculose clinique, elle se manifestera de différentes façons que ce soit pulmonaire ou extra-pulmonaire. De très nombreuses observations montrant que cette variabilité dépend pour une large part de facteurs génétiques de l'hôte.

Un premier locus majeur de prédisposition à la tuberculose pulmonaire a été identifié dans la région du chromosome 8q12–q13 par analyse de liaison génétique dans une population marocaine. (19)

En utilisant cette même stratégie d'analyse de liaison, deux autres gènes majeurs contrôlant l'infection tuberculeuse (en particulier la résistance à l'infection) ont été identifiés.

La découverte d'une prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes décrites par un syndrome de déficit immunitaire rare caractérisé par une susceptibilité aux mycobactéries peu virulentes telles que le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et des mycobactéries a permis d'envisager des transmissions génétiques par ce mode. Cette prédisposition est due aux déficits complets en récepteur 1 de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ -R1) autosomique récessif et 2 (IFN- $\gamma$ -R2), les variantes les plus sévères, se développe tôt dans l'enfance par l'apparition d'infections généralement autour de 3 ans.

Au total, les études déjà réalisées décrivent un concept d'un spectre continu de prédisposition génétique à la tuberculose, allant d'un contrôle monogénique simple à une hérédité polygénique complexe en passant par des effets intermédiaires de gène majeur. (19)

Une étude, réalisée par les auteurs de l'étude sur le polymorphisme du gène CD43, a démontré en 2008 également le rôle génétique de la mycobactérie tuberculosis dans le développement de la tuberculose-maladie et les formes cliniques. Certaines souches de mycobacterium tuberculosis retrouvées de façon commune en Europe et en Amérique étaient moins responsables de méningite tuberculeuse chez des adultes vietnamiens que les souches de mycobacterium tuberculosis que l'on retrouve de façon prédominante en Asie.

Ils ont également observé l'interaction entre la souche de la mycobactérie tuberculosis et les mutations génétiques. Ils ont montré que une mutation en particulier, TLR2 T597C, est

plus facilement retrouvée chez les patients infectés par la souche Est / Beijing des BK. Cette découverte suggère que l'évolution clinique après exposition au BK dépend du génotype de l'Homme mais aussi de celui de la mycobactérie. (20)

L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie de cette maladie et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

L'étude décrite dans le chapitre précédente concernant les polymorphismes du gène CD43 permet de mieux comprendre de manière spécifique l'implication du génome humain avec la susceptibilité à la tuberculose au Vietnam.

L'étude met en évidence le polymorphisme de rs4788172, rs12596308, et rs17842268 du gène CD43 et leur association avec une susceptibilité pour la tuberculose et en particulier pour la méningite tuberculeuse, au Vietnam. D'autant plus que rs12596308 et rs17842268 sont associés au degré de sévérité de la méningite tuberculeuse et rs17842268 est associé au risque de décès. Il semble s'agir du premier travail qui démontre une association entre SNPs CD43 et la susceptibilité, le pronostic d'une maladie infectieuse.

Un des CD43 SNP est associé à la sévérité de la maladie et à la mortalité. Seul un gène connu auparavant (LTA4H), a un polymorphisme qui est associé avec la mortalité en cas de méningite tuberculeuse.

Parmi les études restreintes sur l'étude génétique de l'hôte et la susceptibilité à la méningite tuberculeuse, les mêmes chercheurs avaient déjà trouvé des gènes variants dans l'immunité (TLR2, TIRAP/Mal et LTA4H) qui étaient associés à la méningite tuberculeuse. TLR2 et TIRAP régulent l'induction de mycobacterium tuberculosis en activant le NF $\kappa$ B et la sécrétion de cytokines pro inflammatoires, incluant TNF. CD43 semble intervenir dans la tuberculose en participant à la cascade pro inflammatoire. Les leucotriènes (LT)A4H codent pour l'hydrolase LTA4, une enzyme qui régule la synthèse de LTB4, un chimio attractant potent et un eicosanoïde pro inflammatoire qui induisent la production de TNF. CD43 et LTA4H régulent le niveau de production de TNF, un cheminement commun qui interviendrait dans l'augmentation des décès dans la tuberculose dûs aux séquelles inflammatoires.

Il y a des chevauchements avec les effets fonctionnels de CD43, TLR2, TIRAP et LTA4H dans la voie pro inflammatoire, les détails des mécanismes de régulation tels que l'expression et la fonction de chaque molécules ne sont pas connus.

Le mécanisme par lequel CD43 SNPs intervient dans la susceptibilité pour la tuberculose n'est pas connu. Cependant, CD43 a un rôle significatif dans la croissance de la mycobacterium tuberculosis qui a été démontré dans les macrophages mais aussi dans des modèles de souris déficientes.

Le processus semble intervenir dans deux mécanismes :

- Liaison et absorption des mycobactéries et régulation de la production de TNF. TNF restreint la croissance des mycobactéries par l'activation de macrophages, la régulation de formation de granulome, l'expression de cytokine TH1 et l'initiative à l'apoptose. Les mycobactéries stimulent les macrophages CD43 qui diminuent la production de TNF et montrent un niveau plus faible du médiateur apoptotique Caspase 3 par rapport au cellules sauvages type.
- En ajoutant du TNF recombinant aux macrophages CD43, le niveau d'apoptose augmente et la croissance des mycobactéries est contrôlée par le niveau d'expression de CD43 sur les cellules;
- En diminuant la production de TNF, les macrophages CD43 entraînent aussi une baisse de production de cytokines pro inflammatoires, telle que l'interleukine 12 (qui intervient dans la différenciation des cellules T TH1 et restreint le développement des mycobactéries chez les souris) et l'interleukine 6 (qui intervient dans la réponse aiguë aux mycobactéries).

Ces résultats mettent en évidence que CD43 intervient dans la régulation de la réponse immunitaire des mycobactéries mais pas seulement dans la pénétration de la mycobactérie mais aussi dans la régulation du système pro inflammatoire et des cellules T stimulées par des cytokines. En plus de ces mécanismes immunitaires, d'anciennes études avaient montré que CD43 avait trois fonctions principales :

- Caractéristiques structurales d'adhésion cellulaire à un domaine extracellulaire avec des amino acides O-glycosylé *mucin-like* et des résidus acide sialique.
- Activation des cellules T et migration grâce au clivage sur le domaine extracellulaire CD43, qui a une interaction avec des récepteurs lectines endogènes et protéines du cytosquelette (CD43 utilise E-selectine comme un liant sur les cellules endothéliales pour réguler la migration sur les sites inflammatoires)

- CD43 régule le transfert des cellules T aux ganglions lymphatiques en phosphorylant un résidu spécifique de serine sur le domaine intracellulaire de CD43.

De plus, CD43 forment des groupes via l'oxydation thiol sur les lymphocytes. Ces groupes sont reconnus par des macrophages et cellules précoces apoptotiques. Dans un modèle de souris infecté par un virus lymphocytaire chorioméningite, CD43, régule la production de cellules T CD8 spécifique du virus et le transfert des cellules T dans le système nerveux central.

Il est possible que des variants génétiques de CD43 module la susceptibilité à la tuberculose par la régulation de la production et le transfert de cellules T spécifiques des mycobactéries tuberculosis dans le cerveau.

Cette étude a plusieurs limites.

Premièrement, l'association retrouvée peut être due à des gènes variants qui sont sur le gène CD43. L'haplotype marquée SNPs inclut deux autres gènes :

- QPRT, qui code pour une enzyme intervenant dans le catabolisme de quinolate, une neurotoxine potente qui intervient dans les désordres neurodégénératives.
- CA5PA1, qui code pour une enzyme de foie qui catalyse rapidement du dioxyde de carbone et eau en bicarbonates et protons.

Il ne peut être exclu que ce sont des gènes candidats, il est évident que CD43 joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire dans la tuberculose, tandis que CA5AP1 et QPRT sont impliqués principalement dans la voie métabolique. De plus, les trois SNPs intéressent un déséquilibre de liaison qui est fonctionnelle sur le gène CD43.

L'étude a choisi de prendre du sang de cordon pour les sujets témoins afin de comparer la fréquence des génotypes dans les cas adultes. Les sujets du sang de cordons peuvent développer la tuberculose durant leur vie, ce qui peut représenter une erreur de calculs dans les témoins, en surestimant le risque génétique de NSPs. Les chercheurs espèrent que l'erreur de calcul sera inférieure à 10% pour la progression de la maladie latente en active et un pourcentage plus bas pour le nombre de ceux qui développent une méningite.

Le type de population est un facteur de confusion pour le gène candidat à l'association dans les études. La population étudiée, les vietnamiens Kinh, est une relativement homogène dans le sud de l'Asie et il n'a pas été mis en évidence précédemment de stratification dans les contrôles génomiques SNPs.

La physiopathologie de la méningite tuberculeuse n'est pas complètement connue et limite le développement de traitements pour amélioration du pronostic.

Le traitement optimal de la méningite tuberculeuse n'est pas établi dans les différentes études. L'utilisation de corticostéroïdes augmente la survie mais son mécanisme d'action n'est pas totalement connu.

Une étude a émis l'hypothèse d'intensifier le traitement antituberculeux afin de tuer les mycobactéries tuberculosis intracérébrale et diminuer le pourcentage de décès. Ils ont pris deux groupes, en double aveugle, un groupe placebo et un groupe contrôle qui avaient cliniquement la méningite tuberculeuse. Ils provenaient d'un des deux hôpitaux vietnamiens et ils étaient HIV positifs ou négatifs. Ils ont comparés un traitement antituberculeux sur 9 mois standard avec 10 mg de rifampicine par kilos par jour et un traitement intensifié qui incluait une haute dose de rifampicine de 15mg par kilo par jour et levofloxacin à 20 mg par kilo par jour pour les 8 premières semaines de traitement. Les conclusions de l'étude ne montraient pas d'association de taux plus élevé de survie parmi les patients traités par traitement intensifié que par rapport à ceux traités par le traitement standard. (21)

Les méthodes de laboratoire pour accélérer la rapidité de diagnostic de la méningite tuberculeuse doivent s'améliorer rapidement. Le polymorphisme génétique peut expliquer l'hétérogénéité de la réponse aux traitements anti-inflammatoires et peut être envisagé dans un traitement futur adapté à la méningite tuberculeuse.

## 6) CONCLUSION

Le Vietnam est un pays qui a connu une instabilité politique et économique durant de longues années, avec un impact majeur sur l'état de santé de la population. Actuellement le pays est en voie de développement avec un pourcentage de croissance à 5,5 % en 2014. Une situation politique stable et la croissance économique permettent au système de santé de s'améliorer en particulier dans le domaine des moyens de diagnostic et de traitement.

A Ho-Chi-Minh Ville, l'hôpital de maladies infectieuses reçoit de nombreux cas de méningite tuberculeuse. Un quart des méningites diagnostiquées est une méningite tuberculeuse (18). La méningite tuberculeuse tue ou handicape plus du quart des patients atteints.

La réalisation d'études génétiques a permis de mettre en évidence dans la population vietnamienne trois variants génétiques communs localisés dans la région du gène CD43, qui sont associés à une susceptibilité de développer la tuberculose. De plus, parmi les patients atteints de méningite tuberculeuse, le génotype CC pour rs17842268 diminue les chances de survie. Ces résultats montrent le rôle du gène CD43 dans l'immunopathologie de la tuberculose. D'autres études sont nécessaires pour comprendre le mécanisme de CD43 dans l'augmentation du risque de susceptibilité de la tuberculose dans la population vietnamienne. Cette meilleure connaissance de la physiopathologie de la tuberculose ouvre des perspectives intéressantes en matière de nouveaux traitements et/ou de vaccinations.

Il serait également intéressant de savoir si ces variations génétiques sont présentes parmi d'autres populations.

## BIBLIOGRAPHIE

(1) Wallis, R. S. (2010, 03). Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. Consulté le 12 2015, sur thelancet: [www.thelancet/neurology](http://www.thelancet/neurology)

(2) Aubry, P. (2014, 10 22). Consulté le 12 10, 2015, sur : [http://www.medecinetropicale.free/cours/tuberculose\\_SIDA/pdf](http://www.medecinetropicale.free/cours/tuberculose_SIDA/pdf)

(3) Campo, Monica et al. “Common Polymorphisms in the CD43 Gene Region Are Associated with Tuberculosis Disease and Mortality.” *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 52.3 (2015): 342–348. *PMC*. Web. 16 Feb. 2016.

(4) e-Pilly Trop, M. i. (2012). maladies infectieuse tropicales. Consulté le 01 2016, sur e-Pilly TROP 2012-Maladie infectieuse tropicales: [www.infectiologie.com/UserFiles/Files/medias/enseignement/epillyTROP/epillyTROP.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/Files/medias/enseignement/epillyTROP/epillyTROP.pdf)

(5) Dufourcq D. (2010). Notre situation sanitaire et système de santé au Vietnam. Consulté le 12 15, 2014

(6) Diplomatie, F. (2014, 06). presentation du vietnam. Consulté le 12 2015, sur [www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/vietnam/presentation-du-vietnam](http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/vietnam/presentation-du-vietnam).

(7) Hoang, T. (2015). Challenges in detection and treatment of multidrug resistant tuberculosis patients in Vietnam. Consulté le 2016, sur NCBI: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587724](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587724)

(8) Horne, David J. et al. “Common Polymorphisms in the *PKP3-SIGIRR-TMEM16J* Gene Region Are Associated With Susceptibility to Tuberculosis.” *The Journal of Infectious Diseases* 205.4 (2012): 586–594. *PMC*. Web. 16 Feb. 2016.

(9) OMS, O. m. (2015). Global tuberculosis report 2015. OMS.

- (10) OMS, O. m. (2013). Rapport de 2013 de la lutte contre la tuberculose dans le monde.
- (11) OMS.santé, O. O. (2014). Profil tuberculose 2014. Consulté le 12 2015, sur [www.who.int/countries/vnm/fr/](http://www.who.int/countries/vnm/fr/)
- (12) Rock, R. (2008, 04). Central Nervous System tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews* , 243-261.
- (13) Thwaites, G. E. (2004). Dexamethasone for the treatment of tuberculous Meningitis in adolescents and Adults. *The New England Journal of Medecine* , 351;17.
- ( 14) Thwaites, G. E. (2004). Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology* , 42(1):378.
- (15) Thwaites, G. E. (2005, 03). Tuberculous meningitis: More questions, few answers. Consulté le 12 2015, sur *The Lancet*: [www.thelancet/neurology/](http://www.thelancet/neurology/)
- (16) Thwaites, G. E. (2013, 10). Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. Consulté le 12 2015, sur *The Lancet*: [www.thelancet/neurology](http://www.thelancet/neurology)
- (13) Thwaites, G. E. (2004). Dexamethasone for the treatment of tuberculous Meningitis in adolescents and Adults. *The New England Journal of Medecine* , 351;17.
- ( 14) Thwaites, G. E. (2004). Improving the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology* , 42(1):378.
- (15) Thwaites, G. E. (2005, 03). Tuberculous meningitis: More questions, few answers. Consulté le 12 2015, sur *The Lancet*: [www.thelancet/neurology/](http://www.thelancet/neurology/)
- (16) Thwaites, G. E. (2013, 10). Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. Consulté le 12 2015, sur *The Lancet*: [www.thelancet/neurology](http://www.thelancet/neurology)

(17) Tho, Dau Quang et al. "Influence of Antituberculosis Drug Resistance and Mycobacterium Tuberculosis Lineage on Outcome in HIV-Associated Tuberculous Meningitis." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56.6 (2012): 3074–3079. *PMC*. Web. 16 Feb. 2016.

(18) Tork ME, Nghia HD et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Sep; 77(3):555-9. Consulté le 16. 12. 2016

(19) El Baghdadi, J. et al. "Génétique Humaine de La Tuberculose." *Pathologie-biologie* 61.1 (2013): 11–16. *PMC*. Web. 18 Feb. 2016.

(20) Caws M et coll. The Influence of Host and Bacterial Genotype on the Development of Disseminated Disease with Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2008 ; 4 : e 1000034. Consulté le 17.02.2016

(21) Heemskek AD et coll" Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculosis meningitis. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 124-134 . Web 18 Feb 2016.

## Spécificité de la méningite tuberculeuse au Vietnam

Le Vietnam est le 12<sup>ème</sup> des 22 pays les plus gravement touchés, et le 14<sup>ème</sup> sur 27 qui présentent le taux le plus élevé de tuberculose multi-résistante. La tuberculose y reste un problème de santé publique majeur avec près de 100 000 nouveaux cas par an. L'incidence de la méningite tuberculeuse n'y est pas connue, étant donné la difficulté de son diagnostic. Une méningite sur quatre prises en charge à Ho-Chi-Minh Ville serait une tuberculose. Il s'agit d'une affection redoutable, responsable d'une morbidité et d'une létalité très élevées. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic. Le tableau clinique et biologique n'est pas spécifique. Parmi les sujets infectés, seule une minorité (environ 10%) développe une tuberculose clinique. Il existe de très nombreuses observations montrant que cette variabilité dépend pour une large part de facteurs génétiques de l'hôte.

Les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ces variations sont associées à de la diversité entre populations ou individus, à une différence de sensibilité à des maladies et à la réponse individuelle aux médicaments.

Depuis quelques années des recherches sont réalisées à Ho-Chi-Minh Ville sur la tuberculose et en particulier sur la méningite tuberculeuse. Deux études importantes, au Vietnam, ont porté sur les variations génétiques et la susceptibilité à la tuberculose.

Une étude vietnamienne a été publiée en 2012 sur la tuberculose et l'association d'une variation génétique de l'immunité de l'hôte. L'hypothèse reposait sur un polymorphisme d'un simple nucléotide sur le gène SIGIRR et une susceptibilité à la tuberculose. Ont été génotypés 6 SNPs dans la région du gène SIGIRR. Le polymorphisme a été retrouvé à la fois dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose pulmonaire, et a montré un risque plus élevé de tuberculose dans le modèle génétique récessif.

Une autre étude publiée en 2015 montre que le polymorphisme de rs4788172, rs12596308 et rs17842268 sur le gène CD43 est associé à une susceptibilité à la tuberculose et en particulier à la méningite tuberculeuse, au Vietnam.

L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale pour comprendre la physiopathologie et permettre ainsi le développement de nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques.

**Mots-clefs :** méningite tuberculeuse, Vietnam, polymorphisme génétique.

## Specificity of meningitis tuberculosis in Vietnam

According to the World Health Organization, in Vietnam, the epidemiology of Tuberculosis is complex. Vietnam is the twelfth out of twenty countries severely affected, and the fourteenth out of twenty-seven which has the most higher rate of Tuberculosis with multi drugs-resistance. Nowadays, Tuberculosis remains a major Public Health issue with 100 000 new cases detected per year. Since Tuberculosis Meningitis is not properly diagnosed, its actual impact is not currently known. One fourth of the Meningitis cases treated in Ho Chi Minh City could actually be Tuberculosis Meningitis. Tuberculosis meningitis carries high morbidity and death rates. Early diagnosis will impact the final prognosis. Symptoms and biology are not specific.

Among infected patients, only a minority (about 10%) develop tuberculosis. A lot of observations show that variability depend on genetics factors. SNP (Single nucleotide polymorphism) is the most important genetic variations in the human genom. It is a polymorphism of ADN where two chromosomes are different in a segment with only one couple of bases. These variations are linked with the diversity of population or people, difference of sensibility for diseases and individual response to medications.

For the past few years, some researchs on Tuberculosis and, in particular Tuberculosis meningitis, have been conducted in Ho-Chi-Minh City. There are two key studies, in Vietnam, focusing on genetics variations and susceptibility to Tuberculosis.

A Vietnamese study was published in 2012 about tuberculosis and association of genetic variation in the immunity of the host. Its hypothesis was based on a polymorphism of a single nucleotide in the gene SIGIRR and susceptibility of Tuberculosis. Were genotyped 6 SNPs in a part of the gene SIGIRR. The polymorphism was present in both Meningitis Tuberculosis and Pulmonary Tuberculosis, and shows a higher risk for Tuberculosis on the recessive genetic model.

An other study, published in 2015, shows that a polymorphism of rs4788172, rs12596308 and rs17842268 in the gene CD43 is associated to a susceptibility to Tuberculosis and in particular to Meningitis Tuberculosis.

Identification of genetic factors for Tuberculosis is crucial to understand the physiopathology and develop new treatments and vaccinations.

**Key words:** tuberculosis meningitis, Vietnam, genetic polymorphism.