

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES

DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTMENT OF

MICROBIOLOGY

CENTRE FOR RESEARCH AND
TRAINING
IN GRADUATE STUDIES IN LIFE,
HEALTH
AND ENVIRONMENTAL
SCIENCES
RESEARCH AND DOCTORATE
TRAINING

**EVALUATION DES BIOMARQUEURS
INFLAMMATOIRE, ANTIOXYDANT ET HEPATIQUE
AU COURS DU TRAITEMENT PAR
ANTITUBERCULEUX DE 1ERE LIGNE**

THESE

Présentée comme requis partiel en vue de l'obtention
du Doctorat/Ph.D en Microbiologie

Par : **DOMNGANG Christelle Chemi**
Master en Biochimie

Sous la direction de
Pr ETOA François-Xavier
Professeur, Université de Yaoundé 1
Pr MBACHAM Wilfred Fon
Professeur, Université de Yaoundé 1

Année Académique : 2019-2020



**LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE 1**

ANNÉE ACADEMIQUE 2019/2020
(Par Département et par Grade)
DATE D'ACTUALISATION 03 Mars 2020

ADMINISTRATION

DOYEN : TCHOUANKEU Jean- Claude, *Maitre de Conférences*

VICE-DOYEN / DPSAA : ATCHADEE Alex, *Maitre de Conférences*

VICE-DOYEN / DSSE : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : ABOSSOLO Monique, *Maitre de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Marie C. F., *Maitre de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche DAASR : MBAZE MEVA'A Luc Léonard, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (38)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1	BIGOGA DIAGA Jude	Professeur	En poste
2	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3	FOKOU Elie	Professeur	En poste
4	KANSCI Germain	Professeur	En poste
5	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
6	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	Chef de Département
7	NINTCHOM PENLAP V. épouse BENG	Professeur	En poste
8	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

9	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10	ATOGHO Barbara Mma	Maître de Conférences	En poste
11	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
12	BELINGA née NDOYE FOE M. C. F.	Maître de Conférences	Chef DAF / FS
13	BOUDJEKO Thaddée	Maître de Conférences	En poste
14	DJUIDJE NGOUNOUE Marcelline	Maître de Conférences	En poste
15	EFFA NNOMO Pierre	Maître de Conférences	En poste
16	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
17	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
18	NGUEFACK Julienne	Maître de Conférences	En poste
19	NJAYOU Frédéric Nico	Maître de Conférences	En poste
20	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	Inspecteur de Service MINESUP
21	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

22	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
23	BEBOY EDZENGUELE Sara Nathalie	Chargée de Cours	En poste
24	DAKOLE DABOY Charles	Chargé de Cours	En poste
25	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Chargée de Cours	En poste
26	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Chargé de Cours	En poste
27	EWANE Cécile Anne	Chargée de Cours	En poste
28	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
29	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
30	KOTUE KAPTUE Charles	Chargé de Cours	En poste
31	LUNGA Paul KEILAH	Chargé de Cours	En poste
32	MANANGA Marlyse Joséphine	Chargée de Cours	En poste
33	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Chargée de Cours	En poste
34	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Chargé de Cours	En poste
35	Palmer MASUMBE NETONGO	Chargé de Cours	En poste

36	MBOUCHE FANMOE Marceline Joëlle	Assistante	En poste
37	OWONA AYISSI Vincent Brice	Assistant	En poste
38	WILFRIED ANGIE Abia	Assistante	En poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (48)

1	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>VICE-DOYEN / DSSE</i>
2	BILONG BILONG Charles-Félix	Professeur	Chef de Département
3	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
4	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
5	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>Vice Doyen/FMSB/UYI</i>
6	FOMENA Abraham	Professeur	En Poste
7	KAMTCHOUING Pierre	Professeur	En poste
8	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
9	NJIOKOU Flobert	Professeur	En Poste
10	NOLA Moïse	Professeur	En poste
11	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
12	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service Coord.Progr./MINSANTE</i>
13	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	<i>En poste</i>

14	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16	DZEUFJET DJOMENI Paul Désiré	Maître de Conférences	En poste
17	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHÉ	Maître de Conférences	En Poste
18	KEKEUNOU Sévilor	Maître de Conférences	En poste
19	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
20	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
21	NGUEGUIM TSOFAK Florence	Maître de Conférences	En poste
22	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

23	ALENE Désirée Chantal	Chargée de Cours	En poste
----	-----------------------	------------------	----------

26	ATSAMO Albert Donatien	Chargé de Cours	En poste
27	BELLET EDIMO Oscar Roger	Chargé de Cours	En poste
28	DONFACK Mireille	Chargée de Cours	En poste
29	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
30	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Chargée de Cours	En poste
31	KANDEDA KAVAYE Antoine	Chargé de Cours	En poste
32	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Chargé de Cours	En poste
33	MAHOB Raymond Joseph	Chargé de Cours	En poste
34	MBENOUN MASSE Paul Serge	Chargé de Cours	En poste
35	MOUNGANG Luciane Marlyse	Chargée de Cours	En poste
36	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Chargé de Cours	En poste
37	NGOULATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
38	NGUEMBOK	Chargé de Cours	En poste
39	NJUA Clarisse Yafi	Chargée de Cours	Chef Div. UBA
40	NOAH EWOTI Olive Vivien	Chargée de Cours	En poste
41	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
42	TAMSA ARFAO Antoine	Chargé de Cours	En poste
43	YEDE	Chargé de Cours	En poste

44	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Assistant	En poste
45	ESSAMA MBIDA Désirée Sandrine	Assistante	En poste
46	KOGA MANG DOBARA	Assistant	En poste
47	LEME BANOCK Lucie	Assistante	En poste
48	YOUNOUSSA LAME	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (33)

1	AMBANG Zachée	Professeur	Chef Division/UYII
2	BELL Joseph Martin	Professeur	En poste
3	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
4	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5	YOUMBI Emmanuel	Professeur	Chef de Département
6	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

7	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9	KENGNE NOUMSI Ives Magloire	Maître de Conférences	En poste
10	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	CT/ MINESUP
12	MBOLO Marie	Maître de Conférences	En poste
13	NDONGO BEKOLO	Maître de Conférences	CE / MINRESI
14	NGODO MELINGUI Jean Baptiste	Maître de Conférences	En poste
15	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	En poste
16	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
17	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste

18	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
19	GOMANDJE Christelle	Chargée de Cours	En poste

20	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
21	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Chargé de Cours	En poste
22	NGALLE Hermine BILLE	Chargée de Cours	En poste
23	NGOOU Lucas Vincent	Chargé de Cours	En poste
24	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
25	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
26	ONANA JEAN MICHEL	Chargé de Cours	En poste
27	GODSWILL NTSOMBAH NTSEFONG	Assistant	En poste
28	KABELONG BANAHOU Louis-Paul- Roger	Assistant	En poste
29	KONO Léon Dieudonné	Assistant	En poste
30	LIBALAH Moses BAKONCK	Assistant	En poste
31	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Assistant	En poste
32	TAEDOUNG Evariste Hermann	Assistant	En poste
33	TEMEGNE NONO Carine	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (35)

1	AGWARA ONDOH Moïse	Professeur	<i>Vice Recteur Univ ,Bamenda</i>
2	ELIMBI Antoine	Professeur	En poste
3	Florence UFI CHINJE épouse MELO	Professeur	<i>Recteur Univ.Ngaoundere</i>
4	GHOLOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Miss.PR</i>
5	NANSEU Njiki Charles Péguy	Professeur	En poste
6	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI/Chef de Departement</i>
7	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>
7	NDIKONTAR Maurice KOR	Professeur	<i>Vice-Doyen Univ. Bamenda</i>
8	NENWA Justin	Professeur	En poste
9	NGAMENI Emmanuel	Professeur	<i>DOYEN FS UDs</i>

10	BABALE née DJAM DOUDOU	Maître de Conférences	<i>Chargée Mission P.R.</i>
11	DJOUFAC WOUFMO Emmanuel	Maître de Conférences	En poste
23	EMADACK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
12	KAMGANG YOUNBI Georges	Maître de Conférences	En poste
13	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
14	KONG SAKEO	Maître de Conférences	En poste
15	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	En poste
17	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Maître de Conférences	En poste
18	NJOYA Dayirou	Maître de Conférences	En poste
19	YOUNANG Elie	Maître de Conférences	En poste

20	ACAYANKA Elie	Chargé de Cours	En poste
----	---------------	-----------------	----------

21	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Chargé de Cours	CS/ ENS Bertoua
22	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Chargé de Cours	En poste
24	KENNE DEDZO GUSTAVE	Chargé de Cours	En poste
25	KOUOTOU DAOUDA	Chargé de Cours	En poste
26	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
27	MBEY Jean Aime	Chargé de Cours	En poste
28	NCHIMI NONO KATIA	Chargé de Cours	En poste
29	NEBA nee NDOIRI Bridget NDOYE	Chargée de Cours	CT/ MINFEM
30	NYAMEN Linda Dyorisse	Chargée de Cours	En poste
31	PABOUDAM GBAMBIE A.	Chargée de Cours	En poste
32	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Chargé de Cours	En poste
33	NJANKWA NJABONG N. Eric	Assistant	En poste
34	PATOUOSSA ISSOFA	Assistant	En poste
35	SIEWE Jean Mermoz	Assistant	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (35)

1	DONGO Etienne	Professeur	Vice-Doyen / PSAA
2	GHOUMU TIH Robert Ralph	Professeur	Dir. IBAF/UDA
3	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	Chef de Département UDS
4	NKENGFACK Augustin Ephrem	Professeur	Chef de Département
5	NYASSE Barthélemy	Professeur	En poste
6	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Directeur/ MINESUP</i>
7	WANDJI Jean	Professeur	En poste

8	Alex de Théodore ATCHADE	Maître de Conférences	<i>DEPE/ Rectorat/UJI</i>
9	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	<i>Chef Service Programme & Diplomes</i>
10	FOLEFOC Gabriel NGOSONG	Maître de Conférences	En poste
11	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
12	KEUMEDJIO Félix	Maître de Conférences	En poste
13	KEUMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
14	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
15	MBAZOA née DJAMA Céline	Maître de Conférences	En poste
16	MKOUNGA Pierre	Maître de Conférences	En poste
17	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	Chef Service/MINESUP
18	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	Sous/Direct. MINERESI
19	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	En poste
20	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
21	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
22	TCHOUANKEU Jean-Claude	Maître de Conférences	<i>Doyen /FS/ UJI</i>
23	TIH née NGO BILONG E. Anastasie	Maître de Conférences	En poste
24	YANKEP Emmanuel	Maître de Conférences	En poste

25	AMBASSA Pantaléon	Chargé de Cours	En poste
26	KAMTO Eutrophe Le Doux	Chargé de Cours	En poste
27	MVOT AKAK CARINE	Chargé de Cours	En poste
28	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
29	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
30	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Chargée de Cours	En poste
31	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
32	TAGATSING FOTSING Maurice	Chargé de Cours	En poste
33	ZONDENDEGOUNBA Ernestine	Chargée de Cours	En poste

34	MESSI Angélique Nicolas	Assistant	En poste
35	TSEMEUGNE Joseph	Assistant	En poste

6- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (27)

1	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef Div.MINESUP</i>
2	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Chef Dpt ENS/Chef IGA.MINESUP</i>

3	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
---	---------------	-----------------------	----------

4	AMINOUE Halidou	Chargé de Cours	En poste
5	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
6	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
7	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
8	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
9	MOTO MPONG Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste
11	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	En poste
12	MONTHÉ DJIADEU Valéry M.	Chargé de Cours	En poste
13	OLLE OLLE Daniel Claude Delort	Chargé de Cours	C/D Enset. Ebolowa
14	TINDO Gilbert	Chargé de Cours	En poste
15	TSOPZE Norbert	Chargé de Cours	En poste
16	WAKU KOUAMOU Jules	Chargé de Cours	En poste

17	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
18	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Assistant	En poste
19	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
20	HAMZA Adamou	Assistant	En poste
21	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Assistant	En poste
22	MAKEMBE. S. Oswald	Assistant	En poste
23	MESSI NGUELE Thomas	Assistant	En poste
24	MEYEMDOU Nadège Sylvianne	Assistante	En poste
25	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

7- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (31)

1	EMVUDU WONO Yves S.	Professeur	<i>CD Info/ Inspecteur MINESUP</i>
---	---------------------	------------	--

2	AYISSI Raoult Domingo	Maître de Conférences	Chef de Département
3	NKUIMI JUGNIA Célestin	Maître de Conférences	En poste
4	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	En poste
5	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	En poste
6	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	Directeur/AIMS Rwanda

7	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	Chef Cellule MINPLAMAT
8	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
9	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
10	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
11	FOMEKONG Christophe	Chargé de Cours	En poste
12	KIANPI Maurice	Chargé de Cours	En poste
13	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
14	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
15	MBANG Joseph	Chargé de Cours	En poste
16	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Chargé de Cours	En poste
17	MENGUE MENGUE David Joe	Chargé de Cours	En poste
18	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
19	NIMPA PEFOUNKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
20	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
21	TAKAM SOH Patrice	Chargé de Cours	En poste
22	TCHANGANG Roger Duclos	Chargé de Cours	En poste
23	TCHOUNDJA Edgar Landry	Chargé de Cours	En poste
24	TETSADJIO TCHILEPECK M. E.	Chargée de Cours	En poste
25	TIAYA TSAGUE N. Anne-Marie	Chargée de Cours	En poste

26	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
27	MBIAKOP Hilaire George	Assistant	En poste
28	BITYE MVONDO Esther Claudine	Assistante	En poste
29	MBATAKOU Salomon Joseph	Assistant	En poste
30	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
31	TCHEUTIA Daniel Duviol	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (18)

1	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	DRV/IMPM
---	-------------------------	------------	----------

2	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
3	NWAGA Dieudonné M.	Maître de Conférences	En poste
4	NYEGUE Maximilienne Ascension	Maître de Conférences	En poste
5	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste

6	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Maître de Conférences	En poste
7	ASSAM ASSAM Jean Paul	Chargé de Cours	En poste
8	BODA Maurice	Chargé de Cours	En poste
9	BOUGNOM Blaise Pascal	Chargé de Cours	En poste
10	ESSONO OBOUGOU Germain G.	Chargé de Cours	En poste
11	NJIKI BIKOÏ Jacky	Chargée de Cours	En poste
12	TCHIKOUA Roger	Chargé de Cours	En poste
13	ESSONO Damien Marie	Assistant	En poste
14	LAMYE Glory MOH	Assistant	En poste
15	MEYIN A EBONG Solange	Assistante	En poste
16	NKOUDOU ZE Nardis	Assistant	En poste
17	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Assistante	En poste
18	TOBOLBAÏ Richard	Assistant	En poste

9. DEPARTEMENT DE PYSIQUE(PHY) (40)

1	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Chef Division. UN</i>
3	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
4	KOFANE Timoléon Crépin	Professeur	En poste
5	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
6	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	Chef de Département
7	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
8	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	<i>Sous Directeur/ MINRESI</i>
9	PEMHA Elkana	Professeur	En poste
10	TABOD Charles TABOD	Professeur	Doyen Univ/Bda
11	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
12	WOAFO Paul	Professeur	En poste

13	BIYA MOTTO Frédéric	Maître de Conférences	DG/HYDRO Mekin
14	BODO Bertrand	Maître de Conférences	En poste
15	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Maître de Conférences	En poste
16	EYEBE FOU DA Jean sire	Maître de Conférences	En poste
17	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
18	HONA Jacques	Maître de Conférences	En poste
19	MBANE BIOUELE César	Maître de Conférences	En poste
20	NANA NBENDJO Blaise	Maître de Conférences	En poste
21	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
22	SAIDOU	Maître de Conférences	MINERESI
23	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
24	SIMO Elie	Maître de Conférences	En poste
25	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste

26	WAKATA née BEYA Annie	Maître de Conférences	<i>Sous Directeur/ MINESUP</i>
27	ZEKENG Serge Sylvain	Maître de Conférences	En poste

28	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
29	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
30	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	Chargée de Cours	En poste
31	FOUEDJIO David	Chargé de Cours	Chef Cell. MINADER
32	MBINACK Clément	Chargé de Cours	En poste
33	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Chargé de Cours	En poste
34	MELI'I Joelle Larissa	Chargée de Cours	En poste
35	MVOGO ALAIN	Chargé de Cours	En poste
36	OBOUNOU Marcel	Chargé de Cours	DA/Univ Inter Etat/Sangmalima
37	WOULACHE Rosalie Laure	Chargée de Cours	En poste

38	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Assistant	En poste
39	CHAMANI Roméo	Assistant	En poste
40	TEYOU NGOUPOU Ariel	Assistant	En poste

10- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (43)

1	BITOM Dieudonné	Professeur	<i>Doyen / FASA / UDs</i>
2	FOUATEU Rose épouse YONGUE	Professeur	En poste
3	KAMGANG Pierre	Professeur	En poste
4	NDJIGUI Paul Désiré	Professeur	Chef de Département
5	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
6	NGOS III Simon	Professeur	DAAC/Uma
7	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste

9	ABOSSOLO née ANGUE Monique	Maître de Conférences	<i>Vice-Doyen / DRC</i>
10	GHOOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	CD/Uma
11	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/ MINIMDT</i>
12	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	CEA/MINRESI
13	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
14	ONANA Vincent Laurent	Maître de Conférences	En poste
15	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Directeur/Projet Barrage Memve'ele</i>
16	EKOMANE Emile	Maître de Conférences	En poste
17	GANNO Sylvestre	Maître de Conférences	En poste
18	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
19	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20	TEMDJIM Robert	Maître de Conférences	En poste
21	YENE ATANGANA Joseph Q.	Maître de Conférences	<i>Chef Div. /MINTP</i>
22	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

23	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
24	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste

25	ELISE SABABA	Chargé de Cours	En poste
26	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
27	EYONG JOHN TAKEM	Chargé de Cours	En poste
28	FUH Calistus Gentry	Chargé de Cours	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT</i>
29	LAMILEN BILLA Daniel	Chargé de Cours	En poste
30	MBESSE CECILE OLIVE	Chargée de Cours	En poste
31	MBIDA YEM	Chargé de Cours	En poste
32	METANG Victor	Chargé de Cours	En poste
33	MINYEM Dieudonné-Lucien	Chargé de Cours	<i>CD/Uma</i>
34	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
35	NGO BIDJECK Louise Marie	Chargée de Cours	En poste
36	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
37	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargé de Cours	En poste
38	TCHAKOUNTE J. épse NOUMBEM	Chargée de Cours	<i>Chef.cell / MINRESI</i>
39	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
40	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
41	TEMGA Jean Pierre	Chargé de Cours	En poste
42	FEUMBA Roger	Assistant	En poste
43	MBANGA NYOBE Jules	Assistant	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENTS	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	9 (1)	13 (09)	14 (06)	3 (2)	39 (18)
BPA	13 (1)	09 (06)	19 (05)	05 (2)	46 (14)
BPV	06 (0)	11 (02)	9 (06)	07 (01)	33 (9)
CI	10 (1)	10 (02)	12 (02)	03 (0)	35 (5)
CO	7 (0)	17 (04)	09 (03)	02 (0)	35(7)
IN	2 (0)	1 (0)	13 (01)	09 (01)	25 (2)
MAT	1 (0)	5 (0)	19 (01)	06 (02)	31 (3)
MIB	1 (0)	5 (02)	06 (01)	06 (02)	18 (5)
PHY	12 (0)	15 (02)	10 (03)	03 (0)	40 (5)
ST	8 (1)	14 (01)	19 (05)	02 (0)	43(7)
Total	69 (4)	100 (28)	130 (33)	46 (10)	345 (75)

Soit un total de	345 (75) dont :
- Professeurs	68 (4)
- Maîtres de Conférences	101 (28)
- Chargés de Cours	130 (33)
- Assistants	46 (10)
() = Nombre de Femmes	75

DEDICACE

A mon époux,

Florentin NOCHE;

A mes enfants,

Ingrid,

Maxime Nelson,

Ionah Floriane;

A mes parents,

Professeur Samuel DOMNGANG,

Professeur Félicité MBIAPO.

REMERCIEMENTS

- Je tiens à remercier **Professeur Francois-Xavier ETOA**, du département de Microbiologie à l'Université de Yaoundé 1, mon directeur de thèse, qui m'a encadré tout au long de mon parcours depuis mon entrée à l'école doctorale en 2012. Merci pour toute la formation scientifique reçue tout au long de ces années et pour votre extrême patience et vos très nombreux encouragements. Malgré vos lourdes responsabilités, vous avez œuvré sans relâche pour l'accomplissement de ce travail. Recevez ici Monsieur, l'expression de mes sincères remerciements.
- Je remercie **Professeur Wilfred MBACHAM**, du département de Biochimie à l'Université de Yaoundé 1, mon co-directeur de thèse. En me donnant confiance en moi, vous m'avez permis de développer mes capacités en recherche et de créer des collaborations. Votre vision, votre esprit critique et votre rigueur ont été déterminants pour l'aboutissement de ce travail. Monsieur, soyez rassurée de ma profonde gratitude.
- Je remercie **Professeur Eric Walter PEFURA YONE**, du Centre Jamot de Yaoundé pour l'accueil et les conseils donnés lors de mon passage dans les différents services de l'Hopital Jamot.
- Je tiens aussi à remercier **Docteur Matthieu SCHOENHAUS**, du Centre Pasteur du Cameroun, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser une partie essentielle de ce travail dans la bonne humeur, malgré mes questions incessantes.
- Au **Professeur Paul MONDIPA**, Chef de département de Biochimie à l'Université de Yaoundé 1 pour m'avoir accueilli pour l'accueil et les encouragements.
- Au Pr **Jean Justin ESSIA NGANG**, Chef de departement de Microbiologie à l'Université de Yaoundé 1, et à tous les enseignants du departement pour l'accueil et la disponibilité.
- Au Pr **Lazare KAPTUE**, Président du Conseil d'administration de l'Université des Montagnes pour ses perpétuels encouragements tout au long de mes entreprises visant au renforcement des mes compétences.
- Au **Docteur Pierre FOTSING KWETCHE et son équipe** du Laboratoire de microbiologie des Cliniques Universitaires des Montagnes de Bangangté. J'exprime ma gratitude pour l'assistance et le matériel mis à ma disposition au cours de la réalisation d'une partie de ce travail.
- Au Dr **Pascal CHUISSEU DJAMEN** pour son amitié et ses conseils tout au long de ce chemin. A Mr **Freddy Brice Simo Nemg** et Mr **O'Neal Youte**, pour leurs encouragements perpétuels.

- Je remercie sincèrement tout le personnel sanitaire de l'Hopital Jamot de Yaoundé, qui a répondu avec calme et patience à mes nombreuses questions dans le cadre de la réalisation de ce travail.
- Enfin, j'adresse ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont accompagné dans cette quête du savoir et/ou qui de près ou de loin ont contribué à ce travail et dont je n'ai pas pu citer le nom.

FINANCEMENT (PERSONNES PHYSIQUES ET MORALES)

Mes sincères remerciements s'adressent à :

- L'Institut Supérieur des Sciences de la Santé de l'Université des Montagnes de Bangangté qui a bien voulu supporté les coûts partiels de mes manipulations au Centre Pasteur du Cameroun sis à Yaoundé ;
- Dr Dereck Ntindeh, Department of Chemical Sciences of University of Johannesburg en Afrique du Sud pour le financement partiel de mes réactifs d'analyse.

SOMMAIRE

<i>LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS DE LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE 1</i>	<i>ii</i>
<i>DEDICACE</i>	<i>xiii</i>
<i>REMERCIEMENTS</i>	<i>xiv</i>
<i>ORGANES DE FINANCEMENT</i>	<i>xv</i>
<i>SOMMAIRE</i>	<i>xvi</i>
<i>RESUME</i>	<i>xxiii</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>xxiv</i>
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	<i>xviii</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>xx</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>xxi</i>
<i>INTRODUCTION</i>	<i>2</i>
<i>HYPOTHESE DE RECHERCHE</i>	<i>6</i>
<i>OBJECTIFS</i>	<i>6</i>
<i>CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE</i>	<i>9</i>
<i>I.1. TUBERCULOSE</i>	<i>9</i>
<i>I.2. INFLAMMATION ET TUBERCULOSE</i>	<i>28</i>
<i>I-3- STRESS OXYDATIF ET TUBERCULOSE</i>	<i>36</i>
<i>I.4. TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX ET BIOMARQUEURS HEPATIQUES</i>	<i>43</i>
<i>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES</i>	<i>57</i>
<i>II-1-MATÉRIEL</i>	<i>57</i>
<i>II-2-METHODES</i>	<i>62</i>
<i>CHAPITRE III: RESULTATS</i>	<i>79</i>
<i>III-1-PROFIL CLINIQUE ET PARACLINIQUE</i>	<i>79</i>
<i>III.2. BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET TUBERCULOSE</i>	<i>83</i>
<i>III-3-BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES DU STRESS OXYDATIF ET TUBERCULOSE</i>	<i>91</i>
<i>III.4. BIOMARQUEURS HEPATIQUES ET TUBERCULOSE</i>	<i>97</i>
<i>CHAPITRE IV: DISCUSSION</i>	<i>103</i>
<i>CONCLUSION GENERALE</i>	<i>113</i>
<i>1-CONCLUSION</i>	<i>113</i>

2-PERSPECTIVES.....	114
<i>ANNEXE</i>	<i>II</i>
1-ANNEXE 1 : RESULTATS.....	II
2- ANNEXE 2 : FICHE TECHNIQUE.....	XIV
3- ANNEXE 3 : PUBLICATIONS	XX
4-ANNEXE 4 : AUTORISATIONS	XXI
5- ANNEXE 5 : FIGURES	XXII

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	alanine transférase
ASAT	aspartate transférase
CAT	Catalase
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CYP	Cytochrome
CYP 2 E1	Cytochrome P450 2 ^E 1
ESAT-6	<i>6 kDa early secretory antigenic target</i>
CRP	C- Reactive Protein
Cu	Cuivre
CUM	Cliniques Universitaires des Montagnes
ERO	Espèce Réactive de l'Oxygène
Fe	Fer
Fe²⁺	Fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique
GGT	gamma glutamyl transférase
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>
GPx :	glutathion peroxidase
GR :	glutathione réductase
H₂O₂	Peroxyde d'Hydrogène
HO•	Radical Hydroxyle
HJY	Hôpital Jamot de Yaoundé
IFNg	Interféron gamma
IL	interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
LAM	lipoarabinomannane
LX	lipoxine
MMP	Métalloprotéase
NAT-2	N acetyl Transférase 2
NOS	Nitric Oxyde Synthase

MTBC	<i>Mycobacterium Tuberculosis Complex</i>
M. tuberculosis	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
O₂⁻	Anion superoxide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PG	prostaglandine
RT-PCR	<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> (Réaction en chaîne par polymerase en temps réel)
RH	Rifampicine – Isoniazide
RHEZ	Rifampicine – Isoniazide – Ethambutol – Pyrazinamide
SO	Stress Oxydatif
SOD	Superoxide Dismutase
TEP	Tuberculose Extrapulmonaire
Th	<i>T helper</i>
TPM-	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Négative
TPM+	Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Positive
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Effet de VIH et du traitement ARV sur la réponse immunitaire en cas de tuberculose (Walker et al., 2013).....	34
Tableau II : Types de matériels et de réactifs en fonction des méthodes d'analyses biologiques	61
Tableau III : Schéma thérapeutique des nouveaux cas de tuberculose.....	66
Tableau IV : mode opératoire du dosage de la catalase.....	74
Tableau V : Etalonnage de la catalase	74
Tableau VI : Mode opératoire du dosage du superoxyde dismutase	75
Tableau VII : Distribution de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques ..	79
Tableau VIII : Distribution de la population en fonction de la forme de tuberculose et des comorbidités au moment de la confirmation de l'affection	80
Tableau IX : Distribution des signes cliniques au moment de la confirmation du diagnostic de la tuberculose.....	81
Tableau X : Variation des paramètres anthropométriques au cours du temps	81
Tableau XI : Activité des enzymes antioxydantes selon la forme de la tuberculose en prétraitement	91
Tableau XII: Etalonnage pour l'analyse de la néoptérine.....	II
Tableau XIII : Variation de la CRP au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	V
Tableau XIV : Evolution de la néoptérine au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	V
Tableau XV : Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne.....	VI
Tableau XVI : Evolution de IL-10 en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	VI
Tableau XVII : Evolution de l'activité de la catalase au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne.....	VII
Tableau XVIII : Evolution de l'activité de SOD au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	VIII
Tableau XIX : Evolution de l'activité de SOD et Catalase en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	IX
Tableau XX : Evolution de catalase et SOD selon les formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	X
Tableau XXI : Evolution de ALAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	X
Tableau XXII Evolution de ASAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	XI
Tableau XXIII : Evolution de ALAT et ASAT en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	XII
Tableau XXIV : Profil des enzymes hépatiques en fonction de la forme de tuberculose au cours du temps	XIII

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence globale de la tuberculose en 2017	10
Figure 2 : Profil de la tuberculose au Cameroun (OMS, 2018)	11
Figure 3 : Taxonomie des mycobacteries (Shinnick and Good, 1994).....	12
Figure 4 : Image de <i>M. tuberculosis</i> observée au microscope électronique à balayage (15549X) (CDC/Janice Haney Carr)	14
Figure 5 : Structure de la paroi de <i>M. tuberculosis</i> (Jackson, 2014)	15
Figure 6 : Relations évolutives du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
Figure 7 : Phylogénétique du Complexe <i>M. tuberculosis</i> basé sur 24 séquences de génome entier (Gagneux, 2013).	18
Figure 8 : Histoire naturelle de la tuberculose (Jürg, 2012).....	20
Figure 9 : Système de défense de la cellule hôte contre les mycobactéries par production d'espèces réactives d'oxygène et d'espèces azotées (Flannagan et al., 2009).....	21
Figure 10 : Mycobactéries visualisées sous microscope à diode après coloration à l'Auramine (Photo Domngang, 2019)	23
Figure 11 : Activation de <i>M. tuberculosis</i> dans la tuberculose (Van Crevel, 2002).....	28
Figure 12 : néoptérine (2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro- 1',2',3' – tryhydroxypropyl)-pteridine)..	29
Figure 13 : Biosynthèse des dérivés de néoptérine par les macrophages/ monocytes humains.....	29
Figure 14 : Effet du macrophage sur le lymphocyte T (Van Crevel, 2002).....	30
Figure 15 : origine des différentes formes d'espèces réactives d'oxygène (Carrière et al., 2006)	37
Figure 16 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO	40
Figure 17 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO	40
Figure 18 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO	41
Figure 19 : mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Huet et al., 2008).	42
Figure 20 : Voies impliquées dans le métabolisme de isoniazide (Ramappa et al., 2013).....	45
Figure 21 : Structure chimique Ethambutol	46
Figure 22 : Structure chimique de la Rifampicine (Levin & Hatfull, 1993).....	47
Figure 23 : Métabolites toxiques produites en présence de Rifampicine (Ramappa et al., 2013)	48
Figure 24 : Algorithme de l'étude	62
Figure 25 : Algorithme de recrutement des participants à l'étude	65
Figure 26: Procédure de dosage de la néoptérine (Photo Domngang, 2019).....	68
Figure 27: Procédure de dosage de CRP (Photo Domngang, 2019).....	69
Figure 28 : Procédure de dosage des transaminases (Photo Domngang, 2019).....	77
Figure 29 : Evolution des résultats des examens microscopiques (charges bacillaire) chez les participants durant les mois de traitement par antituberculeux de 1ère ligne	82
Figure 30 : Evolution de CRP au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	83
Figure 31 : Evolution des taux de CRP des participants en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	84
Figure 32 : Evolution des moyennes de CRP élevée dans les différentes formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	85
Figure 33 : Evolution de Néoptérine au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne.....	86
Figure 34 : Evolution de Néoptérine en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	87
Figure 35 : Evolution de Néoptérine en fonction de la forme de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	88
Figure 36 : Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	89
Figure 37 : Evolution de IL-10 selon le statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne.....	90

Figure 38 : Evolution de Il-10 selon les formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne	90
Figure 39 : Evolution de catalase au cours du traitement antituberculeux (T1, T2, T3)	92
Figure 40 : Evolution de l'activité de SOD au cours du traitement antituberculeux.....	92
Figure 41 : Evolution de l'activité de Catalase selon le statut HIV.....	93
Figure 42 : Evolution de l'activité de l'activité de SOD en fonction du statut VIH	94
Figure 43 : Profil de la catalase selon la forme de tuberculose au cours du temps	95
Figure 44 : Profil de SOD selon la forme de tuberculose au cours du temps	96
Figure 45 : Evolution de ALAT au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne	97
Figure 46 : Evolution de ASAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne.....	98
Figure 47 : Evolution de ALAT selon le statut VIH.....	99
Figure 48 : Evolution de ASAT selon le statut VIH.....	99
Figure 49 : Profil de ALAT selon la forme de la tuberculose au cours du temps	100
Figure 50 : Profil de ASAT selon la forme de la tuberculose au cours du temps	101
Figure 51: Courbe d'étalonnage dosage de la néoptérine par la méthode ELISA	II
Figure 52 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T1	III
Figure 53 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T2.....	III
Figure 54 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T3.....	IV
Figure 55 : Courbe d'étalonnage pour l'analyse de l'activité de la Catalase.....	IV
Figure 56 : Coloration a l'auramine réalisée à l'Hôpital Jamot de Yaoundé.....	XXII
Figure 57 : Equipement pour Test TB LAMP.....	XXII
Figure 58 : Microscope a fluorescence ZEISS pour examen microscopique	XXIII

RESUME

De nos jours, la tuberculose demeure un problème de santé publique avec un tiers de la population mondiale infectée. La confirmation de son diagnostic et du succès thérapeutique constitue un défi dans les populations à risque telles que les enfants et les personnes co-infectées par le VIH. L'objectif du présent travail a été d'évaluer des biomarqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif et hépatiques au cours du traitement antituberculeux de première ligne dans la tuberculose.

Nous avons réalisé une étude de cohorte de 1^{er} septembre 2017 au 10 mai 2018 à l'Hôpital Jamot de Yaoundé après obtention de la clairance éthique. Tous les patients ayant un premier épisode de tuberculose confirmé, naïfs de tout traitement antituberculeux et remplissant les critères de sélection ont été enrôlés dans l'étude. Suite à l'obtention des données cliniques et paracliniques obtenues grâce à un questionnaire semi-structuré, un prélèvement sanguin a été réalisé sur tube sec en vue de l'analyse de CRP, Néoptérine, IL-10, ALAT, ASAT et de l'activité de Catalase et de SOD en prétraitement (T1), 2^e mois de traitement (T2) et au 5^e mois de traitement (T3).

Au total 75 participants (âge moyen 34 \pm 13 ans) ont été inclus dans l'étude, soit 50 hommes et 25 femmes, ainsi que 12 participants co-infectés avec le VIH (16%). La tuberculose pulmonaire était prédominante (85,3%). Chez les participants à CRP élevée, le profil chez les participants a varié de 55,17 \pm 54,14 mg/L à T1, 34,6 \pm 33,23 à T2 et 18,71 \pm 24,35 à T3 ($p < 0,0001$). Chez les participants ayant une néoptérine élevée, les valeurs ont varié de 51,7 \pm 30,63 nmol/LL à T1, 33,38 \pm 23,13 mmol/L à T2 et 39,41 \pm 21,91 mmol/L à T3 ($p = 0,093$). Pour l'IL-10, la variation a été de 3,77 \pm 0,14 UI/mL à T1, puis 2,98 \pm 0,11 UI/mL à T2, enfin 8,78 \pm 0,00 UI/mL à T3. ($p < 0,0001$). Le statut de co-infection avec le VIH n'a pas influencé la CRP, la néoptérine et l'IL-10. Concernant l'activité des enzymes antioxydantes, l'activité de catalase a varié de façon significative (T1=3588 \pm 244,8 UI ; T2= 2541 \pm 590,7 UI ; T3= 3049 \pm 204,4 UI) avec le seuil le plus bas à T2 ($p < 0,0001$) et l'activité de SOD a augmenté de T1 (0,041 \pm 0,021 UI) à T3 (0,062 \pm 0,040 UI) ($p = 0,0112$). Les taux de ALAT ont varié de 6,86 \pm 8,5 UI/L à T1, 7,77 \pm 7,4 UI/L à T2 puis 12,29 \pm 17,41 UI/L à T3 ($p = 0,043$) et pour ASAT de 18,6 \pm 19,52 UI/L (T1) à 28,49 \pm 21,04 UI/L (T2) puis à 14,56 \pm 11,68 UI/L (T3) ($p < 0,0001$). Aucune influence des paramètres tels que le site de la maladie et la co-infection au VIH n'a été observée sur les activités de la catalase et de la SOD ainsi que sur les transaminases. Suite à la présente étude, il ressort que la CRP et l'IL-10 et l'activité de la catalase, bien que aspécifiques, apparaissent comme des biomarqueurs valides de la réponse thérapeutique. L'apport des ces biomarqueurs peut constituer une aide au suivi du traitement antituberculeux de 1^{ère} ligne.

Mots-cles : Tuberculose, traitement, CRP, Néoptérine, IL-10, Catalase, Transaminases, VIH

ABSTRACT

Tuberculosis is a major public health problem worldwide, with one third of the world's population infected. Its confirmation of diagnosis and therapeutic success is a challenge in at-risk populations such as children and people co-infected with HIV. The objective of this work was to investigate the influence of first-line anti-tuberculosis therapy on biomarkers of inflammation, oxidative stress and liver function.

We conducted a prospective cohort study from January to October 2018 at Jamot Hospital in Yaoundé after obtaining ethical clearance; all patients with a confirmed diagnosis of tuberculosis, naïve to any antituberculosis treatment and meeting the selection criteria were enrolled in the study. Following the obtaining of clinical and paraclinical data obtained through a semi-structured questionnaire, a blood sample was taken in a dry tube for analysis of CRP, Neopterin, IL-10, ALAT, ASAT and the activity of Catalase and SOD in pre-treatment (T1), 2nd month of treatment (T2) and the 5th month of treatment (T3).

A total of 75 participants (mean age 34 \pm 13 years) were included in the study: 50 men and 25 women, with 12 participants co-infected with HIV (16%). Pulmonary tuberculosis was predominant (85.3%). The profile among participants with high CRP ranged from 55.17 \pm 54.14 mg/L at T1, 34.6 \pm 33.23 at T2, and 18.71 \pm 24.35 at T3 ($p < 0.0001$). For participants with elevated neopterin, values ranged from 51.7 \pm 30.63 nmol/L at T1, 33.38 \pm 23.13 mmol/L at T2 and 39.41 \pm 21.91 mmol/L at T3 ($p = 0.093$). For IL-10, the variation was 3.77 \pm 0.14 IU/mL at T1, then 2.98 \pm 0.11 IU/mL at T2, and finally 8.78 \pm 0.00 IU/mL at T3. ($p < 0.0001$). HIV co-infection did not influence CRP, neopterin and IL-10. Regarding the activity of antioxidant enzymes, catalase activity varied significantly (T1=3588 \pm 244.8 IU; T2= 2541 \pm 590.7 IU; T3= 3049 \pm 204.4 IU) with the lowest threshold at T2 ($p < 0.0001$) and SOD activity increased from T1 (0.041 \pm 0.021 IU) to T3 (0.062 \pm 0.040 IU) ($p = 0.0112$). ALAT levels ranged from 6.86 \pm 8.5 IU/L in T1, 7.77 \pm 7.4 IU/L in T2 and then 12.29 \pm 17.41 IU/L in T3 ($p = 0.043$) and for ASAT from 18.6 \pm 19.52 IU/L (Q1) to 28.49 \pm 21.04 IU/L (Q2) and then to 14.56 \pm 11.68 IU/L (Q3) ($p < 0.0001$). No influence of parameters such as disease site and HIV co-infection was observed on catalase and SOD activities and transaminases. As a result of the present study, it appears that CRP and IL-10 and catalase activity, although non-specific, appear as valid biomarkers of therapeutic response. The contribution of these biomarkers can be an aid in the monitoring of first-line antituberculosis treatment.

Keywords : Tuberculosis, treatment, CRP, Neopterin, IL-10, Catalase, Transaminases, HIV

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est un véritable problème de santé publique, responsable d'une grande morbidité et mortalité. C'est une infection bactérienne due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Au troisième millénaire, elle reste l'un des principaux défis avec un tiers de la population mondiale infectée car c'est la première cause de décès par agent infectieux unique (**WHO, 2017**).

Selon le rapport de l'OMS, en 2017, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose, dont 90 % d'adultes parmi lesquels 9% de personnes vivant avec le VIH. Après, l'Asie, l'Afrique est le 2^e continent le plus affecté, l'Afrique du Sud et le Nigeria étant les pays venant en tête. Suite à cette infection, 16% de personnes sont décédées dans le monde (**WHO, 2017**).

Selon les estimations portant sur le Cameroun, 24 905 cas de TB ont été déclarés. Parmi les patients tuberculeux ayant bénéficié d'un dépistage de VIH, 31 % étaient co-infectés. De plus, parmi les cas déclarés, la forme pulmonaire était retrouvée dans 83% des cas (**WHO, 2017**).

La progression de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) est dépendante de l'équilibre entre le pathogène et les défenses immunitaires de l'hôte. Les principales cellules impliquées dans l'immunité sont les macrophages et les cellules de l'immunité acquise qui sont les CD4+ et CD8+. Suite à l'entrée du pathogène dans les alvéoles pulmonaires, il est phagocyté par les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques interstitielles. Il s'ensuit l'appel des monocytes et neutrophiles au site de l'infection. Toutefois, *M. tuberculosis* étant capable d'interférer avec la maturation des phagosomes et d'empêcher l'acidification des lysosomes, inhibe, de ce fait, l'apoptose et favorise sa persistance intracellulaire (**Philips et Ernst, 2012 ; Toossi et al., 2012**). Ce qui contribue à la formation des granulomes dans lesquels le pathogène est vivant (**Ulrichs et Kaufmann, 2006 ; Russell, 2007**). Les macrophages et cellules dendritiques dans le granulome sont incapables de présenter l'antigène aux lymphocytes supprimant ainsi la réponse immune (**Bozzano, 2014**).

Les CD4 (présentation des antigènes par les macrophages aux CD4 *via* les molécules MHC-II) sont les principaux acteurs dans l'immunité acquise. Elles sont responsables de l'activation des autres lignées cellulaires qui interviennent au cours de la réponse immunitaire acquise. Elles produisent de nombreuses molécules inflammatoires dont IFN- γ , TNF- α , IL 2, GM-CSF (**Prezzemolo, 2014, Bozzano, 2014 ; Da Silva, 2015**). La polarisation en les différents sous-types de cellules T est médiée par les différentes cytokines (**Keir et al., 2008**). Ainsi, les Th1, Th2, Th17, Th 9, Th 22, Treg peuvent être impliquées dans la réponse en cas d'infection à *M. tuberculosis* (**Prezzemolo, 2014 ; Da Silva, 2015**). Les cellules Th1 sont caractérisées par la production de l'IL-2, de l'IFN gamma et du TNF alpha. La production de l'IL-12 et de l'IL-23 par les cellules dendritiques favorise la réponse Th1 qui

est importante dans la formation du granulome. Ainsi, les cytokines de type Th1, stimulent les macrophages et les réactions à médiation cellulaire, importantes dans la résistance à l'infection.

L'IFN- γ , secrété par les cellules CD4+, mais également par les lymphocytes cytotoxiques CD8+, les cellules NK, et les $\gamma\delta$, est le principal activateur des macrophages (**Doherty et al., 2009 ; Walker, 2013 ; Bozzano, 2014 ; Da silva, 2015**). Mais cette molécule n'est pas suffisante pour combattre l'infection (**Da silva, 2015**). Le TNF- α est une cytokine pléiotropique qui peut jouer tant un rôle protecteur qu'immunopathologique. Il contribue avec l'IFN- γ à l'activation des macrophages, la mort des cellules infectées et la formation de granulome (**Walker, 2013 ; Bozzano, 2014 ; Da silva, 2015**). Grâce aux cytokines qu'elles produisent, les cellules de Th1 et de Th2 s'inhibent mutuellement. L'IL-4 et IL-13, produits des cellules Th2, sont des inhibiteurs du processus d'autophagie et bloquent le processus de présentation des antigènes (**Da silva, 2015**). L'INF- γ un produit des cellules Th1, prévient l'activation des cellules Th2.

Les TReg (Foxp3+, CD4+, CD25+) sont impliqués dans la suppression de l'inflammation à travers la production de molécules immunosuppressives telles IL-10, IL-35, TGF- β (**Josefowicz, 2012**). Ils contribuent à la persistance de l'infection à *M. tuberculosis*.

En cas d'infection à VIH, la progression de la tuberculose est fulminante avec un risque de mortalité plus important. Cela est dû à la baisse de CD4 ainsi qu'au dysfonctionnement de ces principaux agents impliqués dans la réponse immune face à *M. tuberculosis* (**Geldmacher, 2008 ; Mansoor, 2009 ; Matthews, 2012; Prezzemolo, 2014**). De plus, en cas de tuberculose, l'évolution de l'infection à VIH est plus rapide. (**Flynn et al., 2011 ; Walker, 2013**) Le déficit quantitatif des CD4 diminue la production d'IFN- γ et donc de l'activation des macrophages responsables de l'absence de granulome et de la dissémination de l'infection.

Suite à la stimulation de l'immunité, les espèces réactives d'oxygène (ERO), molécules bactéricides sont produites par les monocytes et les macrophages au contact avec *M. tuberculosis*. Les ERO sont très toxiques pour les bactéries car elles peuvent soit détruire l'ADN, les protéines et les lipides de façon directe, soit endommager indirectement l'acide nucléique par oxydation du pool nucléotidique (**Van Acker, 2017**). Ces dommages seraient dus à l'interaction des ERO et des bactéries par divers processus biochimiques, dont la réaction de Fenton et le cycle de l'acide tricarboxylique (**Van Acker, 2017**). De plus, une production excédentaire de ERO peut déclencher une série de réactions susceptibles de déstabiliser et d'altérer l'homéostasie des micro-organismes (**Ezraty, 2017**). Chez l'hôte, les effets du stress oxydatif s'opèrent également sur les protéines (oxydation), les lipides (peroxydation) et les acides nucléiques (oxydation) (**Carrière, 2006**). Les dommages causés chez l'hôte dus à l'oxydation des acides aminés sur les protéines forment des carbonyl protéines (**Dalvi, 2012**), avec comme conséquence l'inhibition de certaines activités enzymatiques, la protéolyse, et les

dysrégulations immunitaires. De plus, le traitement antituberculeux, par induction des enzymes hépatiques, favorise la production d'un stress oxydatif (**Jaeschke, 2002**). Les radicaux libres produits sont non seulement toxiques pour le pathogène, mais également pour l'hôte.

De nombreux facteurs tels que la compliance, les effets secondaires, la métabolisation des drogues par l'hôte sont souvent responsables de l'échec thérapeutique dans le traitement par antituberculeux de 1^{ere} ligne et de l'émergence des formes résistantes de *M. tuberculosis*. Ainsi de nombreux travaux se sont penchés sur les différents déterminants pouvant être à l'origine de l'apparition d'un pronostic thérapeutique défavorable tels que les profils métaboliseurs, des mutations génétiques de N acetyl Transférase -2 (NAD2) et CYP 2E1 (**Chamarro, 2013 ; Requena-Mendez, 2014 ; Denti, 2015**). De faibles taux plasmatiques d'antituberculeux sont associés à un mauvais pronostic de l'infection à *M. tuberculosis* (**Requena-Mendez, 2014**). De plus, le gène NAT-2 et le genre seraient associés à l'hépatotoxicité des antituberculeux de 1^{ere} ligne. Toutefois, il n'y a pas d'association avec CYP2E1 (**Chamarro, 2013**). Ainsi la détermination du profil métaboliseur des patients avant la mise en route de leur traitement présente un intérêt car l'hépatotoxicité pourrait contribuer à la modulation du traitement, voire son arrêt. L'hépatotoxicité des antituberculeux est retrouvée dans 5-28% des cas (**Ostapowicz, 2002**) et est responsable de l'arrêt du traitement dans 11% (**Schaberg, 1996**). Les différents polymorphismes de NAT-2, CYP 2E1, Glutathione S-transférases (GST) sont des inducteurs de la toxicité de INH (**Perwitasara, 2015**). Ainsi, les NAT-2 acétyleurs lents et les métaboliseurs rapides CYP450 produisent des métabolites hépatotoxiques contrairement aux métaboliseurs rapides GST. Isoniazide est principalement métabolisé par N acetyl Transferase (NAT-2) et le cytochrome P450 2E1 (CYP 2E1). Les acétyleurs rapides sont associés au génotype NAT-2*4. Les acétyleurs lents ont plus de risque d'avoir une hépatotoxicité induite par Isoniazide, plus particulièrement NAT-2 6/6, NAT-2 6/7, NAT-2 5/7 (**An, 2012 ; Ramappa, 2013; Rana, 2014**). La Rifampicine potentialise l'hépatotoxicité des autres antituberculeux par différentes voies métaboliques enzymatiques, particulièrement le CYP 450 (CYP 3A4) (**Ramappa, 2013**). Pirizynamide a une $\frac{1}{2}$ vie plus longue que celle d'Isoniazide et Rifampicine avec induction potentielle de l'hépatotoxicité. Certains antituberculeux, sont susceptibles d'augmenter les taux de transaminases, biomarqueurs de l'hépatotoxicité.

Problématique

La tuberculose est un problème de santé publique au Cameroun à cause de sa morbi-mortalité qui reste importante malgré l'engagement des pouvoirs publics. Son traitement est long, et non dénué d'effets secondaires parmi lesquels l'hépatotoxicité qui contribue à une mauvaise compliance thérapeutique. Son succès n'est confirmé avec certitude que sur la base de la culture. De plus, la

confirmation du diagnostic et du succès thérapeutique reste un défi dans les populations à risque telles que celles des enfants et des personnes co-infectées par le VIH.

Un biomarqueur (ou marqueur biologique) est défini comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme indicateur des procédés biologiques normaux, des procédés pathogènes ou des réactions pharmacologiques à une intervention thérapeutique. » Beaucoup de travaux sont actuellement réalisés sur les biomarqueurs (liés à l'hôte ou au pathogène) de la tuberculose.

Ainsi, les travaux portant sur l'étude comparative du profil des biomarqueurs proinflammatoires, antiinflammatoires et angiogéniques chez des patients tuberculeux et VIH négatif, et des participants contrôles ont reporté des différences au niveau des profils des cytokines entre les tuberculeux et les contrôles (**Djoba-Siawaya, 2009**). De plus, il a été retrouvé une différence au niveau du profil des paramètres inflammatoires ainsi que du comptage des neutrophiles entre des patients tuberculeux africains et eurasiens. (**Coossens, 2013**) Bien que de nombreux travaux dans le monde se soient penchés sur l'étude de *M. tuberculosis*, sa résistance au traitement, et la réponse de l'hôte, il persiste des points d'ombre sur les différents mécanismes impliqués dans la réponse thérapeutique (**Walzl, 2015, Mahon & Hafner 2015**).

Suite au stress oxydatif qui peut être causé par l'infection (**Valco, 2007**) et par le traitement (**Jaeschke, 2002**), les espèces d'oxygène réactives produites peuvent causer des dommages chez l'hôte par oxydation des acides aminés sur les protéines produisant ainsi des carbonyl protéines, (**Dalvi, 2012**) avec comme effet des dysfonctions enzymatiques et l'altération de l'immunité. Le mécanisme d'action du stress oxydatif dans l'évolution de la tuberculose active n'est pas entièrement compris. Toutefois, la variation du statut antioxydant pourrait être un indicateur de l'évolution sous traitement antituberculeux.

Au niveau hépatique, la toxicité médicamenteuse liée à la pharmacocinétique peut être responsable d'une mauvaise compliance, voire d'un arrêt du traitement. (**Requena-Mendez, 2014**) La détermination du profil métaboliseur (lié aux polymorphismes génétiques des enzymes hépatiques) des patients traités par antituberculeux pourrait être un facteur génétique déterminant dans la réponse thérapeutique contribuant à l'échec thérapeutique et à l'émergence des résistances mycobactériennes.

L'étude des biomarqueurs qu'ils soient pro-inflammatoires, anti-inflammatoires, antioxydants et métaboliques, pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la réponse thérapeutique dans la prise des antituberculeux et, par conséquent, à un traitement plus spécifique.

Il n'existe pas de marqueurs fiables, rapides et d'un coût acceptable permettant le suivi de la réponse au traitement antituberculeux. De plus, il existe des susceptibilités individuelles et/ou ethniques qui

influencent le profil de certains biomarqueurs. Ce qui est un obstacle au développement de nouvelles molécules car la culture qui reste la référence pour le diagnostic et le suivi, est dépendante de l'expectoration et est difficile à obtenir dans certaines populations telles que les enfants, les personnes vivant avec le VIH et les formes extrapulmonaires de tuberculose. Ainsi, la mise en évidence de biomarqueurs indépendamment de l'obtention des crachats serait un progrès dans la surveillance du traitement antituberculeux. Fort de ce constat, et face à l'absence de données sur certains biomarqueurs sanguins dans notre environnement, nous nous sommes posé les questions suivantes :

- Quelle est l'influence du traitement par antituberculeux de première ligne sur les biomarqueurs inflammatoires IFNg ; IL-10, CRP et Néoptérine ?
- Quelle est l'influence du traitement par antituberculeux de première ligne sur les biomarqueurs enzymatiques du stress oxydatif, Catalase et SOD ?
- Comment le traitement antituberculeux de première ligne influence-t-il la fonction hépatique ?

HYPOTHESE DE RECHERCHE

Le traitement antituberculeux de première ligne n'influence pas certains biomarqueurs inflammatoires (IL-10, CRP et Néoptérine), antioxydants (catalase, SOD) et métaboliques (fonction hépatique).

OBJECTIFS

Objectif Général

Evaluer les biomarqueurs de la réponse immunitaire et métabolique au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne dans une primo-infection de tuberculose.

Objectifs Spécifiques

1. Déterminer le profil sociodémographique, clinique et paraclinique de participants tuberculeux bénéficiant d'un traitement antituberculeux de première ligne ;
2. Déterminer le profil des biomarqueurs inflammatoires, IL-10 ; CRP et néoptérine en pré-traitement, puis au 2^e et 5^e mois de traitement antituberculeux de première ligne ;

3. Doser l'activité enzymatique des biomarqueurs enzymatiques du stress oxydatif, en l'occurrence catalase et superoxyde dismutase (SOD en pré-traitement, puis au 2^e et 5^e mois de traitement antituberculeux de première ligne ;

4. Evaluer les transaminases en pre-traitement, puis au 2^e et au 5^e mois de traitement antituberculeux de première ligne.

CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. TUBERCULOSE

I.1.1. DEFINITION

La tuberculose est une infection bactérienne due à *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* ou bacille de Koch, BK) et plus rarement à *M. bovis* ou *M. africanum*, toutes appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (**Runyon, 1974**). Elle se propage d'une personne à l'autre par voie aérienne au contact de personnes présentant la forme pulmonaire, forme la plus fréquente. La propagation du pathogène se fait suite à la projection de microgouttelettes contenant le germe suite à la toux, l'éternuement ou les crachats (**Billy, 2004**). Cette infection peut également atteindre tous les mammifères les types de mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (**Mostowy et Behr, 2005**).

I.1.2. EPIDEMIOLOGIE

I.1.2.1. Monde

Au troisième millénaire, elle reste l'un des principaux défis avec un tiers de la population mondiale infectée. Selon les estimations, 1,7 milliard de la population mondiale présente une tuberculose latente (**OMS, 2018**).

D'après l'OMS, en 2017, 10 millions de personnes (dont 6,4 millions cas notifiés par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose) ont contracté la tuberculose, soit 5,8 millions et 3,2 millions chez les hommes et les femmes respectivement. Les personnes vivant avec le VIH ont représenté 9% dont 72% en Afrique. Parmi les cas de tuberculose, 3,6% de nouveaux et 17% des cas précédemment traités étaient multirésistants à la rifampicine. Le taux de succès thérapeutique mondiale est de 55%. En 2017, 16% de personnes sont décédés de la tuberculose (**OMS, 2018**).

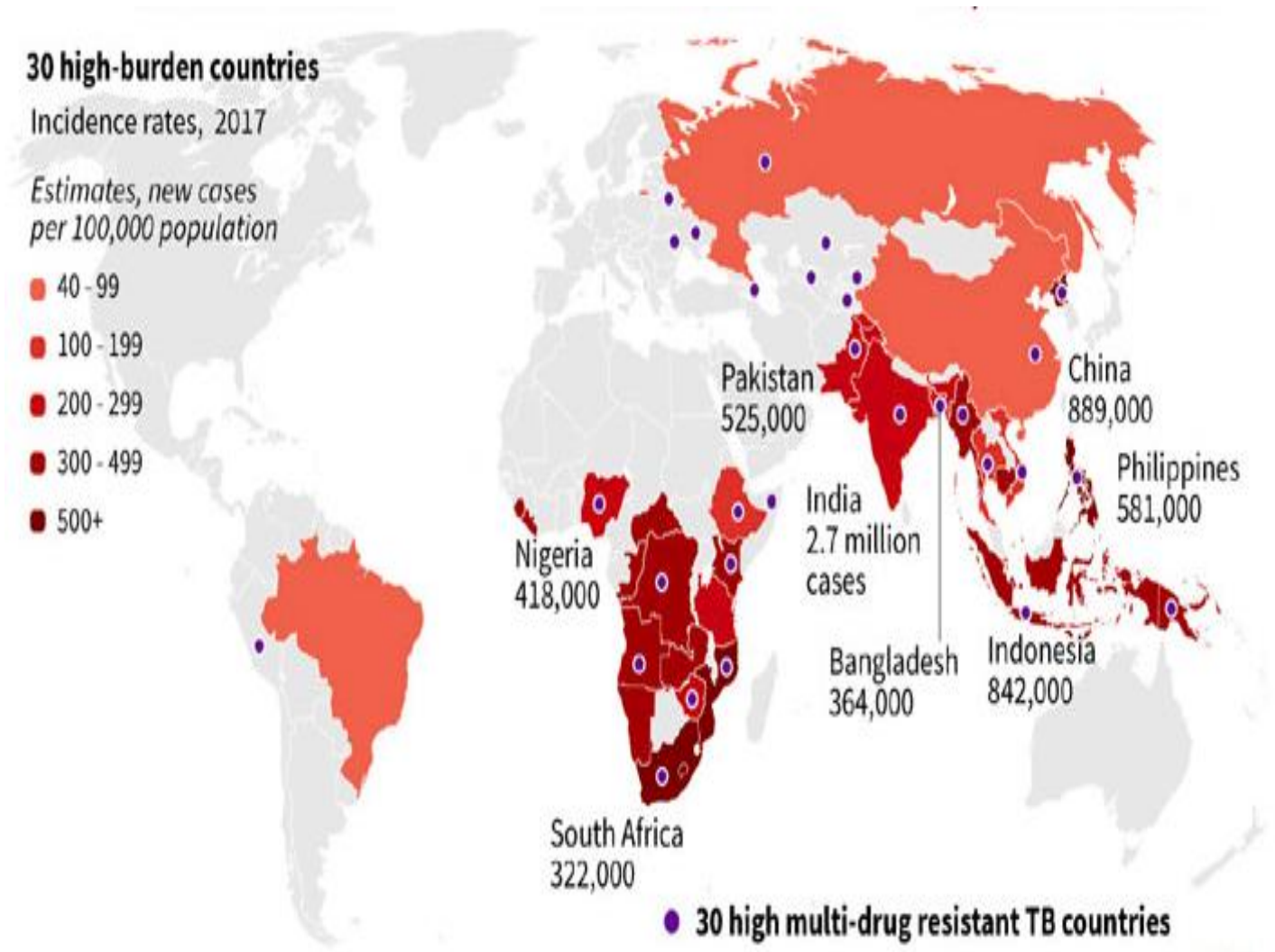


Figure 1 : Incidence globale de la tuberculose en 2017

(Source: WHO Global Tuberculosis report 2018)

I.1.2.2. Cameroun

Au Cameroun, la tuberculose représente un véritable problème de santé publique. Elle est due majoritairement à *M. tuberculosis* (90%) et plus accessoirement à *M. africanum*. (Tchatchouang et al., 2015).

Selon l'OMS (2018), au Cameroun, sur une population de 23,439,000 habitants, 24,905 cas ont été notifiés en 2017. La prédominance masculine est retrouvée dans toutes les tranches d'âge. Le statut VIH était connu chez 97% des cas, relevant un taux de co-infection VIH-tuberculose de 31% (OMS, 2018). La forme pulmonaire était présente dans 83% des cas avec une confirmation bactériologique obtenue dans 71% des cas (OMS, 2018). Le succès thérapeutique chez les nouveaux cas et rechutes enregistrés en 2016 était obtenue chez 84 % et chez les personnes vivant avec le VIH, de 79% (voir figure 2).

Cameroun

Profil de tuberculose

Population 2017 24 million

Estimations de la charge de TB*, 2017	Nombre (en milliers)	Taux (pour 100 000 habitants)
Mortalité (excluant VIH+TB)	7.1 (4.2–11)	30 (17–45)
Mortalité (VIH+TB uniquement)	6 (3.8–8.7)	25 (16–36)
Incidence (y compris VIH+TB)	47 (30–67)	194 (126–278)
Incidence (VIH+TB uniquement)	14 (9.2–21)	60 (38–86)
Incidence (TB-MR/RR)**	1.5 (0.6–2.7)	6.1 (2.5–11)

Incidence estimée de la TB selon l'âge et le sexe (en milliers)*, 2017			
	0-14 ans	> 14 ans	Total
Femmes	2.9 (1.1–4.7)	15 (5.8–24)	18 (8.3–27)
Hommes	3.2 (1.3–5.2)	26 (10–41)	29 (13–44)
Total	6.2 (3.4–8.9)	41 (23–59)	47 (30–67)

Déclaration des cas de tuberculose, 2017	
Total des cas déclarés	24 905
Total des nouveaux cas et rechutes	24 527
- % testés en utilisant un test de diagnostic rapide lors du diagnostic	70%
- % dont le statut VIH est connu	97%
- % pulmonaires	83%
- % confirmés bactériologiquement parmi les cas pulmonaires	71%

Couverture sanitaire universelle et protection sociale	
Couverture du traitement de la TB (notifiés/incidence estimée), 2017	52% (37–81)
Patients atteints de TB subissant des coûts totaux catastrophiques	
Taux de létalité de la TB (mortalité estimée/incidence estimée), 2017	0.29 (0.16–0.44)

Soins de la TB/VIH parmi les nouveaux cas et rechutes, 2017		
	Nombre	(%)
Patients séropositifs parmi ceux dont le statut VIH est connu	7 290	31%
- sous traitement antirétroviral	7 194	99%

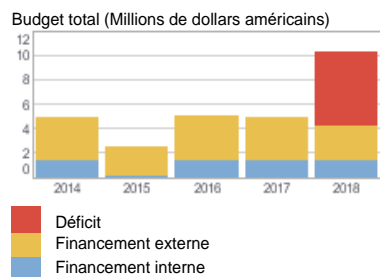
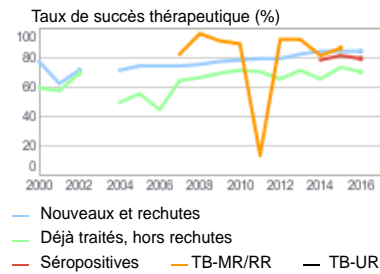
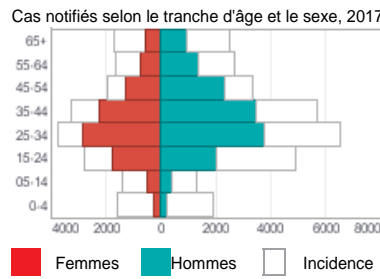
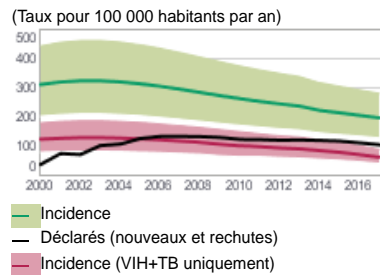
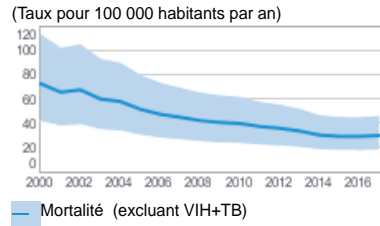
Soins de la TB résistante aux médicaments, 2017			
	Nouveaux cas	Cas déjà traités	Nombre total***
Cas estimés de TB-MR/RR parmi les cas de TB pulmonaire notifiés			680 (360–990)
% estimé de cas de TB avec TB-MR/RR	2.5% (1.1–4.3)	14% (10–18)	
% notifiés testés pour la résistance à la rifampicine	13%	81%	4 184
Cas TB-MR/RR testés pour la résistance aux médicaments de deuxième ligne			120
Cas confirmés au laboratoire			TB-MR/RR: 185, TB-UR: 3
Patients mis sous traitement ****			TB-MR/RR: 135, TB-UR: 3

Taux de succès thérapeutique et taille de la cohorte		
	Succès	Cohorte
Nouveaux cas et rechutes enregistrés en 2016	84%	25 638
Cas déjà traités, à l'exclusion des rechutes, enregistrés en 2016	70%	448
Cas de TB VIH séropositifs enregistrés en 2016	79%	8 289
Cas de TB-MR/RR ayant entamé un traitement de deuxième intention en 2015	86%	127
Cas de TB-UR ayant entamé un traitement de deuxième intention en 2015		0

Traitement préventif de la TB, 2017	
% personnes séropositives (nouvellement inscrites sur les registres) sous traitement préventif	
% d'enfants (âgés < 5) qui sont contacts familiaux des cas de TB confirmés bactériologiquement sous traitement préventif	0.86% (0.79–0.95)

Financement de la tuberculose, 2018	
Budget national pour la lutte contre la tuberculose (Millions de dollars américains)	10
Source de financement: 14% interne, 27% externe, 59% déficit	

* Les gammes représentent les intervalles d'incertitude
 ** TB-MR est TB résistante à la rifampicine et à l'isoniazide; TB-RR est TB résistante à la rifampicine
 *** Inclut les cas avec les antécédents de traitement antituberculeux inconnu
 **** Incluant les cas diagnostiqués avant 2017 et les cas sans confirmation du laboratoire



Données reportées à l'OMS. Les estimations de la charge de TB et de TB-MR sont calculées par l'OMS en consultation avec les pays.
 Généré: 2019-08-09 [Données: www.who.int/tb/data](https://www.who.int/tb/data)

Figure 2 : Profil de la tuberculose au Cameroun (OMS, 2018)

I.1.3. PATHOGENE

La tuberculose est causée par un bacille acidoalcoolo-résistant à croissance lente de la famille des mycobactériacées. Ce sont des bactéries aérobies en forme de batonnets non sporulants qui résistent à la décoloration par l'acide ou l'alcool (**Bloom et Small, 1998 ; Mostowy et Behr, 2005**).

I.1.3.1. Taxonomie des Mycobactéries

Les mycobactéries se subdivisent en trois grandes espèces qui sont : les mycobactéries du complexe *Mybacterium tuberculosis* ; les mycobactéries atypiques et les mycobactéries non cultivables. Dans la figure 3, la taxonomie des Mycobacteries est présentée et met en évidence les différentes espèces.

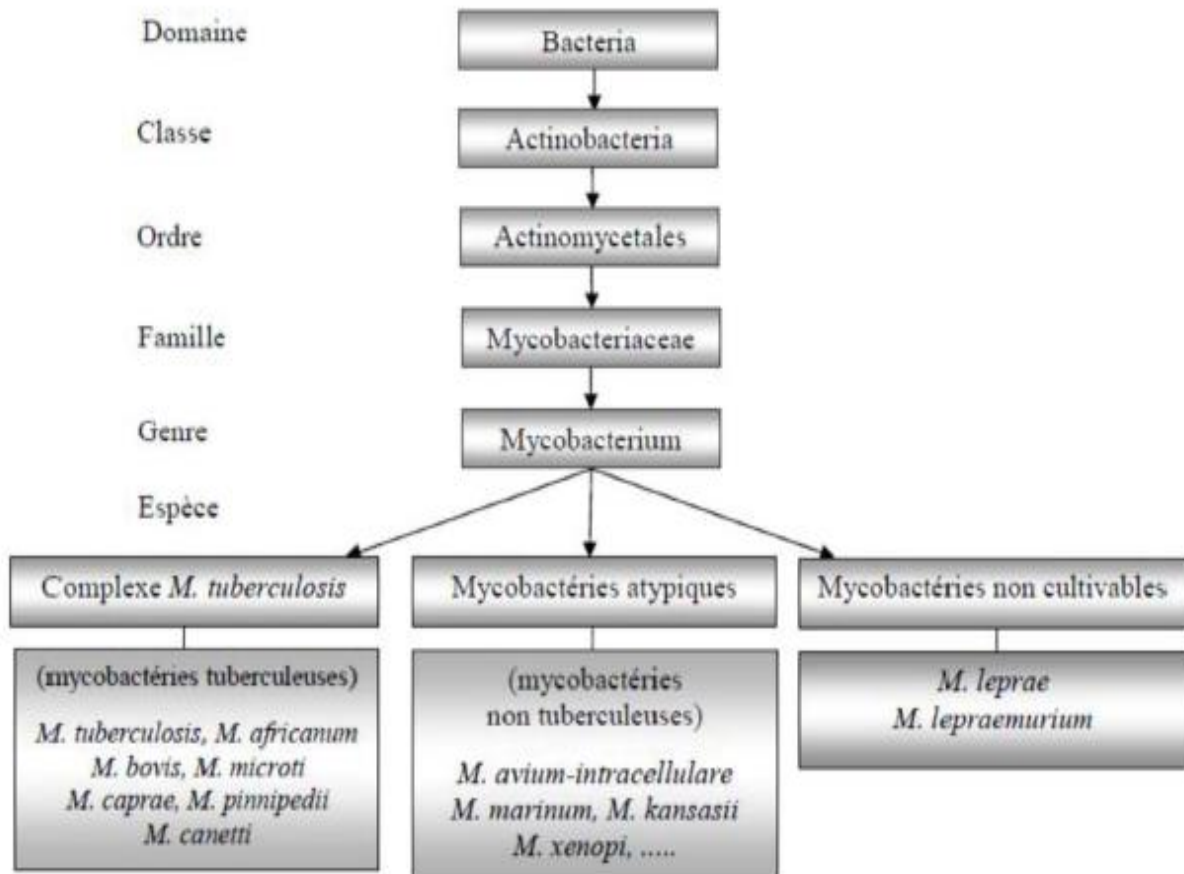


Figure 3 : Taxonomie des mycobacteries (Shinnick and Good, 1994)

Les mycobactéries sont des bactéries qui sont ni Gram +, ni Gram -, et qui possèdent un fort pourcentage de G+C (61 à 71%) pour toutes ses espèces en dehors de *M. Leprae* (57%).

Mycobacterium tuberculosis Complex (MTBC) consiste en *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinipedii*, qui partagent la même homologie génétique (différence au niveau des séquences entre 0,01 – 0,03%) alors que des différences phénotypiques sont présentes (**Homolka et al., 2008 ; Homolka et al., 2010**). La taille du génome varie de 4 – 7 millions de paires de bases selon les espèces. (**Cole et al., 1998 ; Zakhm et al., 2011**)

Les mycobactéries tuberculeuses, pathogènes strictes de l'homme et/ou des animaux, sont représentées par le complexe *M. tuberculosis*, responsable des tuberculoses humaines et animales. Ce complexe est constitué de :

- *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch, responsable de la tuberculose humaine ;
- *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose bovine. Il peut contaminer d'autres mammifères notamment les humains par ingestion de lait cru ou par inhalation de particules contagieuses dans les abattoirs ;
- *Mycobacterium bovis* BCG ou bacille de Calmette et Guérin, bacille du vaccin disponible à l'heure actuelle en matière de prévention de la tuberculose humaine chez les enfants (prévention de la tuberculose extrapulmonaire) ;
- *Mycobacterium africanum*, intermédiaire entre *M. bovis* et *M. bovis* BCG, responsable de la tuberculose humaine principalement en Afrique noire ;
- *Mycobacterium microti*, agent de la tuberculose du campagnol.

I.1.3. 2. Habitat

M. tuberculosis est un pathogène strict et spécifique de l'homme. Il est également capable d'infecter d'autres espèces animales à sang chaud. *Mycobacterium* n'est pas présent dans l'environnement sauf en cas de contamination accidentelle des produits par l'homme infecté (**Runyon, 1974**).

I.1.3.3. Caractères bactériologiques des bactéries du complexe *M. tuberculosis*

I.1.3.3.1. Morphologie et culture

Mycobacterium est un bacille fin, sous forme de bâtonnet, légèrement incurvé, mesurant 2-5 micromètres de long sur 0,2-0,3 micromètres de large et ses extrémités sont arrondies comme l'illustre la figure 4. Il est immobile. Dans les produits pathologiques, il se présente isolé ou en petits amas (**Runyon, 1974**).

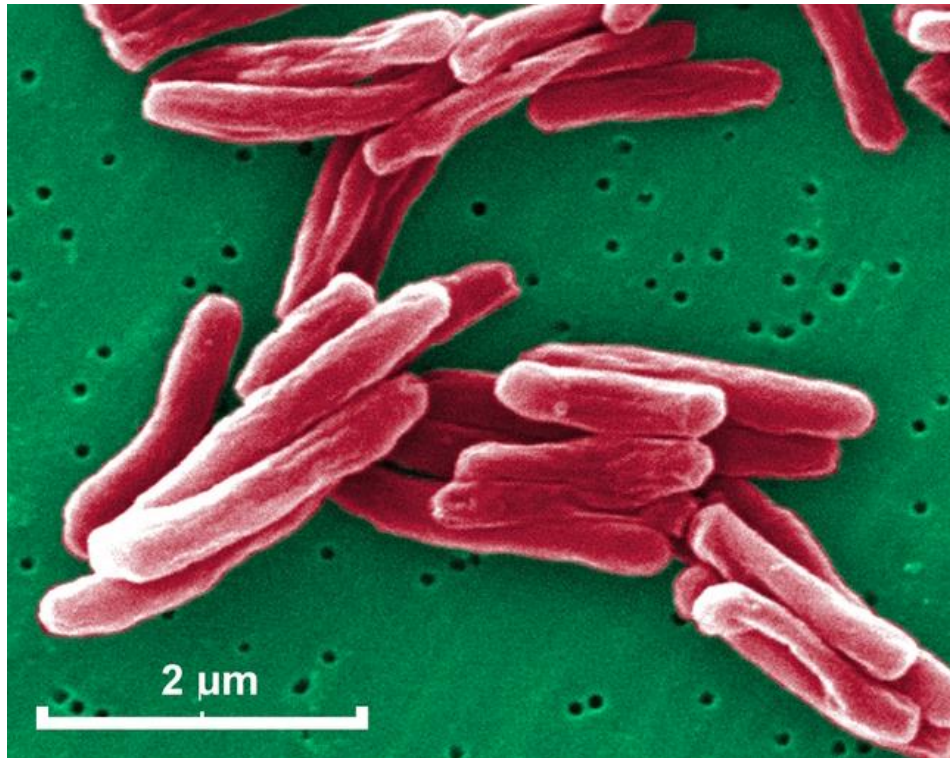


Figure 4 : Image de *M. tuberculosis* observée au microscope électronique à balayage (15549X) (CDC/Janice Haney Carr)

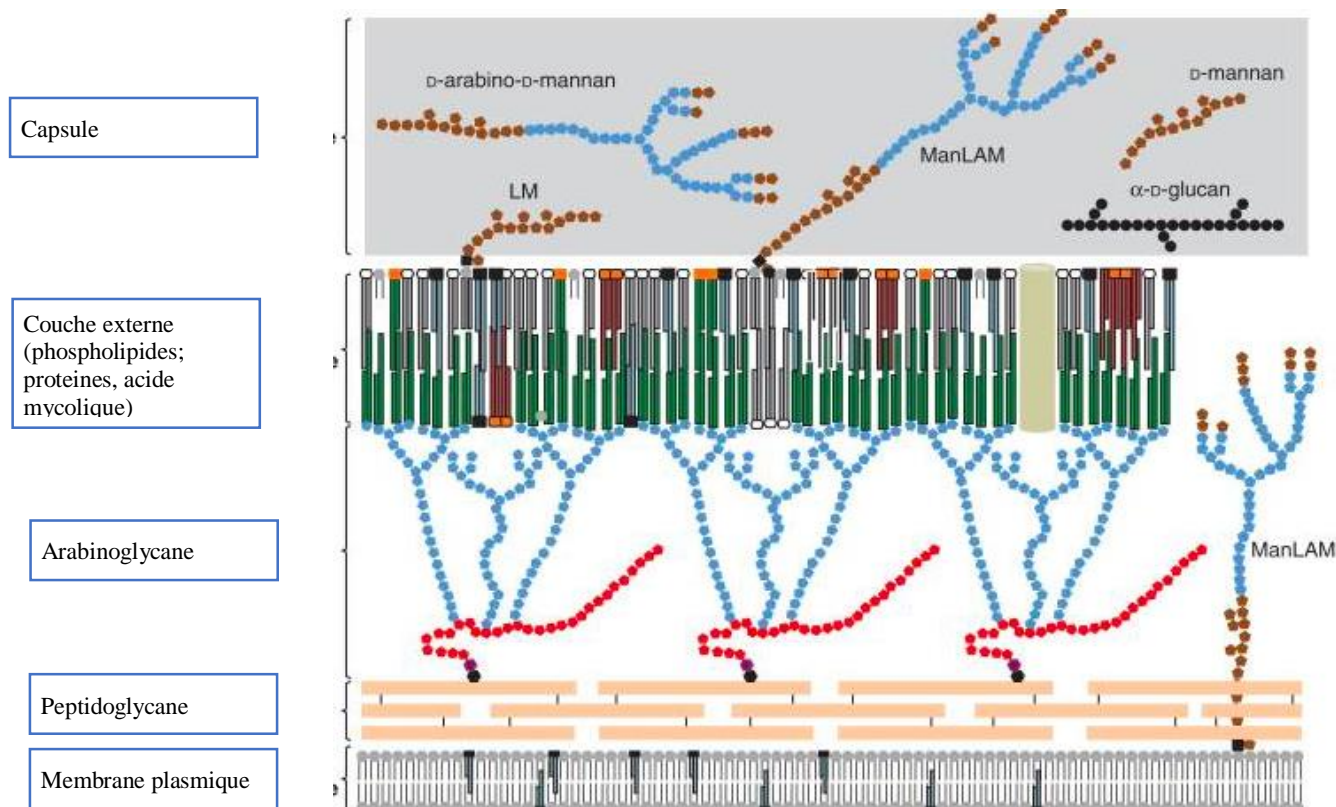
NB : Cette image fait partie du domaine public et est donc libre de toute restriction de droit d'auteur.

La visualisation des mycobactéries en microscope optique est possible grâce à la coloration de Ziehl-Neelsen dont le principe repose sur l'acidoalcoolo-résistance de la mycobactérie qui est sa capacité de résistance à la décoloration par les acides et les alcools après une coloration à base d'arylméthane telle que la fuschine de Ziehl (**Gangadharam et Droubi, 1981**). Les mycobactéries ont une multiplication lente et leur temps de génération de 20 heures environ en aérobiose à 36°C avec une apparition de colonies rugueuses et de couleur beige en 2 à 3 semaines.

I.1.3.3.2. Caractères spécifiques de la paroi

Les mycobactéries possèdent une concentration inhabituelle de lipides, d'acide mycoliques et d'arabino-galactane dans leurs parois cellulaires. Cette enveloppe riche en lipides constitue 40% environ de la masse sèche de la bactérie. Les lipides sont organisés sous forme de couches phospholipides et rendent la paroi extrêmement hydrophobe (**Jackson et al., 2014**). La figure 5 illustre la composition de l'enveloppe de la mycobactérie constituée de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane interne (contenant des phospholipides et des protéines), d'un espace périplasmique et de la paroi contenant des peptidoglycanes liés par des liaisons covalentes à des arabinoglycanes au dessus

desquels s'insèrent l'acide mycolique ((Jankute et al., 2012 ; Jackson, 2014). La paroi de la mycobactérie joue un rôle déterminant dans l'interaction entre l'hôte et le pathogène. Elle lui confère sa virulence et sa survie (Jankute et al., 2012).



Légende : ManLam : Lipomannan ; LM : lipoarabinomannan coiffé de mannose

Figure 5 : Structure de la paroi de *M. tuberculosis* (Jackson, 2014)

I.1.3.3.3. Caractéristiques du génome de *Mycobacterium tuberculosis* (Cole et al., 1998)

En 1998, le génome de la souche de référence H37Rv *M. tuberculosis* a été séquencé et annoté. Ce génome est constitué d'un chromosome unique et circulaire de 4 411 529 paires de bases formant 400 gènes. L'ADN de *M. tuberculosis* possède un taux élevé en guanine et cytosine (65,6%). Une grande partie de sa partie codante semble dédiée à la production d'enzymes impliquées dans la lipogénèse et la lipolyse (Cole et al., 1998).

I.1.3.3.3.a. Marqueurs génétiques de *Mycobacterium tuberculosis*

Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* est caractérisé par des séquences nucléotidiques particulières polymorphes servant de marqueurs génétiques d'évolution et/ou d'épidémiologie (Cole et al., 1998). Ces marqueurs sont utilisés pour des études d'épidémiologie moléculaire, de classification

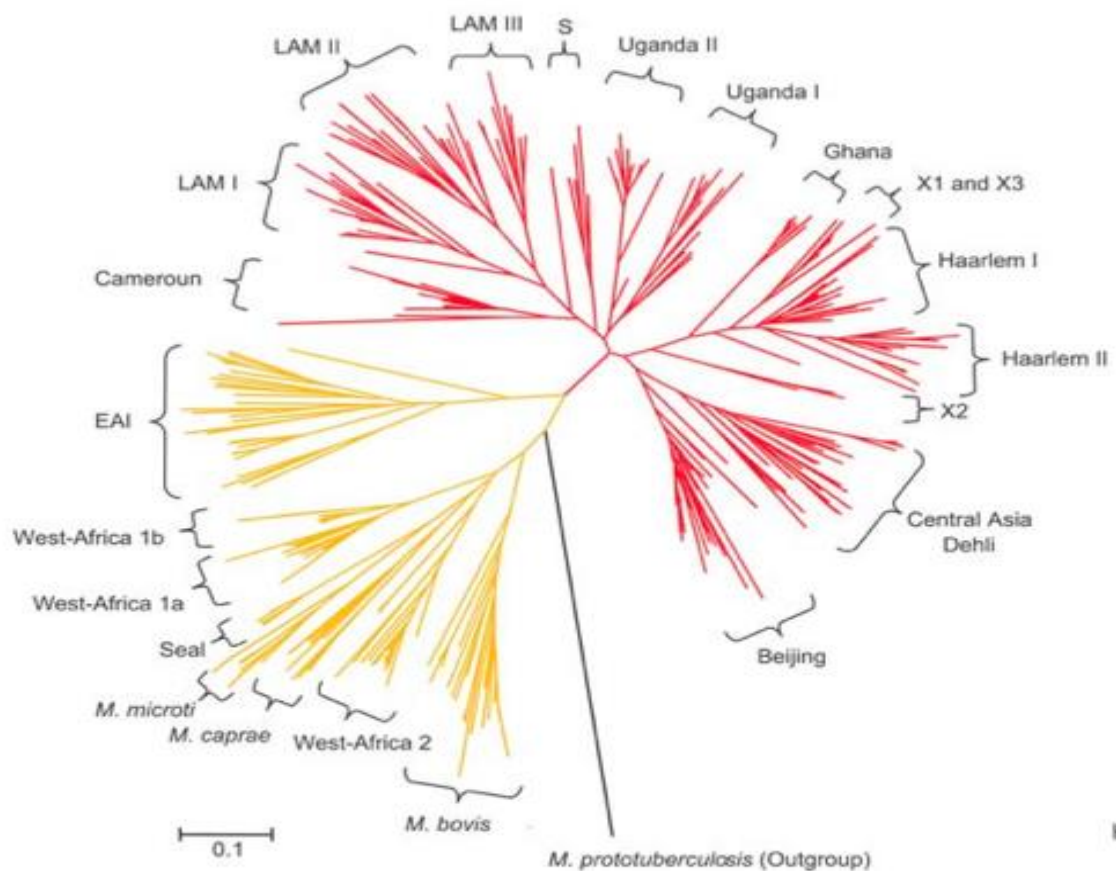
ou de phylogénicité. Parmi ces marqueurs sont retrouvées des séquences répétées (les CRISPR, les minisatellites ou les éléments d'insertion), des délétions ou insertions de courts ou de longs fragments d'ADN, des régions de PE (proline-Acide glutamique) et de PPE (Proline-Proline-Acide glutamique) ou encore des variations nucléotidiques individuelles ou SNPs (Cole et al., 1998 ; Gordon et al., 1999). Des techniques de typage spécifiques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* conçues pour la détermination de ces variations au niveau de ces marqueurs ont été développées. Il s'agit de l'analyse de IS6110- RFLP (Van Embden et al., 1993) utilisée pendant longtemps comme méthode de référence, le spoligotypage (Kamerbeek et al., 1997 ; Abadia et al., 2010), les MIRU-VNTR (« *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number of Tandem Repeat* ») (Sola et al., 2003) et plus récemment la génomique comparative par séquençage de nouvelle génération (« *Whole Genome Sequencing* » : WGS ; « *Next generation Sequencing* » : NGS).

1.1.3.3.b Minisatellites MIRU-VNTR

Les MIRU-VNTR (« *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number of Tandem Repeat* ») sont des séquences génomiques classées parmi les satellites sur différents loci dans le génome de *M. tuberculosis*. Ce sont des séquences répétées en tandem sur 41 loci dans le génome de H37Rv et dont les tailles sont comprises entre 46 et 111pb (Cole et al., 1998 ; Gordon et al., 1999). Le rôle des MIRU est méconnue, bien que l'identification du nombre de copies des unités répétées en tandem des locus VNTR varie selon la souche de *M. tuberculosis* (Sola et al., 2003). Les profils MIRU sont formés de la suite des chiffres concaténés correspondant chacun au nombre de copies d'unités répétées de chaque locus étudié. L'identification de ces loci joue un rôle important dans l'identification moléculaire des mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*.

1.1.3.3. 4. Diversité génétique de *M. Tuberculosis* dans le Monde et au Cameroun

La diversité génétique du complexe *M. Tuberculosis* est liée à son interaction avec les animaux et l'Homme. Elle serait due à la migration humaine au cours du temps avec comme lieu de départ des populations humaines, la corne africaine (Hershberg et al., 2008 ; Wirth et al., 2008 ; Gagneux et al., 2013). A partir de l'ancêtre de *M. tuberculosis*, deux lignées principales seraient apparues il y a une trentaine de milliers d'années et sont illustrées par la figure 6 (Wirth et al., 2008).



En jaune, les lignées anciennes ; en rouge, les lignées modernes.

M. prototuberculosis a été utilisé comme groupe externe.

Figure 6 : Relations évolutives du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (Wirth et al., 2008)

A ce jour, six lignées génétiques de *M. tuberculosis* ont été identifiées grâce aux techniques de spoligotypage et d'analyse de MIRU-VNTR comme l'illustre la figure 7 :

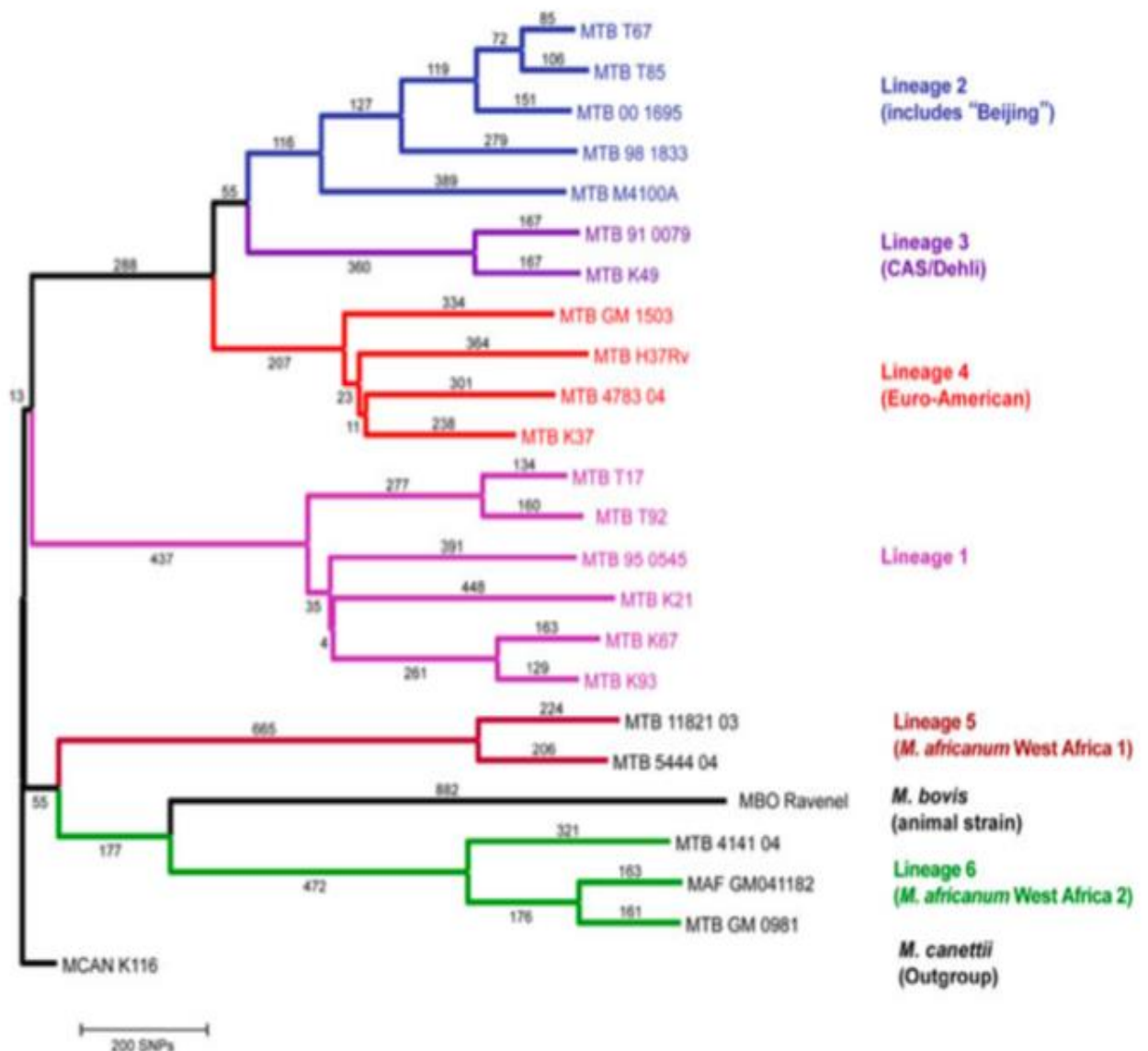
*Les lignées anciennes de *M. tuberculosis* sont les suivantes :

- la lignee 1: *East African Indian* (EAI)
- La lignee 5: *M. Africanum West Africa* (MAF WA 2)
- La lignee 6: *M. Africanum West Africa 1* (MAF WA 1)

*Les lignées modernes de *M. tuberculosis* sont les suivantes :

- la lignee 2 : Beijing
- la lignee 3 : *Central Asian/ Delhi* (CAS)
- La lignee 4 : *Euro- American* (LAM ; Harleem ; T, Uganda)

Au Cameroun, le profil génétique des souches circulantes du complexe de *M. tuberculosis* est caractérisé majoritairement par la présence *M. tuberculosis* et surtout du génotype LAM-10- CAM et la quasi-disparition de *M. Africanum* (Niobe-Eyangoh et al., 2004 ; Koro Koro et al., 2013). La sous-classification du complexe *M. tuberculosis* s'est développée grâce à l'utilisation de marqueurs à haut taux de mutation : IS6110-RFLP, CRISPR, MIRU-VNTR. Des travaux récents ont reporté que les génotypes fréquemment retrouvés au Cameroun sont principalement la lignée *Cameroon family*, notamment LAM-10-Cam qui est différente de la famille LAM (Koro Koro et al., 2016).



M. canettii utilisé comme groupe externe

Figure 7 : Phylogénétique du Complexe *M. tuberculosis* basé sur 24 séquences de génome entier (Gagneux, 2013).

Les caractéristiques relatives à la transmission et la virulence du pathogène, ainsi que des manifestations cliniques et de la réponse immunitaire de l'hôte peuvent différer selon la lignée du complexe *M. tuberculosis* (Lopez et al., 2003 ; De jong et al., 2008 ; Parwati et al., 2010 ; Portevin et al., 2011 ; Romero et al., 2012). Les lignées modernes ont été décrites comme ayant une transmission et une progression au stade de maladie plus rapide (Portevin et al., 2011), et le génotype Beijing reconnu comme particulièrement virulent (Lopez et al., 2003) dont le mécanisme s'expliquerait par une réponse inflammatoire réduite.

I.1.4. HISTOIRE DE LA MALADIE

Le développement de la maladie est fortement lié à la rupture de l'équilibre entre le pathogène et les défenses immunitaires de l'hôte. Le contact avec la mycobactérie se fait principalement par la voie respiratoire et c'est le principal mode de transmission. Une personne atteinte de la forme pulmonaire active et non traitée peut contaminer 10-15 personnes par an. L'infection qui en résulte peut rester asymptomatique tout le restant de la vie chez 90% des personnes (forme latente). La forme pulmonaire est prédominante (Galagan, 2014) Elle est la forme active la plus fréquente (plus de 80%) des cas et celle susceptible de permettre la transmission du pathogène par les gouttelettes sous forme d'aérosols (1-5 µm). Toutefois, elle peut revêtir des formes extrapulmonaires qui peuvent toucher plusieurs organes. Ces formes sont souvent méconnues et leur fréquence sous-estimée. Les manifestations extrapulmonaires sont nombreuses (viscérale, osseuse, ganglionnaire, oculaire, cutanée, cérébrale), Les formes graves étant la tuberculose cérébrale et miliaire (Figure 8). La forme extra-pulmonaire, par contre, n'est pas contagieuse et son diagnostic plus difficile car bacillaire.

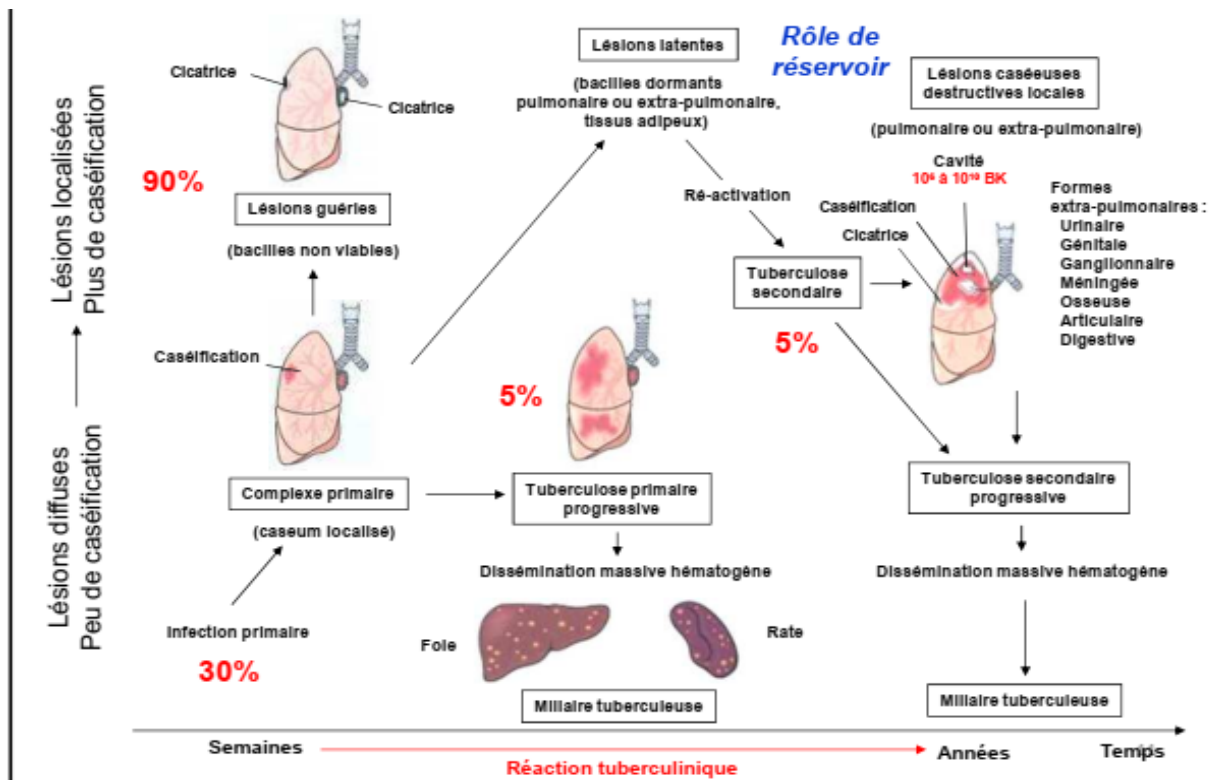


Figure 8 : Histoire naturelle de la tuberculose (Jürg, 2012)

1.1.4.1. Mécanismes de défense de l'organisme

Dans les alvéoles, les mycobactéries interagissent avec certains récepteurs, les lipoprotéines et les macrophages. Une réaction proinflammatoire naît de l'internalisation de la bactérie dans le macrophage avec comme conséquence le recrutement des cellules mononuclées (Russel *et al.*, 2001). La présence des bactéries dans les phagosomes est à l'origine d'une cascade d'évènements tels que l'acidification des lysosomes contribuant à la mort du pathogène (Stenger *et al.*, 2002).

1.1.4.2. Déclenchement de la réponse immunitaire, inflammation et Stress oxydatif

La phagocytose de la mycobactérie au niveau des alvéoles pulmonaires entraîne le déclenchement des premiers mécanismes bactéricides utilisés par les macrophages contre tout pathogène. Il s'agit de la production d'espèces réactives d'oxygène et d'espèces azotées produites par deux enzymes, la NADPH phagocyte oxydase et la synthase d'oxyde nitrique (iNOS) comme illustrée par la figure 9 (Flannagan *et al.*, 2009). Ce mécanisme de défense va causer l'oxydation des protéines du bacille tuberculeux et de la cellule présentatrice d'antigène à l'origine de l'inflammation des tissus.

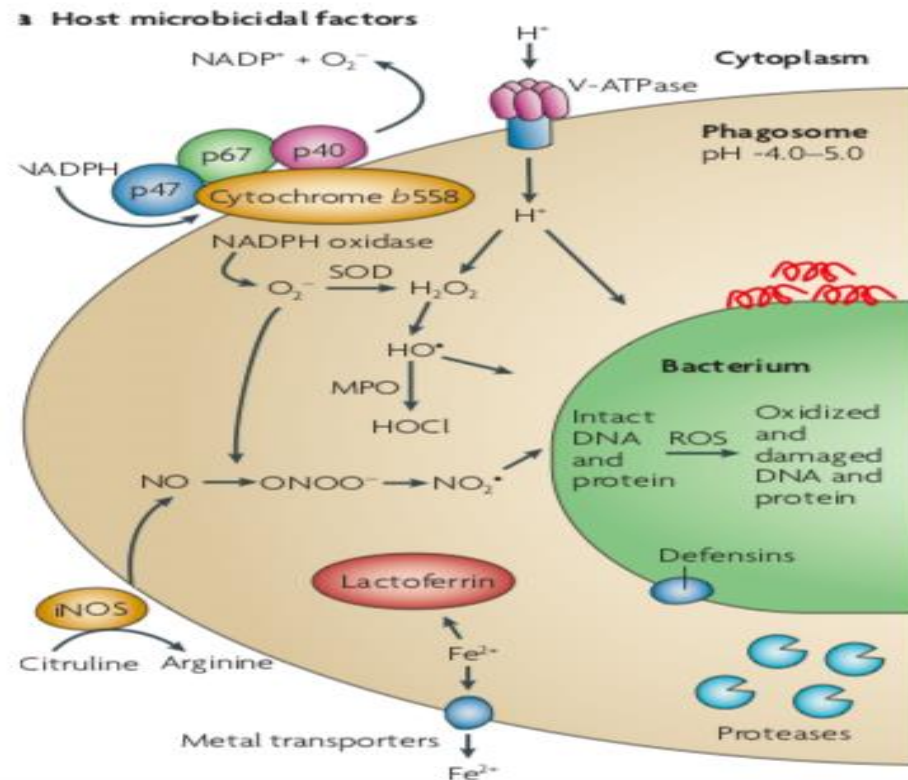


Figure 9 : Système de défense de la cellule hôte contre les mycobactéries par production d'espèces réactives d'oxygène et d'espèces azotées (Flannagan et al., 2009)

I.1.5. CLINIQUE

En cas de tuberculose, la forme pulmonaire est prédominante, mais plusieurs autres formes existent.

I.1.5. 1. Tuberculose pulmonaire

Cette forme atteint préférentiellement les sommets lobaires et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Les signes cliniques qui peuvent être retrouvés sont les suivants :

- au niveau pulmonaire, la toux avec expectoration, l'hémoptysie, la douleur thoracique ;
- au niveau général, l'altération de l'état général, la fièvre vespérale, les sueurs nocturnes et la perte de poids.

I.1.5.2. Formes extra-pulmonaires

La forme extra-pulmonaire est due à la dissémination hématogène ou lymphatique (Jürg et al., 2012). Les formes sont diverses :

- la tuberculose ganglionnaire : c'est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente. La lésion est le plus souvent cervicale, unilatérale et unique.

- la tuberculose osseuse : la localisation la plus fréquente de cette forme est la spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott.
- la tuberculose neuroméningée : elle se manifeste sous la forme d'une méningite. L'existence de tuberculomes intraparenchymateux peuvent majorer la symptomatologie neurologique ou psychiatrique.
- la tuberculose oculaire : elle se manifeste sous la forme d'une uvéite principalement du segment postérieur.
- Autres formes : tuberculose urogénitale ; tuberculose digestive.

I.1.5.3. Forme généralisée (miliaire)

Cette forme est la conséquence d'une dissémination hématogène se manifestant par de multiples granulomes dans différents organes (foie, poumons, rate, moelle osseuse, méninges). Des opacifications radiographiques sous forme de grains de riz sont évocatrices.

I.1.6. DIAGNOSTIC (Guillet-Caruba et al., 2014)

Bien que de nombreux tests aient été élaborés pour le diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis complex* et des formes résistantes, le diagnostic de la tuberculose reste encore un défi dans certaines populations à risque telles les personnes vivant avec le VIH, les enfants, les personnes en contact avec les tuberculeux. En effet, dans ces conditions, l'examen des crachats est souvent non contributif. De plus, le diagnostic reste encore posé que dans le cas d'une infection active de la maladie, forme déjà susceptible de transmission interhumaine.

Les laboratoires doivent répondre aux exigences de sécurité pour la manipulation des mycobactéries, en particulier celles appartenant au complexe *M. tuberculosis*. Les installations de niveau de confinement 3 sont préconisées.

Concernant les tests, il existe des techniques directes phénotypiques (microscopie sans /avec auramine, culture en milieu solide/liquide, spectrométrie de masse de type MALTI-TOF) et génotypiques (Test d'hybridation inverse sur bandelettes : MTBDR[®] plus, Hain LifeScience ; Test Xpert MTB/RIF[®]) ainsi que des techniques indirectes telles les tests de libération d'interféron gamma (IGRA) et l'intradermo réaction (IDR) (Talip et al., 2013).

I.1.6.1. Techniques directes

I.1.6.1.1. Méthodes phénotypiques

a/ Microbiologie

L'examen microscopique direct demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. L'examen direct renseigne sur le caractère bacillifère et donc contagieux du patient.

Cette étape clé repose le plus souvent sur une coloration fluorescente à l'auramine, plus sensible que celle de Ziehl- Neelsen (coloration de référence). (Steingart *et al.*, 2006) La lecture après coloration à l'auramine, requiert un microscope à diode (LED), (Parsons *et al.*, 2011) Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents pour les frottis colorés à l'auramine (figure 10) et rosés sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen. Le résultat microscopique est un résultat quantitatif dénombrant le nombre de BAAR par frottis ou par champ selon la standardisation du *centers for Disease Control and prevention* (CDC), Atlanta, USA.

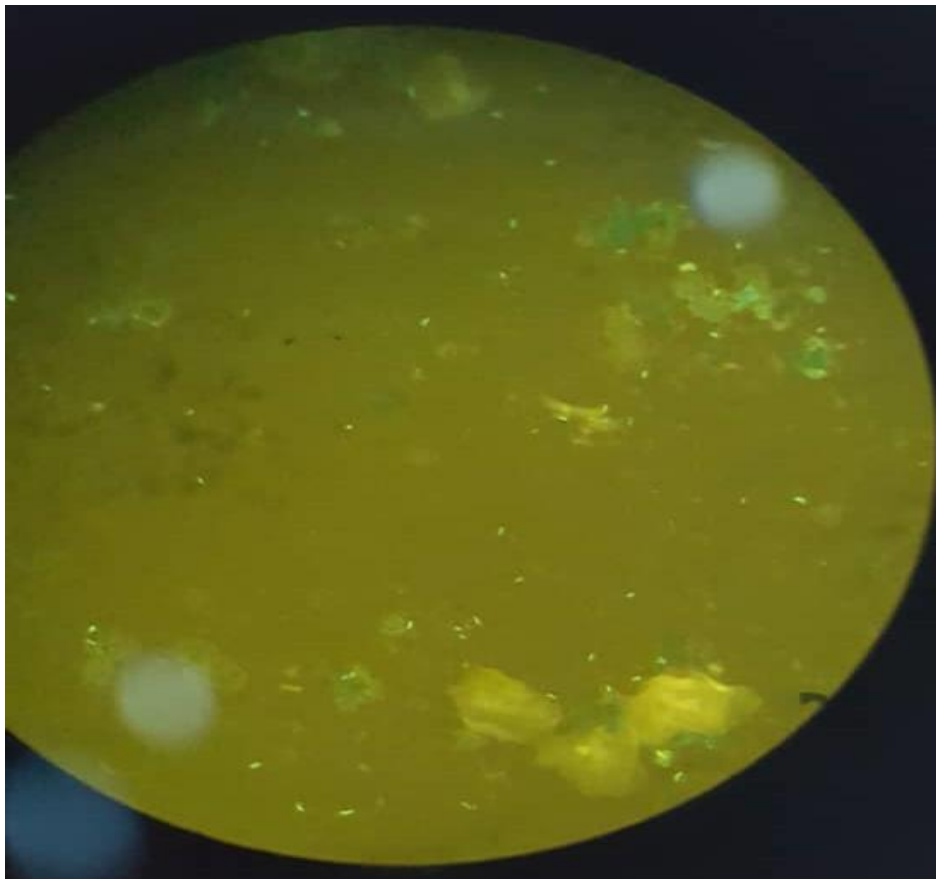


Figure 10 : Mycobactéries visualisés sous microscope à diode après coloration à l'Auramine (Photo Domngang, 2019)

L'examen microscopique en cas de tuberculose pulmonaire est peu sensible (60-80%) chez l'adulte, et cette sensibilité baisse chez l'enfant et l'immunodéprimé, ainsi que dans le cas de la tuberculose extra pulmonaire.

Le seuil de détection microscopique est de l'ordre de 10^4 BAAR/mL d'échantillon. La sensibilité est variable en fonction du type de prélèvement. Un examen direct négatif permet d'exclure l'éventualité d'un cas bacillifère ou très bacillifère mais n'exclut en aucun cas le fait que le patient puisse être paucibacillifère et donc éventuellement contagieux. Un examen microscopique négatif n'élimine pas un diagnostic de tuberculose. (**Horne & Johnson, 2010**)

L'examen microscopique positif présente lui aussi des limites car les bacilles tuberculeux et mycobactéries atypiques ne peuvent être différenciés. De plus, l'examen ne renseigne pas sur le caractère vivant ou mort des bacilles. (**Horne & Johnson, 2010 ; Fitzwater et al., 2010**)

b /Culture en milieu solide ou liquide

La culture se fait sur le milieu de Löwenstein Jensen à 37°C. Bien que la croissance des mycobactéries du complexe *tuberculosis* soit très lente, le diagnostic de tuberculose et la culture demeurent indissociables. Associée à une étape préalable de décontamination–fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes, la culture reste la méthode la plus sensible. Elle permet également d'isoler la souche, support technique nécessaire à l'identification d'espèce et aux tests de sensibilité aux antituberculeux. La méthode la plus performante associe culture en milieu solide et liquide. Le seuil de détection est de 10 à 10^2 bacilles/mL d'échantillon biologique. Les cultures en milieu solide se positivent en 2 à 6 semaines. La plupart des milieux liquides sont couplés à une détection automatique de la croissance (incubateurs incorporés). L'avantage de la culture en milieu liquide permet de diminuer le délai de positivité de 10 à 14 jours en moyenne par rapport aux cultures en milieu solide. (**Parrish & Carroll 2011**)

c /Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse

Il s'agit d'un test de détection rapide de l'Ag MPB64 par immunochromatographie /AC monoclonaux. La spectrométrie de masse de type *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight* (MALDI-TOF) permet une identification rapide des espèces bactériennes. L'identification à partir d'un milieu solide semble supérieure à celle effectuée à partir d'un milieu liquide. Les auteurs observent 97 % d'identification correcte à partir d'un milieu solide contre 77 % à partir d'un milieu liquide. Cela serait dû à une interférence de certains composants du milieu liquide (**Lotz et al., 2010**).

I.1.6.1.2. Méthodes génotypiques

Les tests de biologie moléculaire (**Lotz et al., 2010**) doivent toujours être associés à une culture et un antibiogramme par méthode phénotypique. Les tests d'amplification génique sont caractérisés par leur grande sensibilité. Bien que théoriquement ils peuvent détecter une copie d'acide nucléique par échantillon, en réalité la sensibilité est compromise par la présence d'inhibiteurs de l'amplification et la perte d'acides nucléiques lors de la préparation de l'échantillon.

e/ Test d'hybridation inverse sur bandelettes (MTBDR[®] plus, Hain LifeScience)

Ces tests correspondent à une amplification multiplex d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes. Ils sont utilisés en routine pour l'identification des mycobactéries, mais aussi pour la détection de la résistance aux antituberculeux.

Le complexe *tuberculosis* peut être mis en évidence par le kit GenoType[®] Mycobacterium CM/AS (Hain LifeScience) qui cible l'ADNr 23S. Ainsi, toutes les mycobactéries (*Tuberculosis complex* et atypiques) sont mises en évidence.

L'identification d'espèce au sein du complexe *tuberculosis* par le test GenoType[®] MTBC (multiplex PCR 23 S gene, RD1, gyrB) est fondée sur l'analyse du polymorphisme du gène *gyrB*.

Pour ce qui est de la détection de la résistance aux antibiotiques, le principe repose dans un premier temps sur l'amplification de fractions de gènes codant pour la cible des antituberculeux et dans un deuxième temps sur l'hybridation avec des sondes correspondant aux gènes sauvages ou aux gènes mutés présents sur la bandelette. Ces analyses peuvent être réalisées à partir de cultures ou d'échantillons positifs à l'examen microscopique, voire négatifs.

Un screening au niveau d'un fragment de 81 paires de bases (pb) du gène *rpoB* (rifampicin resistance determining region RRDR) permet de mettre en évidence tout type de mutation connue ou non par le kit. La résistance de bas et haut niveau à l'isoniazide repose sur la recherche des mutations des gènes *inhA* et *katG*. (test GenoType[®] MTBDR *plus* 2.0).

Le test GenoType[®] MTBDR*sl* permet à partir d'une culture de détecter la résistance aux fluoroquinolones, à l'éthambutol, à l'amikacine et à la capréomycine avec sensibilité 77,3 à 92,3 % (**Ignatyeva et al. 2012**).

f/ Test Xpert MTB/RIF[®]

Le test Xpert MTB/RIF[®] est un test moléculaire unitaire qui permet la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis* et leur éventuelle résistance à la rifampicine en deux heures. (**Boehme et al., 2011; Boehme et al., 2010**) Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser dans une seule

cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex. L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène *rpoB*, qui code la sous-unité β de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine. La résistance à la rifampicine est un bon marqueur prédictif de la multirésistance. Ses limites sont l'absence d'information sur la viabilité de l'agent infectieux.

g/Méthode d'amplification isotherme induite par boucle (LAMP: *Loop-mediated isothermal amplification*)

Cette récente méthode (2016) permet diagnostiquer la tuberculose à travers l'amplification de l'ADN de la bactérie présente dans le prélèvement des crachats du patient. Elle détecte le *M. tuberculosis* par amplification de la séquence IS6110. De plus, elle permet d'obtenir rapidement des résultats (1 heure). Dans la réaction LAMP, les échantillons sont amplifiés à une température fixe par une répétition de deux types de réactions d'allongement se produisant dans les régions de la boucle : l'auto-allongement des gabarits de la structure de la boucle de tige formée à la borne 3' et la liaison et l'allongement des nouvelles amorces à la région de la boucle (Notomi et al., 2015).

Cette technique est beaucoup plus sensible que le diagnostic par microscopie (WHO, 2016). Sa sensibilité est de 97,2% pour les échantillons d'examens microscopiques positifs et de 62% pour les échantillons d'examens microscopiques négatifs. La spécificité est de 100 et de 99% pour les examens microscopiques positifs et négatifs respectivement (Gray et al., 2016).

1.1.6.2. Techniques indirectes

g/ Intradermoréaction à la tuberculine ou Mantoux test (*purified protein derivative* or PPD)

Introduit au 19e siècle, ce test consiste en l'injection de tuberculine en sous cutané. La lecture de la réaction se fait entre 48 et 72 heures après l'injection et consiste en la mesure de la taille de l'induration (axe le plus long). Il existe une possibilité de réaction anergique en cas de tuberculose avancée ou disséminée, de malnutrition sévère, d'immunodéficience due au VIH ou médicamenteuse (Olivier, 2000).

h/ Tests de libération d'interféron- γ

Les tests de libération d'interféron gamma (IGRA) et l'intradermo réaction (IDR) visent à mettre en évidence la mémoire immunitaire suite à un contact avec une mycobactérie du complexe *tuberculosis*. L'IFN- γ est une des cytokines importantes sécrétées par les lymphocytes T en réponse à l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Les tests IGRA reposent sur la détection de la production d'IFN- γ par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de

Mycobacterium tuberculosis : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. Ces protéines sont délétées dans les souches de BCG.

Le Quantiféron est basé sur la mesure de la production in vitro d'IFN- γ par test ELISA (Quantiféron-TB[®]). Par contre, le test appelé T-SPOT-TB[®] est basé sur une technique d'ELISPOT quantifiant le nombre de cellules mononuclées sanguines capables de produire de l'IFN- γ en réponse à un contact avec ces différents antigènes.

Ces tests, par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine, sont plus spécifiques (90 à 100 %), reproductibles, et ne nécessitent pas que le patient soit revu à 72 heures. (**Diel et al. 2011; Rangaka et al., 2012; Goletti et Sester 2012**)

Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA ne permet d'éliminer ni une tuberculose maladie, ni de différencier une infection ancienne d'une infection récente.

i/ Diaskintest

Ce test diagnostique pour la détection de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* utilise une réaction immunitaire spécifique à une protéine recombinante CFP-10 - ESAT-6, combinaison de 2 protéines de *Mycobacterium tuberculosis* produites par *Escherichia Coli* grâce au génie génétique). Ce test est très spécifique au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (peu de réactions croisées avec BCG et *Mycobacterium non tuberculosis*. (93-100%) Il permet la détection de la tuberculose latente et active. (**Kiselev et al., 2009**) La lecture se fait 72 heures après une injection intradermique de la solution active (0,1ml) dans l'avant-bras.

j/ Détection des antigènes de *M. tuberculosis*

Il existe actuellement de nombreux tests basés sur la recherche des antigènes produits par le MTC (biomarqueurs du pathogène) dans les urines et autres fluides corporels. Il s'agit de la lipoarabinomannan (LAM) qui est un glycolipide de la paroi du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Sa détection par ELISA test (method sandwich) est plus sensible chez les personnes HIV positif (**Lawn et al., 2009 ; Tucci et al., 2014**).

k/ Imagerie

La radiographie/ tomodensitométrie du thorax permet un diagnostic de présomption de la maladie qui doit s'accompagner des techniques d'examen direct de *Mycobacterium tuberculosis* pour confirmation du diagnostic. Les lésions radiologiques recherchées sont la présence d'opacités réticulo-nodulaires, le plus souvent bilatérales, des cavernes, des pleurésies et des adénopathies médiastinales, hilaires ou autres.

I.2. INFLAMMATION ET TUBERCULOSE

I.2.1. Immunité dans la tuberculose

L'interaction entre l'hôte et le pathogène détermine l'évolution de l'infection à MTB. Les principales cellules impliquées dans l'immunité sont les macrophages et les cellules de l'immunité acquise qui sont les CD4+ et CD8+ (Prezemolo *et al.*, 2014, Bozzano *et al.*, 2014 ; Da Silva *et al.*, 2015).

I.2.1.1. Immunité innée

*Les macrophages

Suite à l'entrée du pathogène dans les alvéoles pulmonaires, les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques interstitielles qui sont des cellules sentinelles les phagocytent. De plus, il y a un appel des monocytes et des neutrophiles au site de l'infection. Le macrophage est la principale cellule impliquée dans l'infection à *M. tuberculosis*. Toutefois, *M. tuberculosis* étant capable d'interferer avec la maturation des phagosomes et d'empêcher l'acidification des lysosomes, inhibe, de ce fait, l'apoptose et favorise sa persistance intracellulaire. (Philips et Ernst, 2012 ; Toossi *et al.*, 2012). Ce qui contribue à la formation des granulomes dans lesquels le pathogène est vivant (Ulrichs et Kaufmann, 2006 ; Russell, 2007). Les macrophages et cellules dendritiques dans le granulome sont incapables de présenter l'antigène aux lymphocytes. La réponse immune est donc supprimée. Ainsi, MTBC utilise le granulome pour se protéger de la réaction de l'hôte (Bozzano *et al.*, 2014). Dans la forme latente de la tuberculose, le pathogène peut vivre dans l'hôte le restant de sa vie sans réactivation de l'infection.

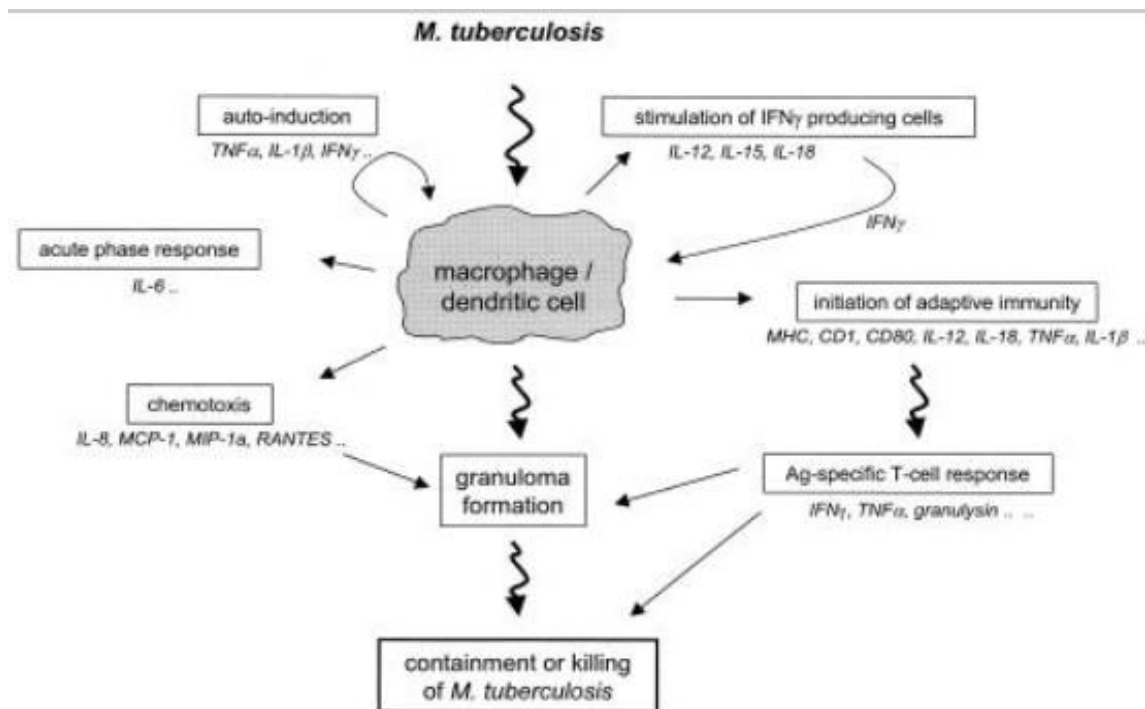


Figure 11 : Activation de *M. tuberculosis* dans la tuberculose (Van Crevel, 2002)

En cas d'infection et en réponse à IFN- γ , les macrophages produisent la néoptérine, biomarqueur soluble qui contribue à leur activation (**Doherty et al., 2009**). La néoptérine (2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro- 1',2',3' – tryhydroxypropyl)-pteridine) (figure 12) est un marqueur de l'activation de l'immunité cellulaire et sa forte concentration est associée à la production d'espèces réactives d'oxygène. Il apparaît, par conséquent, comme un marqueur du stress oxydatif comme l'illustre la figure 13 (**Murr, 2002**).

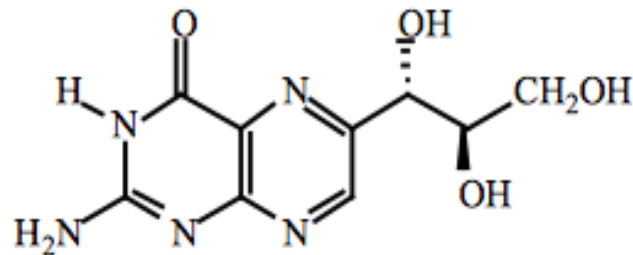


Figure 12 : néoptérine (2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro- 1',2',3' – tryhydroxypropyl)-pteridine)

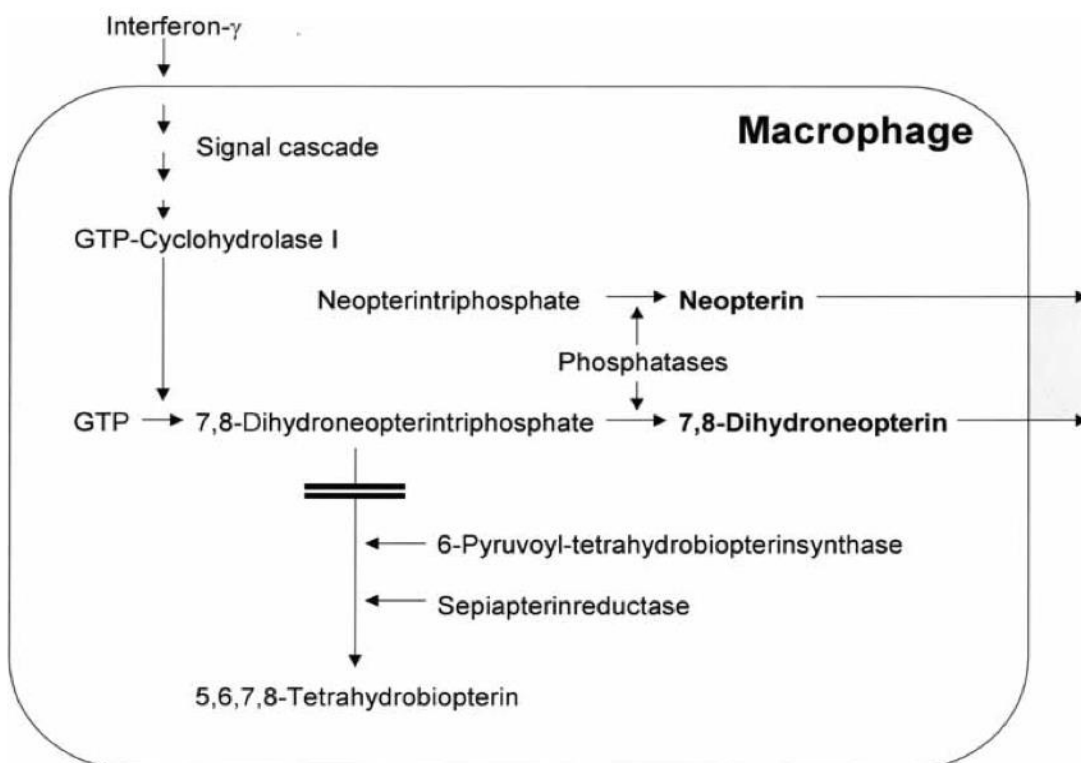


Figure 13 : Biosynthèse des dérivés de néoptérine par les macrophages/ monocytes humains (Murr, 2002)

De plus, la protéine C réactive (CRP), protéine produite par le foie en phase aiguë, favorise la phagocytose par les macrophages. La nécrose des macrophages permet la libération des pathogènes viables. Le type de mort cellulaire est régulé par des médiateurs lipidiques que sont les prostaglandines E2 (PGE2) et lipoxin A4 (LX A4).

*Les cellules NK

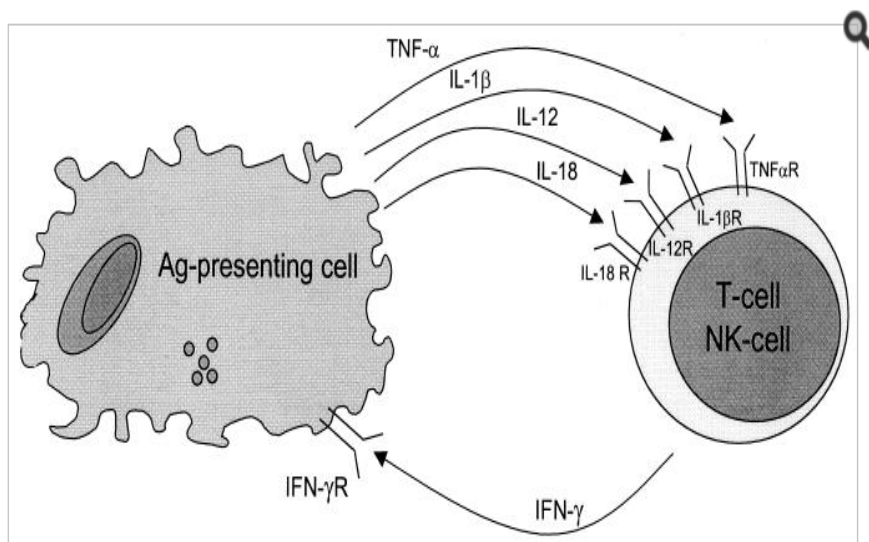
Elles sont des cellules effectrices de l'immunité innée qui agissent par lyse directe des pathogènes ou des cellules infectées. L'interaction des cellules NK et du pathogène se fait grâce à Toll-Like receptor 2 (TLR-2) par possible liaison à un peptidoglycan, ou à l'acide mycolique bactérien (Bozzano *et al.*, 2014). Durant la phase précoce de l'infection, les cellules NK sont capables d'activer les cellules phagocytaires au site de l'infection. L'apoptose est le principal mécanisme cytotoxique des cellules NK. Ces cellules produisent également l'IFN- γ (Bozzano *et al.*, 2014).

*Les monocytes

La libération de cytokines attire les monocytes sanguins et les cellules pro-inflammatoires au site de l'infection. Une fois au site, les monocytes devenus matures, deviennent des cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages et les cellules dendritiques (Bozzano *et al.*, 2014).

*Les neutrophiles

Les neutrophiles contribuent à l'activation des macrophages, et des CD4+ spécifiques d'antigènes.



Cytokines and cytokine receptors involved in type I immunity in tuberculosis. A major effector mechanism of cell-mediated immunity in tuberculosis is the activation of *M. tuberculosis*-infected macrophages by IFN- γ . IFN- γ is produced by NK cells and different T-cell subsets, and its production is regulated by TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, and possibly IL-15, all released from activated macrophages and dendritic cells. Ag, antigen.

Figure 14 : Effet du macrophage sur le lymphocyte T (Van Crevel, 2002).

I.2.1.2. Immunité acquise

La présentation du pathogène au système immunitaire par les cellules présentatrices d'antigènes permet la stimulation d'une réponse immunitaire de type cellulaire à travers les lymphocytes T conventionnels (CD4 et CD8) et non conventionnels ($\gamma\delta$ cells, $\alpha\beta$ cells, CD1 *restricted cells*) (Day *et al.*, 2011 ; Pinheiro *et al.*, 2013 ; Prezzemolo *et al.*, 2014 ; Da Silva *et al.*, 2015). La capacité de réponse immunitaire des lymphocytes CD4 et CD8 est associée à la charge microbienne et pourrait être un indicateur de bonne réponse thérapeutique (Day *et al.*, 2011).

***Les lymphocytes CD4**

Les CD4 (présentation des antigènes par les macrophages aux CD4 via les molécules MHC-II) sont les principaux acteurs dans l'immunité acquise. Elles sont responsables de l'activation des autres lignées cellulaires qui interviennent au cours de la réponse immunitaire acquise. Elles produisent de nombreuses molécules inflammatoires dont IFN- γ , TNF- α , Il 2, GM-CSF (Prezzemolo *et al.*, 2014, Bozzano *et al.*, 2014 ; Da Silva *et al.*, 2015).

La polarisation des différentes cellules T est médiée par les différentes cytokines (Kaufmann, 2007; Keir *et al.*, 2008). Ainsi, les Th1, Th2, Th17, Th 9, Th 22, Treg peuvent être impliquées dans la réponse en cas d'infection à *M. tuberculosis* (Prezzemolo *et al.*, 2014 ; Da Silva *et al.*, 2015). Concernant les Th1, Il-12 induit la sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes T, les cellules NK et est impliquée dans la différenciation des CD4 (Hottenhof *et al.*, 2005).

-les cellules Th1

Elles sont caractérisées par la production de l'IL-2, de l'IFN gamma et du TNF alpha.

La production de l'IL-12 et de l'IL-23 par les cellules dendritiques favorise la réponse Th1 qui est importante dans la formation du granulome. Les cytokines de type Th1 stimulent les macrophages et les réactions à médiation cellulaire, importantes dans la résistance à l'infection.

L'IFN- γ , secrète par les cellules CD4+, les lymphocytes cytotoxiques CD8+, les cellules NK, et les $\gamma\delta$, est le principal activateur des macrophages (Doherty *et al.*, 2009 ; Walker *et al.*, 2013 ; Bozzano *et al.*, 2014).

Le TNF alpha est une cytokine pléiotropique qui peut jouer tant un rôle protecteur qu'immuno pathologique. La fixation du TNF alpha sur ses récepteurs (TNFR1 et 2) peut aboutir à l'activation de la voie NF-Kb (inhibant l'apoptose et favorisant la nécrose programmée) et stimule la phagocytose des macrophages et la production de molécules pro-inflammatoires. TNF alpha contribue donc avec l'IFN gamma à l'activation des macrophages, la mort des cellules infectées et la formation de granulome (Walker *et al.*, 2013 ; Bozzano *et al.*, 2014).

-les cellules Th2

Elles libèrent les IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13. Ces cytokines de type 2 encouragent la production des anticorps et sont généralement associées à la réponse humorale qui est importante dans la lutte contre les organismes extracellulaires.

Les cellules Th1 et Th2 s'inhibent mutuellement grâce aux cytokines qu'elles produisent ; l'IL-10, un produit des cellules Th2, inhibe le développement des cellules Th1 en agissant sur les cellules présentatrices d'antigènes. L'INF- γ un produit des cellules Th1, prévient l'activation des cellules Th2.

-les cellules Th17

C'est un sous-type de cellules T CD4 qui produisent l'IL-17. Les cellules Th17 favorisent la migration des cellules Th1, des neutrophiles et des monocytes au site de la lésion en présence de ses cytokines et contribuent à l'immunité protectrice contre la mycobactérie.

-les cellules T régulatrices

C'est un sous-type des cellules T CD4. Les TReg (Foxp3+, CD4+, CD25+) sont impliquées dans la suppression de l'inflammation et la diminution de la réaction inflammatoire à travers la production de molécules immunosuppressives telles Il-10, Il-35, TGF- β (Josefowicz et al., 2012). Elles sont impliquées dans la persistance de l'infection à *M. tuberculosis*.

- Les lymphocytes CD8+

Elles sont activées par les CPA via le CMH de type 1. Elles sont particulièrement importantes dans l'immunité protectrice à la phase latente de la tuberculose. Les CD8 (présentation de l'antigène par les molécules MHC-I) sont des cellules cytotoxiques qui lysent les cellules infectées via l'interaction Fas/Fas-ligand ou par la médiation des perforines, des granzymes et des granulysines. Elles peuvent également produire IFN- γ et TNF- α (Prezzemolo et al., 2014). Il a été reporté qu'une réponse spécifique des CD8 est retrouvée au cours de la tuberculose active comparativement à la tuberculose latente (Rozot et al., 2013). Ainsi, la combinaison des CD4 et des CD8 est proposé comme outil de discrimination entre les formes latente et active de la tuberculose (Rozot et al., 2015).

***Les lymphocytes T non conventionnels**

Les lymphocytes non conventionnels $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ semblent avoir un rôle immunomodulateur qui n'est pas entièrement compris dans le cadre de l'infection à *M. tuberculosis* (Pinheiro et al, 2013).

Les cellules restreintes CD1 (CD1-restricted T cells) sont un sous-type de cellules T activées par les CPA via les molécules CD1. Ces cellules reconnaissent les glycolipides au niveau de la paroi des mycobactéries.

La production des molécules inflammatoires par les différents types cellulaires peut contribuer au contrôle ou à l'aggravation de l'infection à *M. tuberculosis* (Kaufmann & Parida, 2008 ; Pinheiro et al., 2012 ; Prezemolo et al., 2014; Da Silva et al., 2015).

I.2.1.2. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines de bas poids moléculaire (8-70kDA) produites par de nombreux types cellulaires. Elles permettent la communication intercellulaire et la régulation des fonctions biologiques. Elles sont impliquées dans l'inflammation, l'immunité, l'hématopoïèse. Elles ont des actions autocrine, paracrine et endocrine. Selon leurs propriétés, on distingue 4 grands groupes de cytokines :

- les médiateurs de l'immunité naturelle : IFN γ , Il-1 ; Il-6, Il-8 ;
- les activateurs non spécifiques de l'inflammation : IFN γ , Il-5, IL-8 ;
- les acteurs de l'activation, de la différenciation, de la croissance et de la différenciation lymphocytaire : Il-2,Il-4, Il-5,Il-6,Il-10, TGF ;
- les acteurs de l'activation et de la différenciation des leucocytes immatures : IL-3, GM-CSF.

En réponse au traitement antituberculeux, une réaction inflammatoire est observée. Ainsi dans une étude portant sur l'étude comparative du profil des facteurs proinflammatoires, antiinflammatoires et angiogéniques chez des patients tuberculeux et VIH négatif et des contrôles, des différences au niveau des profils des cytokines ont été observés entre les 2 groupes ainsi qu'entre les répondeurs rapides et les répondeurs lents au traitement antituberculeux (Djoba-Siawaya et al., 2009). De plus, une différence au niveau du profil des paramètres inflammatoires ainsi que du comptage des neutrophiles a été décrite entre des patients tuberculeux africains et eurasiens (Coossens et al., 2013).

I.2.2. CO-INFECTION TUBERCULOSE -VIH

La co-infection VIH-TB représente un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale du fait de sa responsabilité dans la pérennisation de l'épidémie mycobactérienne, et dans l'extension des souches multi résistantes. De plus, la co-infection pose des problèmes de diagnostic et de prévention dans les pays à faibles ressources sanitaires, ainsi que de thérapeutiques, du fait des interactions médicamenteuses.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de la famille des *Retroviridae* est à l'origine d'une maladie de progression lente. Il cause un syndrome d'immunodépression acquise caractérisé par une baisse de CD4+ qui entraîne une grande susceptibilité aux infections opportunistes (CD4+ < 200 cellules/ μ l).

I.2.2.1. Effet de VIH et du traitement ARV sur la réponse immune en cas de tuberculose

Le tableau I décrit l'action du VIH et son traitement en cas de tuberculose.

Tableau I : Effet de VIH et du traitement ARV sur la réponse immune en cas de tuberculose (Walker et al., 2013)

Cellule immunitaire	Réponse dans TB	Effet du VIH	Effet du ARV
Macrophage	Mycobactéries phagocytosées Production d'IFN-gamma et de TNF-alpha Secrete MMps Rôle clé dans la formation des granulomes : cellule épithélioïde / formation de la cellule géante de Langhans Échec de l'apoptose lié à la survie intracellulaire des mycobactéries	Activation cellulaire accrue Perturbation de l'autophagie Dans la coinfection VIH-TB : Réduction de l'apoptose des macrophages dépendants de l'IL-10 et réduction de la production de TNF-ALPHA Augmentation de la réplication des M.tb (pas évidente dans toutes les études) Augmentation de la réplication du VIH-1	Persistance intracellulaire du VIH-1 dans les macrophages malgré l'ART Marqueurs d'activation réduits par l'ART mais pas à la normale L'effet de l'ARV sur le rôle des macrophages dans l'immunité liée à M.tb n'est pas bien défini
Neutrophile	Mycobactéries phagocytosées Rôle possible dans la destruction des M. tb par les peptides neutrophiles (HNP1-3, cathelicidine LL-37 et lipocaline 2)	Altération de la capacité phagocytaire et chimiotaxie Apoptose accrue	Amélioration de la chimiotaxie, mais l'altération de la phagocytose persiste malgré l'ARV Les inhibiteurs de protéase réduisent l'apoptose des neutrophiles
Cellule NK	Lyse de cellules infectées par M. tb in vitro	Réduction des populations de cellules NK fonctionnelles Une activation réduite, une plus grande inhibition de l'expression des récepteurs	Reconstitution avec déficits fonctionnels Activation et dégranulation accrues associées à TB-IRIS
Cellule CD4 T	Recrutement sur le site de la maladie en réponse aux signaux de cytokines et de chimiokines provenant de cellules infectées présentant des antigènes ; reconnaissance des antigènes peptidiques liés aux molécules du CMH class II ; Rôle dans l'activation des cellules phagocytaires et cytotoxiques ; produisent des cytokines Th1 (par exemple IFN-gamma), qui sont essentielles à la réponse immunitaire mais peuvent également conduire à l'immunopathologie	Infectés et épuisés : transitoirement par une infection aiguë au VIH ; progressivement et irréversiblement dans le cas d'une infection chronique au VIH Les cellules T CD4 spécifiques de la M.tb, exprimant le CCR5 et produisant l'IL-2, sont particulièrement sensibles à l'infection au VIH et à l'épuisement Dans la coinfection VIH-TB : Réduction au niveau des sites de la maladie dans la coinfection VIH-TB Fonctionnellement altéré : réduction de la réponse de l'IFN-gamma aux antigènes mycobactériens démontrée dans certaines études Une production réduite d'IL-21 peut influencer la fonction des cellules T CD8	Reconstitution précoce des cellules mémoire T (éventuellement pour les sites lymphoïdes) ; restauration ultérieure des cellules naïves Déficit persistant des sous-ensembles de cellules T CD4 malgré un traitement antirétroviral de longue durée Amélioration de la fréquence et de la fonction des cellules T CD4 spécifiques de la M.tb, bien que réduite par rapport aux populations non infectées par le VIH
Cellule CD8 T	Lyse des cellules infectées par M.tb par libération de son contenu (par exemple, granulysine) et restriction de la croissance mycobactérienne	Activation cellulaire accrue Réponses cytotoxiques défectueuses (médiées par la granulysine et dépendantes de l'IL-21)	Réduction de l'activation cellulaire dans certaines études D'autres études suggèrent une activation cellulaire persistante et une perturbation de la voie de maturation cellulaire
Cellule T reg	Accroissement des populations sur les sites de la maladie de la tuberculose ; production d'IL-10	Réduit en nombre total par le VIH mais augmenté en proportion Dans la coinfection VIH-TB : compartmentation évidente dans le liquide pleural dans la TB pleurale associée au VIH	Normalisation des effectifs et des proportions des Treg avec reconstitution des cellules T en CD4 Production réduite d'IL-10 dans une étude de <i>Mycobacterium avium</i> IRIS, ce qui pourrait indiquer un défaut dans les réponses régulatrices aux mycobactéries. D'autres études suggèrent l'absence de rôle dans TB-IRIS
Cellule NKT	Peut limiter la croissance de la tuberculose in vitro Réduction de la fréquence des infections sous la forme de tuberculose active avec altération fonctionnelle	Activé, infecté de façon productive et épuisé	Reconstitué rapidement

Il est noté un dysfonctionnement des CD4 et des CD8. Ainsi, la co-infection avec le VIH modifie la réponse immunitaire (**Walker et al., 2013**):

-le déficit quantitatif des CD4 diminue la production d'IFN- γ et donc de l'activation des macrophages responsables de l'absence de granulome et de la dissémination de l'infection.

-les cellules CD4 en cas d'infection à *M. tuberculosis* sont polyfonctionnelles de type mémoire effectrice mais perdent leur capacité de produire l'IL-2 parallèlement à l'augmentation de la charge virale. De plus, il existe une modification de la réponse cytokinique des cellules présentatrices d'antigènes, qui perdant leur orientation Th1 (diminution de la production d'IFN- γ) deviennent plutôt Th0 ou Th2 (augmentation de la production d'IL-4 et d'IL-10).

I.2.2.2. Implications cliniques de la coinfection VIH-TB

En cas d'infection à VIH, la progression de la tuberculose est fulminante avec un risque de mortalité plus important. Cela est dû à la baisse de CD4 ainsi qu'à l'inefficacité des principaux agents impliqués dans la réponse immune face à *M. tuberculosis* (**Geldmacher et al., 2008 ; Manssor et al., 2009 ; Matthews et al., 2012; Prezzemolo et al., 2014**). De plus, en cas de tuberculose, l'évolution de l'infection à VIH est plus rapide (**Flynn et al., 2011 ; Walker et al., 2013**).

En cas de co-infection TB/VIH, il est noté que la forme pulmonaire de la tuberculose est fréquente avec une association plus fréquente aux atteintes extrapulmonaires. Toutefois, on note un processus inflammatoire moindre avec moins de cavitation probablement due à un dysfonctionnement de la réponse immunitaire innée et adaptative ainsi qu'aux métalloprotéases (**Walker et al., 2013**).

I-2-3- Biomarqueurs de l'inflammation dans la tuberculose

Concernant la culture, elle a montré des limites quant à son usage pour la surveillance du traitement antituberculeux dans certaines populations telles que celles des enfants, des personnes vivant avec le VIH et des personnes ayant des formes extra pulmonaires (**Horne et al., 2010 ; Nahid et al., 2011 ; Phillips et al., 2016**).

De nombreux travaux portant sur l'identification de marqueurs sanguins dignes d'intérêt pour la surveillance du traitement antituberculeux ont été réalisés, (**Azzuri et al., 2005 ; Djoba et al., 2007&2009; Djoba et al., 2008; Coossens et al., 2012; Mihret et al., 2013 ; Andrade et al., 2013; Huang et al., 2014 ; Sigal et al., 2017**).

Dans une étude portant sur l'évolution de Néoptérine, CRP, Beta2microglobuline a reporté que la CRP et néoptérine diminuaient de manière significative à 6 mois de traitement ($p < 0,0001$ pour les 2 biomarqueurs) (**Mendy et al., 2016**). Par ailleurs, le taux de néoptérine s'est révélé plus élevé chez les patients atteints de VIH (54nmol/l versus 23 nmol/l) ainsi que celui de CRP (36 microl/ml vers 33

microl/ml) (Skogmar *et al.*, 2015). Il a été également noté une association de l'élévation de Il-10 en fin de traitement avec une rechute de la tuberculose (Lago *et al.*, 2012).

I-3- STRESS OXYDATIF ET TUBERCULOSE

I.3.1. STRESS OXYDATIF

I.3.1.1. Définition

Selon Sies et Jones (2007), le stress oxydatif est “un déséquilibre entre oxydants et antioxydants en faveur de ces derniers pouvant conduire à des dommages oxydatifs des biomolécules.”

Dans l'organisme, des composés à fort potentiel oxydant sont constamment produits. Un système antioxydant se met en place contribuant à la balance antioxydant/prooxydant. En cas de surexposition à des composés oxydants, un déséquilibre s'installe, on parle de stress oxydatif ou stress oxydant (Rutkowski *et al.*, 2007).

Les espèces réactives d'oxygène (ERO) sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la classe la plus importante d'espèces réactives produites par les organismes vivants à cause de leur métabolisme aérobie, en situation pathologique ou non (Valko *et al.*, 2007).

I.3.1.2. Production des espèces réactives d'oxygène

Les radicaux libres sont des espèces chimiques dont la couche périphérique contient un électron non couplé, ce qui augmente sa réactivité. Ces radicaux libres sont produits dans l'organisme par 3 mécanismes :

- L'addition d'un électron libre à un non radical ($NR + e \rightarrow R\cdot$)
- La perte d'un électron libre par un non radical ($NR - e \rightarrow R\cdot$)
- La scission homolytique d'une liaison covalente ($A : B \rightarrow A\cdot + B\cdot$)

Toute réaction qui utilise l'oxygène moléculaire est susceptible d'être à l'origine de la production de radicaux libres. Ils peuvent être des produits secondaires du métabolisme (Lushchak *et al.*, 2014 ; Sies *et al.*, 2014):

- Respiration cellulaire au niveau mitochondrial (90% de la production des EROs) ;
- Catabolisme des bases puriques (xanthine oxydase);
- Synthèse des prostaglandines et LOOH (cyclooxygénase/lipoxygénase)
- Métabolisme des xénobiotiques (cytochrome P450)

Ils peuvent également être produits par des enzymes spécifiques dans différents types cellulaires ;

- phagocytes [NADPH Oxydase (NOx) et NO synthase inducible]
- neutrophiles [myéloperoxydase]

Les ERO proviennent d'une succession de réduction mono-électroniques de l'oxygène. Parmi les ERO, on distingue quatre espèces principales qui sont (Carrière *et al.*, 2006) :

- Oxygène singulet : O_2
- Anion superoxyde : $O_2^{\cdot-}$
- Radical hydroxyle : $\cdot OH$; le plus réactif
- Péroxyde d'hydrogène : (H_2O_2)

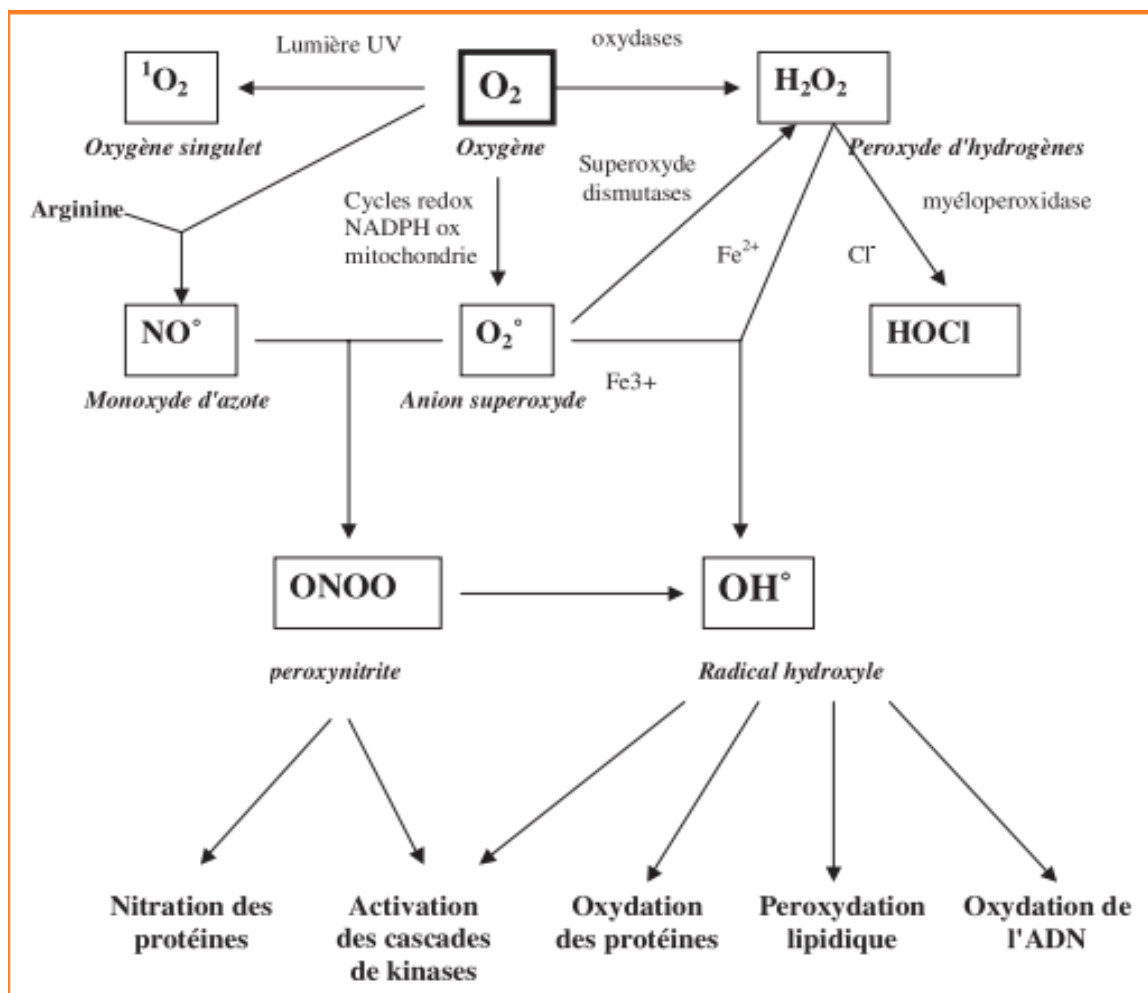


Figure 15 : origine des différentes formes d'espèces réactives d'oxygène (Carrière *et al.*, 2006)

I.3.1.3. Rôle physiologique des radicaux libres

A faible concentration, H₂O₂ active la signalisation et serait impliqué dans les réponses métaboliques comme le cycle de Krebs, la dépolarisation membranaire, la régulation du calcium.

Dans des conditions physiologiques, les radicaux libres sont générés en faible quantité et sont impliqués sans le maintien de l'homéostasie cellulaire. Ils jouent un rôle dans la transduction du signal intracellulaire (**Huet et al., 2008**).

Les oxydants jouent également un rôle dans la destruction des microorganismes par la peroxydation et l'altération des membranes lipidiques par oxydation et inactivation de leurs protéines de structures, ainsi que par l'oxydation de leur matériel génétique (**Van Acker et al., 2017**).

I.3.1.4. Conséquences des ERO sur les molécules

Les ERO ont le potentiel d'interagir avec tout composant cellulaire. Ils peuvent modifier de nombreuses molécules par oxydation telles que :

- les protéines [protéines carbonyl];
- les lipides [lipides peroxydés, malonic dialdéhydes];
- les carbohydrates;
- les acides nucléiques 8-oxoguanine (8-oxoGUA); 8-oxodG;
- les métabolites intermédiaires.

***Action des ERO sur les protéines**

Les acides aminés les plus réactifs aux ERO sont l'histidine, proline, triptophane, cysteine, tyrosine. L'oxydation de certains résidus sur les protéines due à l'attaque radicalaire, entraîne la formation de groupements carbonyles, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts disulfures intra et inter-chaînes. Ces modifications, pour la plupart irréversibles, entraînent des modifications fonctionnelles importantes dont : 1/ l'inhibition de l'activité enzymatique ; 2/ la protéolyse; 3/ des dysfonctionnements immunogéniques.

***Actions des ERO sur les lipides**

Le radical hydroxyl (OH), par arrachage d'un hydrogène sur des carbones impliqués dans une double liaison, peut entraîner la formation d'un radical lipidique. Ce dernier par réaction avec l'oxygène forme un radical peroxyde (ROO). Ce radical peroxyde interagit avec un acide gras polyinsaturé (arrachage d'Hydrogène). Ce qui contribue à l'altération de la fluidité membranaire conduisant à la mort cellulaire.

Les lipides peroxydés peuvent contribuer, par fragmentation, à la formation des aldéhydes (malondialdéhyde ou MDA) qui sont pro-athérogènes et cancérogènes.

Les lipoprotéines oxydées (LDL) sont immunogènes et sont à l'origine de l'activation du système immunitaire.

***Actions des ERO sur les acides nucléiques**

Les ERO peuvent contribuer à différents types de lésions sur l'ADN :

- les coupures de chaînes (simple ou double brins) ;
- les modifications de bases (oxydation, alkylation, réarrangements) ;
- les pontages ADN-protéines;
- la formation de sites abasiques

Ainsi, par exemple, la guanine peut agir avec un radical OH entraînant des mutations au sein du DNA (8-oxo-8-dihydroguanine ou 8-oxoGUA).

I.3.2. LES ANTIOXYDANTS

Toutes les cellules aérobies produisent en permanence des espèces réactives d'oxygène qui sont neutralisées par des antioxydants.

Pour prévenir la formation de HO \ddot{Y} , les antioxydants contribuent à l'élimination de O $_2\ddot{Y}^-$ et H $_2$ O $_2$. Les antioxydants peuvent être classifiés selon leur poids moléculaire:

- les antioxydants de haut poids moléculaire (enzymes et protéines) dont les principaux sont SOD, catalase, glutathion peroxydase.
- les antioxydants de bas poids moléculaire (<1000 unités de carbone) tels que Vitamine C et E, caroténoïdes, anthocyanines, glutathion, acide urique, bilirubine, acide lipoïque, coenzyme Q10, polyphénols, flavonoïdes.

I.3.2.1. Les enzymes antioxydantes

Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloprotéines qui assurent la défense contre le stress oxydatif. Ces enzymes assurent l'élimination de l'anion superoxyde, première espèce toxique formée à partir de l'oxygène. Elles représentent ainsi la première ligne de défense contre le stress oxydant.

Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre actif de l'enzyme dont la nature distinguera les superoxydes dismutases (**Mates et al., 1999**): la SOD à manganèse (Mn-SOD) qui protège la mitochondrie et la SOD à cuivre-zinc (Cu-ZnSOD) qui protège le cytosol.

Elles assurent la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en oxygène.

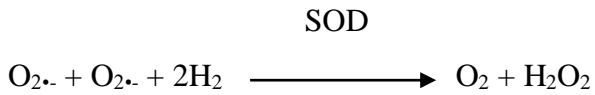
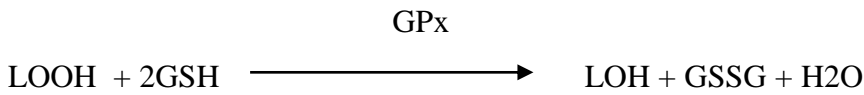
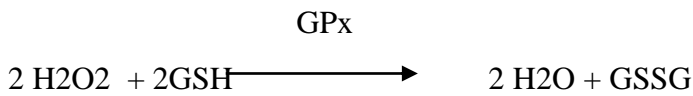
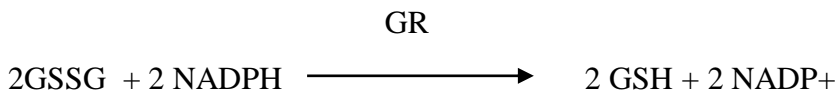


Figure 16 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO
[numéro 1]

Les glutathions peroxydases sont des sélénoprotéines qui réduisent les peroxydes lipiques formés par l'oxydation des acides gras polyinsaturés.



GPx: glutathione peroxidase



GR: glutathione réductase

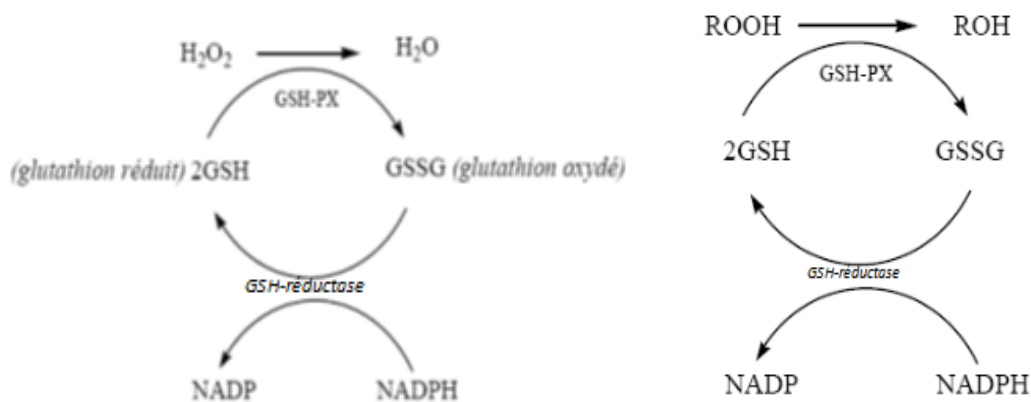


Figure 17 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO
[numéro 2]

La catalase est une enzyme héminique constituée de 4 sous-unités contenant chacune un groupement héminique Fe 2+ lié au site actif. Elle est retrouvée dans les peroxisomes et les hématies. Elle est responsable de la dismutation du peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau.

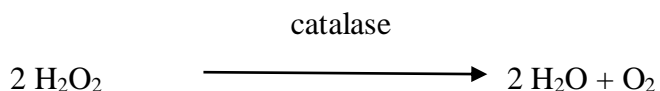


Figure 18 : Réactions enzymatiques conduisant à l'élimination des ERO
[numéro 3]

I.3.2.2. Les autres protéines antioxydantes

***Les thiols-disulfure oxydoréductases et transférases**

Le système thiorédoxine (thiorédoxine/thiorédoxine réductase/NADPH) est un antioxydant qui maintient les protéines intracellulaires à l'état réduit. Elle intervient également dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène. Il permet la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique.

***Les protéines non enzymatiques : séquestrants des minéraux**

Fe: transferrine, ferritine, lactoferrine

Cu: céruloplasmine, albumine

Métallothionéines : Zn⁺, Cu⁺, Cd⁺, Hg²⁺

***Les antioxydants de bas poids moléculaire**

Le rapport GSH/GSSG est un excellent marqueur de la peroxydation lipidique. Le glutathion possède d'autres propriétés antioxydantes (cofacteur de GPx, chélateur des métaux de transition). Les autres antioxydants sont : Vitamine C et E, caroténoïdes, anthocyanines, glutathion, acide urique, bilirubine, acide lipoiïque, coenzyme Q10, polyphénols, flavonoïdes.

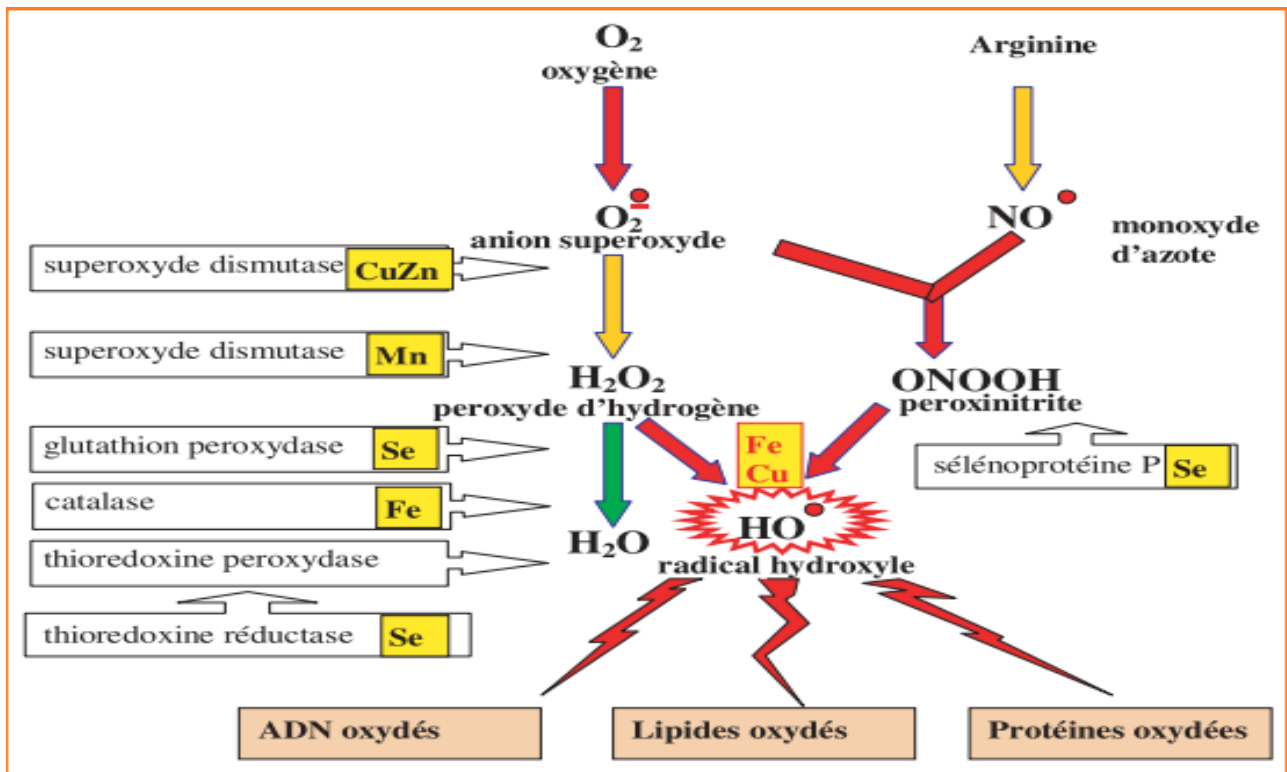


Figure 19 : mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Huet et al., 2008).

I.3.3. STRESS OXYDATIF DANS LA TUBERCULOSE

Le stress oxydatif est associé à la tuberculose, surtout en cas de coinfection avec le VIH. Toutefois, son rôle dans la pathogénie de la tuberculose n'est pas entièrement élucidé.

Les EROs, molécules bactéricides, sont produites par les monocytes et les macrophages suite au contact avec *M. tuberculosis*. Ces radicaux libres sont non seulement toxiques pour le pathogène, mais également pour l'hôte. Les dommages causés chez l'hôte sont dus à l'oxydation.

Le glutathion est impliqué dans le transport des aminoacides comme coenzyme et protège contre les radicaux libres. (Dalvi et al., 2012)

La glutathion peroxidase utilise le peroxide d'hydrogène et les hydroperoxydes comme substrats. Ainsi, il a reporté qu'en cas de tuberculose, les carbonyl protéines sont augmentées et les glutathions peroxidase et réductase sont diminués. (Dalvi et al., 2012). Une diminution des SOD a été observé dans la tuberculose sans changement dû au traitement antituberculeux. Par contre, la catalase et la glutathion peroxidase augmentaient au cours du traitement antituberculeux (Golubovic et al., 2010).

I.3.4. BIOMARQUEURS DU STRESS OXYDATIF DANS LA TUBERCULOSE

Une faible capacité antioxydante en prétraitement peut être associée à un mauvais état nutritionnel (**Reddy, 2004 ; Kondaveeti et Annam, 2012**). Il a été signalé une augmentation progressive de l'activité de la catalase au cours des deux premiers mois d'antibiothérapie antituberculeuse (**Sigal et al., 2017**). Dans une autre étude, il a été observé que l'activité antioxydante de SOD augmente de façon significative chez des participants co-infectés VIH-TB. Par contre, l'activité de la catalase diminue de façon significative chez les participants tuberculeux sous traitement (**Rajopadhye et al., 2017**). Le statut de co-infection majore le SO à cause de l'inflammation chronique, le traitement antirétroviral, mais également de la malnutrition souvent présente (**Gil-del Valle et al., 2017**).

I.4. TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX ET BIOMARQUEURS HEPATIQUES

1.4.1. TRAITEMENT AUX ANTITUBERCULEUX

Les antibiotiques sont le moyen d'éradication des infections bactériennes. Le traitement de la tuberculose repose sur l'utilisation des antibiotiques (**Bartmann et al., 2013**). L'utilisation de la multithérapie permet d'augmenter l'effet bactéricide et de diminuer le risque d'émergence des résistances.

Les principaux antituberculeux de référence dans le traitement de la tuberculose sont dits de 1^{er} ligne, notamment la rifampicine (RMP), L'Isoniazide (INH), la pyrazinamide (PZA), l'Ethambutol (EMB) et la Streptomycine (SM).

Parmi les antituberculeux de deuxième ligne utilisés en cas de résistance, sont retrouvés, notamment l'Amikacine (AC), la Kanamycine (KM), et les fluoroquinolones (FQ) comme l'Ofloxacine.

1.4.1.1. Mécanisme d'action et pharmacocinétique des antituberculeux

Le mode d'action des antituberculeux consiste au blocage sélectif d'une étape essentielle à la survie et/ou à la multiplication du micro-organisme. Les antituberculeux peuvent être classés en tenant compte de leur mode d'action.

1.4.1. 1. 1. Antituberculeux inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Ces molécules bloquent la synthèse des constituants de la paroi en interférant dans certaines étapes-clés de la synthèse des peptidoglycanes. Suite à l'absence de la paroi, la cellule explose sous l'effet de la pression osmotique interne.

- Isoniazide

L'isoniazide (INH) est un antituberculeux de synthèse dont l'activité a été démontrée en 1952.

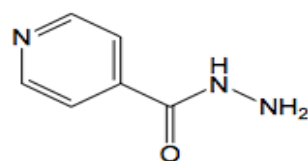
Définition et spectre d'action

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique (ou isonicotinyldiazine) utilisé dans le traitement de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire. Il est administré en combinaison avec d'autres antituberculeux (rifampicine, pyrazinamide, éthambutol).

La posologie habituelle est de 5mg/kg/jr chez l'adulte et 10 mg/kg/jr chez l'enfant (dose maximale : 300 mg/jr).

D'après la littérature, son action est due à l'inhibition de la synthèse des acides mycoliques de la paroi des mycobactéries. L'INH est une prodrogue qui nécessite une étape préliminaire d'activation oxydante *in vivo* par la peroxydase KatG de *M. tuberculosis*. L'implication de KatG a été mise en évidence par l'observation de sa perte d'activité sur des souches résistantes à l'INH puis confirmée par des études génétiques (Zhang et al., 1994).

Le radical acyl forme de manière covalente au cycle nicotinamide de la coenzyme NAD induisant la dissociation du NAD de l'InhA, menant à l'arrêt de la synthèse des acides mycoliques puis à la lyse cellulaire (Barnejee et al., 1994). Cette inhibition conduit à l'accumulation d'acides gras à longues chaînes dans le milieu lors du traitement.



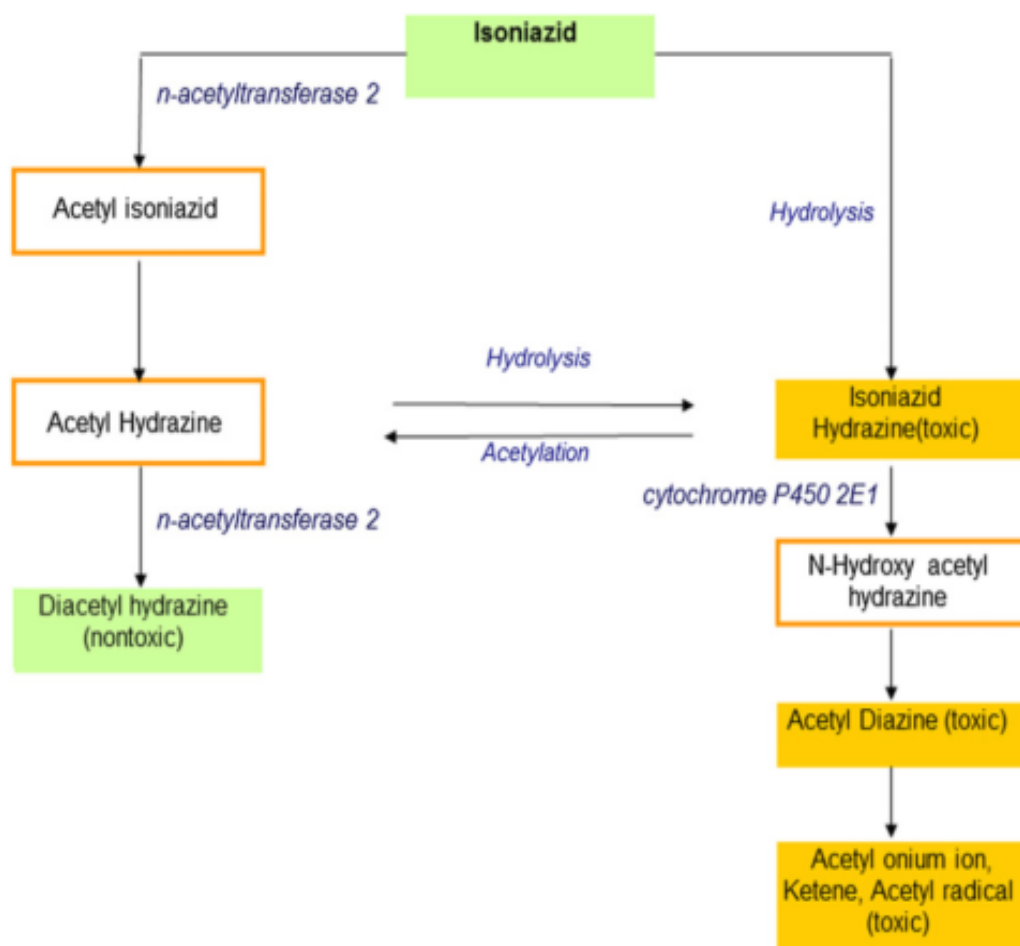
isoniazide

Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'Isoniazide est de 100%. La distribution se fait dans le sang, le liquide céphalorachidien et les granulomes tuberculeux. Le pic plasmatique de la molécule est de 1 à 2 heures. Le métabolisme se fait par acétylation par une N-acétyl-transférase et par déhydrazination au niveau principalement du foie. L'élimination se fait par voie urinaire dans plus de 75% à 95% sous forme de métabolites principalement (variation de l'élimination INH actif selon le profil acétylateur qui est

génétiqnement déterminé). L'élimination est négligeable dans la salive et les feces. La demi-vie d'élimination dépend du profil acétyleur (acétyleur rapide : 35 – 110 min; acétyleur lent: 110 à plus de 400 min).

L'Isoniazide est principalement métabolisé par N acetyl Transferase (NAT-2) et l'enzyme microsomale cytochrome P450 2E1 (CYP 2E1) comme l'illustre la figure 20 (Ramappa et al., 2013).



Hydrolysis: Hydrolyse

Acetylation: acetylation

Figure 20 : Voies impliquées dans le métabolisme de isoniazide (Ramappa et al., 2013)

Plusieurs variantes de NAT-2 sont associées avec un phénotype d'acétyleur lent. Les acétyleurs rapides sont associés au génotype NAT-2*4 (Blum et al., 1990). Les acétyleurs lents ont plus de risque d'avoir une hépatotoxicité induite par Isoniazide, plus particulièrement NAT-2 6/6, NAT-2 6/7, NAT-2 5/7 (An et al., 2012 ; Ramappa et al., 2013 ; Rana et al., 2014;). En présence de INH, l'enzyme CYP 2E1 est inhibé. Toutefois, le risque d'hépatotoxicité est augmenté en association avec CYP 2E1 c1/c1, CYP 2E1 C/C, CYP 2E1 C/D (Ramappa et al., 2013).

- Ethambutol

L'éthambutol est un composé de synthèse découvert en 1956. Il est bactéricide sur les bacilles tuberculeux.

Mécanisme d'action

Il est très proche de l'INH par sa structure et son mode d'action. L'éthambutol inhibe les arabinosyltransférases impliquées dans la synthèse des arabinans (arabinogalactan et arabinomannan), éléments de la paroi mycobactérienne. Après activation grâce à la monooxygénase EthA, l'ETH se lie avec InhA et inhibe la biosynthèse des acides mycoliques selon le même processus que l'INH (Banerjee et al., 1994).

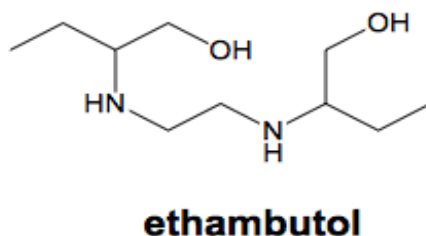


Figure 21 : Structure chimique Ethambutol

(Banerjee et al., 1994).

Pharmacocinétique

La diffusion tissulaire est bonne et l'élimination rénale sous forme inchangée.

1.4.1. 1. 2. Antituberculeux inhibiteurs de la synthèse membranaire

Ce sont des antibiotiques de la famille des polypeptides tels que les polymyxines. Ils se fixent sur les lipides membranaires des cellules en croissance et au repos, désorganisant ainsi leur couche phospholipidique membranaire (Bionfiglio et Furneri, 2001).

1.4.1.1.3. Antituberculeux inhibiteurs de la synthèse protéique

Ces molécules inhibent certaines étapes du processus de synthèse protéique. Ces substances agissent principalement au niveau des différentes sous-unités (30s ou 50s) du ribosome 70s des bactéries en renforçant la liaison entre les sous-unités, empêchant la lecture de l'ARNm (Bartmann, 2013 ; Lalloo et al., 2010).

- Rifampicine

La Rifampicine (RMP) est un dérivé de la Rifamycine possédant une action bactéricide (Figure 22). Elle est active sur les bacilles tuberculeux en croissance et non-divisants (semi-dormants).

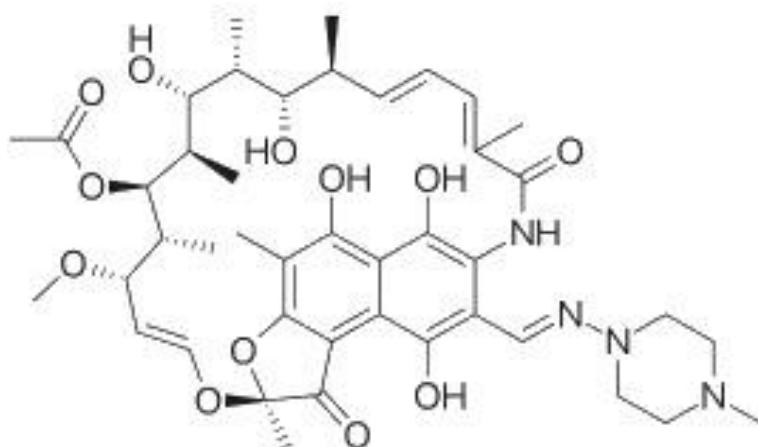


Figure 22 : Structure chimique de la Rifampicine (Levin & Hatfull, 1993).

Mécanisme d'action

La rifampicine a pour cible l'ARN polymérase ADN-dépendante, qui joue un rôle dans l'initiation de la transcription d'un gène (**Levin et Hatfull, 1993**). La fixation de la RMP sur la sous-unité bêta de l'ARN polymérase entraîne le blocage de l'expression génique. La rifampicine interagit avec l'ARN polymérase des bactéries, mais n'inhibe pas cette enzyme chez les mammifères. Elle pénètre dans les phagocytes où elle exerce son action bactéricide.

Pharmacocinétique

La résorption est de 100%. Les concentrations maximales (10mcg/ml) sont obtenues au bout de 2 à 4 heures après une dose de 10mg/kg de poids corporel sur estomac vide. Chez le sujet normal, la demi-vie biologique de la rifampicine est atteinte environ 3 heures après administration d'une dose de 600 mg. La molécule est rapidement éliminée dans la bile sous forme désacétylée.

Rifampicine est un fort inducteur enzymatique. L'hépatotoxicité est majorée en cas d'association INH/rifampicine et survient dans 30% des cas (nécessité d'un contrôle hépatique). Il est excrété par voie urinaire et biliaire (coloration orangée des urines et des selles). Jusqu'à 30% de la dose est excrété dans les urines, dont la moitié sous forme inchangée.

Désacétylation

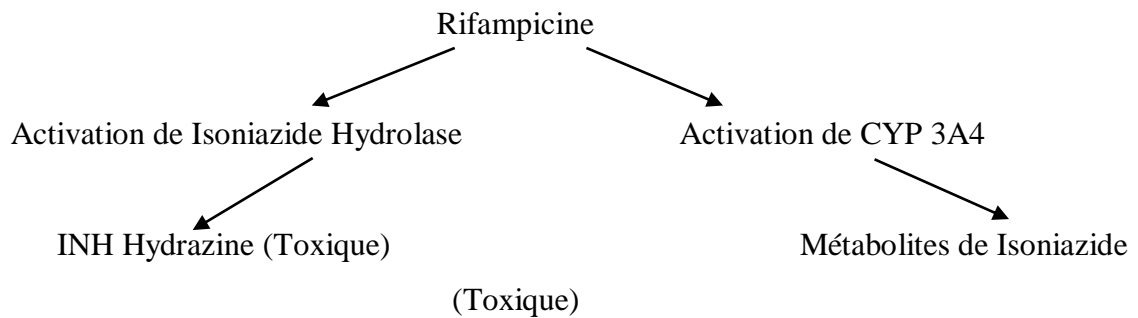
Rifampicin →→→→→ Désacetyl Rifampicine (métabolite actif)

Hydrolyse

→→→→→ 3 formyl-

rifampicine

La Rifampicine potentialise l'hépatotoxicité des autres antituberculeux par différentes voies métaboliques enzymatiques, particulièrement le CYT P450 (CYP 3A4).



(surtout si NAT-2 Acétyleur lent en présence de INH)

Figure 23 : Métabolites toxiques produites en présence de Rifampicine (Ramappa et al., 2013)

1.1.4.1.4. Antituberculeux à action sur les acides nucléiques

Ces antituberculeux ont une action sur la synthèse de l'ADN ou de l'ARN (Philippon, 2001 ; Lalloo et al., 2010)

- Fluoroquinolones (ciprofloxacine, Ofloxacine et Levofloxacine)

Les fluoroquinolones interagissent simultanément avec deux cibles distinctes dans les cellules bactériennes, à savoir les gyrases de l'ADN et les topoisomérases IV. Dans le cas précis de *M. tuberculosis* qui ne possède pas de topoisomérase IV, l'action des fluoroquinolones n'est possible que par blocage de la gyrase de l'ADN. Les quinolones empêchent la progression de la fourche de réplication en formant un complexe stable quinolone/gyrase/ADN, bloquant ainsi le passage de l'ARN polymérase et conduisant à une terminaison prématurée de la transcription (Lalloo et al., 2010).

1.4.1.1. 5. Antituberculeux comme inhibiteurs compétitifs

Ces molécules sont des analogues structuraux encore appelés anti-métabolites. Ils interagissent avec les métabolites normaux de la cellule, notamment les acides aminés, analogues structuraux de l'alanine et histidine et contribuent à déstabiliser la cellule dans laquelle ils se trouvent (Lalloo et al., 2010 ; Bartmann, 2013).

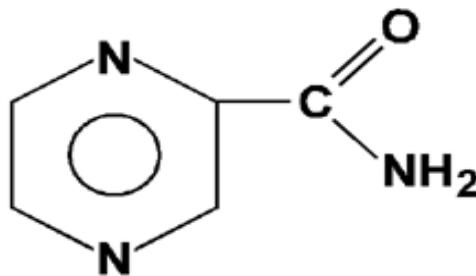
- Acide para-aminosalicylique

L'acide para-aminosalicylique est un analogue structural des sulfonamides. Les sulfonamides sont des analogues de l'Acide p-AminoBenzoïque (p-AAB), le substrat de la dihydroptéroate synthase (FolP1), catalysant la condensation du (p-AAB) et du 6-hydroxyméthyl-7,8-dihydroptéridine pyrophosphate en 7,8-dihydroptéroate (DHP), qui est converti en dihydrofolate (DHF) et réduit par l'enzyme dihydrofolate réductase (DfrA) pour générer le cofacteur tétrahydrofolate (THF) et fonctionnent de ce fait comme un inhibiteur compétitif des sulfamides (Nopponpunth et al., 1999)

1.1.4.1.6. Autres

- Pirazinamide

Pirazinamide est un dérivé du nicotinamide. C'est une prodrogue indiquée dans le traitement de la tuberculose. Il est bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires et les bactéries à métabolisme lent.



Mécanisme d'action

Il est peu connu. Pirazinamide est converti en sa forme active, l'acide pyrazinoïque par la nicotinamidase/pyranizamidase des bacilles. Cet acide serait à l'origine de la perturbation de l'énergie membranaire et inhibé la fonction de transport membranaire chez *M. tuberculosis* (Zhang et al., 2003)

Pharmacocinétique

Il a une bonne absorption orale et une bonne distribution dans l'organisme y compris dans le système nerveux central. Il est métabolisé par le foie et excrété par le rein.

Déamination

Xanthine Oxydase

Pirizynamide →→→→→→ Acide pyrazinoïque →→→→→→ Acide 5 hydroxy pyrazinoïque

La ½ vie de Pirizynamide est plus longue que celle de l'Isoniazide et Rifampicine (augmentation si inhibition de Xanthine oxidase tel que Allopurinol) avec induction d'hépatotoxicité. L'excrétion se fait par voie rénale.

1.4. 1. 2. Surveillance du traitement antituberculeux: Protocole au Cameroun (MINSANTE, 2012)

Il existe un programme National de lutte contre la tuberculose (PNLT) dont l'objectif est de diminuer progressivement la morbidité et la mortalité liées à la maladie par une prise en charge correcte des cas.

Le diagnostic de la tuberculose est réalisé dans des laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire sous la supervision du laboratoire National de référence. Le diagnostic microscopique de base est la technique de Zielh-Neelsen qui peut se faire à l'aide de microscopes ou l'utilisation de la coloration à l'auramine en utilisant des microscopes à fluorescence LED (plus sensible).

- Schéma thérapeutique

Le traitement de la tuberculose évolutive sensible aux médicaments consiste en un schéma thérapeutique standard associant 4 antimicrobiens qui sont fournis aux patients par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Les schémas thérapeutiques sont les suivants :

Schéma thérapeutique pour tous les nouveaux cas : 2 {RHEZ}/ 4 {RH}(MINSANTE, 2012)

Ce schéma comprend 2 mois de la combinaison rifampicine 150 mg-isoniazide 75mg – éthambutol 275mg – pyrazinamide 400mg prise quotidiennement suivis de 4 mois de la combinaison rifampicine-isoniazide prise quotidiennement (soit au total 6 mois de traitement continu).

Le schéma thérapeutique utilisé par le PNLT est le suivant :

Schéma thérapeutique des cas à retraiter : 2 {RHEZ} S/ 1 {RHEZ}/ 5 {RHE} (MINSANTE, 2012)

Ce schéma comprend 2 mois de traitement par la combinaison rifampicine-isoniazide-streptomycine-éthambutol-pyrazinamide {RHEZ} S, suivi par un mois de la combinaison rifampicine – isoniazide-éthambutol-Pyrazinamide {RHEZ}, suivi par 5 mois de la rifampicine-isoniazide-éthambutol {RHE} (soit au total 8 mois de traitement quotidien continu).

- Surveillance du traitement

La gestion du traitement est la suivante :

*** Isoniazide (5mg/kg/j avec dose maximale à 300 mg/j)**

Il est disponible sous deux formes : comprimés (50 et 150 mg) et ampoules IV ou IM a 500 mg.

C'est une puissant bactéricide utilise à la dose de 3-6 mg/kg/j (selon le profil acétyleur).

Il est actif sur les bacilles des cavernes et à moindre degré sur les bacilles du caséum solide.

Il a des potentiels effets secondaires qui sont : nausées, toxicité hépatique avec élévation des transaminases, polynévrites sensitivomotrices, troubles neuropsychiques, névralgies cervico-brachiales. La supplémentation en pyridoxine (vitamine B6) limite sa toxicité neurologique.

La surveillance du traitement passe par la surveillance des transaminases au 10^e jour, puis si elles sont normales au 2^e et 6^e mois de traitement. Une interruption temporaire de traitement est justifiée devant une élévation de plus de 6 fois la normale. Le dosage de l'Isoniazide n'est recommandé que chez les insuffisants hépatiques et rénaux.

* **Rifampicine (10 mg/kg/jr avec dose maximale de 600 mg/jour)** est un fort inducteur enzymatique microsomal.

Elle est bactéricide et est active sur les bacilles des cavernes, du caséum solide et intramacrophagiques. Cette molécule provoque de nombreuses interactions médicamenteuses (oestroprogestatifs, anticoagulants oraux).

L'hépatotoxicité est majorée en cas d'association INH/rifampicine et survient dans 30% des cas. Elle est excrétée par voie urinaire et biliaire et elle colore les excréta corporels en rouge orange (larmes, urines, sperme, selles).

***Ethambutol (20-25mg/kg/j avec dose maximale de 2 g/j).**

Il est bactériostatique et agit sur les bacilles des cavernes et sur les bacilles intramacrophagiques. Toutefois, il n'a pas d'action sur les bacilles du caséum solide.

Son principal effet secondaire est la neuropathie optique rétrobulbaire dont la manifestation initiale est le trouble de la vision des couleurs (dyschromatopsie) puis par la baisse de l'acuité visuelle. L'effet peut être majoré en cas d'éthylisme chronique ou d'insuffisance rénale.

La surveillance du traitement par Ethambutol comprend une surveillance ophtalmologique avec champ visuel et examen de la vision des couleurs en début de traitement puis à la fin du 2^e mois de traitement, du fait de la survenue possible d'une neuropathie optique rétrobulbaire retardée. Un contrôle ophtalmologique est préconisé au début de traitement, puis de façon mensuelle.

***Pyrazinamide (25-30mg/kg/j avec dose maximale de 2,5g/j)**

C'est un bactéricide puissant qui n'agit que sur les bacilles intramacrophagiques, détruisant les formes quiescentes. Il permet d'éviter les rechutes et surtout de raccourcir le traitement de la tuberculose à 6 mois. Il a une toxicité hépatique, dose-dépendante, moindre que celle de l'Isoniazide.

En plus de l'hépatotoxicité, l'effet secondaire prédominant justifiant une surveillance est une hyperuricémie. Elle n'est traitée par le benzbromarone que si elle est symptomatique ou atteint une valeur très élevée. Un rash cutané précoce est le plus souvent sous la responsabilité du pyrazinamide. L'excrétion se fait par voie rénale.

Au cours du traitement antituberculeux, le succès thérapeutique reste dépendant de la séroconversion qui est confirmée par des tests (culture) de longue durée.

En cas de résistance, le traitement consiste en l'utilisation d'antituberculeux testés comme efficaces sur la souche en question, complété par une fluoroquinolone et par des antibiotiques, dits de seconde ligne, comme la moxifloxacine, la bédaquiline, le delamanid.

Les malades hospitalisés pendant la phase intensive reçoivent leur traitement sous la supervision du personnel infirmier. En ambulatoire, le contrôle de la compliance dans la phase intensive est assurée par la collecte des médicaments auprès du personnel de santé à un rythme hebdomadaire. Pendant la phase de continuation (en ambulatoire), les médicaments sont auto-administrés et le contrôle de la compliance est assuré par un approvisionnement mensuel des médicaments.

Au cours du traitement antituberculeux, les crachats des malades présentant une tuberculose bacillifère, sont examinés 3 fois à la recherche de BAAR à la fin du deuxième, cinquième et sixième mois pour les nouveaux cas et à la fin du troisième, cinquième et huitième mois pour les cas de retraitement.

Les malades ne présentant pas une tuberculose bacillifère au début du traitement, bénéficient au cours du traitement, d'un examen clinique et radiologique en fonction de la localisation de leur maladie avec la même périodicité.

A la fin du traitement, le devenir de chaque patient est enregistré dans l'une des catégories suivantes :

- Guéri : patient dont l'examen des crachats est négatif au cours du dernier mois de traitement et au moins à une occasion précédente.
- Traitement terminé : patient qui a terminé son traitement mais pour lequel on n'a pas encore le résultat de l'examen de crachat à la fin du dernier mois du traitement.
- Echec : patient ayant au moins 2 examens de crachats positifs au cinquième mois ou plus tard au cours du traitement.
- Décédé : patient décédé quelle que soit la cause du décès pendant le déroulement du traitement.
- Perdu de vue : patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs.
- Transfert : patient transféré pour poursuivre son traitement dans un centre et dont on ne connaît pas le résultat de son traitement.

1.4.2. RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTITUBERCULEUX ET EFFETS SECONDAIRES

On distingue deux types de résistances développées par les mycobactéries, l'une naturelle et l'autre acquise, car due à l'utilisation d'antituberculeux.

1.4.2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle encore appelée résistance intrinsèque est observée lorsque des souches d'une même espèce sont résistantes aux antibiotiques. Cette résistance est stable, transmise de manière verticale et a pour support génétique le chromosome bactérien. Elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) (**Lozniewski et al., 2010**).

Chez les mycobactéries, le phénotype "sensible" ou "résistance" à un antibiotique donné est spécifique d'espèce (**Almeida Da Silva et al., 2011**). Les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* sont naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques tels que les β -lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et le glycopeptides (**Vezeris et al., 2005**). Les mycobactéries non tuberculeuses sont aussi naturellement résistantes à la plupart des antibiotiques efficaces sur *M. tuberculosis* tels que l'Isoniazide, la Pyrazinamide et l'Ethambutol (**Vezeris et al., 2005**). La faible perméabilité de la paroi mycobactérienne est serait à l'origine du haut niveau de résistance naturelle des mycobactéries (**Jarlier et Nikaido, 1994**).

1.4.2.2. Résistance acquise aux antituberculeux

L'acquisition de résistance chez *M. tuberculosis* provient presque toujours d'altérations spontanées des gènes chromosomiques spécifiques sous la forme de mutations ponctuelles non synonymes, de délétion ou insertions (**Davies, 1998 ; Almeida Da Silva et al., 2011**). A ce jour, les mutations impliquées dans la résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques ont été mises en évidence: 1/dans les gènes codant pour les protéines cibles de l'antibiotique, diminuant l'affinité de la cible pour la Rifampicine (RMP), l'Ethambutol (EMB) et les fluoroquinolones (FQ); 2/ dans un gène codant pour une enzyme impliquée dans l'activation de l'Isoniazide (INH) et de la Pyrazinamide (PZA), empêchant son passage de la forme prodrogue à la forme active (**Vezeris et al., 2005; Almeida Da Silva et al., 2011**).

1.4.2.3. Effets secondaires des antituberculeux (sanofi-Aventis, 2009 ; OMS, 2009)

Les effets secondaires observés lors de la prise des antituberculeux sont surtout liés au métabolisme du patient. On note principalement :

- une hépatite grave et voire fatale peut survenir lorsqu'on administre de l'Isoniazide, et ce, même après de nombreux mois de traitement. Le risque d'hépatite varie selon l'âge du patient
- des atteintes de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie

- des atteintes de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, syndrome des Stevens-Johnson, pemphigus, rash, dermatite exfoliatrice et éruptions cutanées, généralement liés à des réactions d'hypersensibilité
- des troubles vasculaires : liés à des réactions d'hypersensibilité
- des atteintes du système immunitaires : réactions d'hypersensibilité, telles que fièvre, éruptions cutanées, acné, dermatite exfoliatrice, syndrome de Steven –Johnson, syndrome lupoïde, adénopathie, vascularite et réactions anaphylactiques
- des troubles métaboliques et nutritionnels : carence en pyridoxine, pellagre, hyperglycémie et acidose métabolique
- des atteintes de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : syndrome rhumatismal et syndrome lupoïde (en association avec des réactions hypersensibilité)
- des troubles du système nerveux : l'effet toxique le plus fréquent est une neuropathie périphérique.

I.4.3. HÉPATOTOXICITÉ ET TUBERCULOSE

Les hépatites médicamenteuses sont des manifestations de toxicité qui n'ont pas de spécificité clinique, biologique ou histologique. Les mécanismes incriminés sont le surdosage, la formation de métabolites secondaires toxiques ou les phénomènes immuno-allergiques. Elles peuvent se présenter selon 3 formes :

- cytolytique
- cholestatique
- mixte

L'hépatotoxicité peut être gradée selon sa sévérité comme décrit ci-dessous (**LiverTox, 2017**).

1+, léger	Une élévation des taux de l'aminotransférase ou phosphatase alcaline sérique ou les deux est observée, mais le taux de bilirubine totale sérique reste inférieure à 2,5 mg/dL et il n'y a pas coagulopathie (INR < 1,5)
2+, modéré	Une élévation des taux de l'aminotransférase ou phosphatase alcaline sérique ou les deux est observée et le taux de bilirubine totale sérique est supérieur ou égal à 2,5 mg/dL <u>ou</u> présence d'une coagulopathie (INR > 1,5) sans hyperbilirubinémie.
3+, modéré a sévère	Une élévation des taux de l'aminotransférase ou phosphatase alcaline sérique ou les deux est observée et le taux de bilirubine totale sérique est supérieur ou égal à 2,5 mg/dL. Il s'ensuit une hospitalisation (ou

hospitalisation préexistante prolongée) à cause de l'atteinte hépatique médicamenteuse.

4+, sévère

Une élévation des taux de l'aminotransférase ou phosphatase alcaline sérique ou les deux est observée et le taux de bilirubine totale sérique est supérieur ou égal à 2,5 mg/dL et au moins une des conditions suivantes :

Une jaunisse prolongée et des symptômes au delà de 3 mois, ou
Des signes de décompensation hépatique (INR $\geq 1,5$, ascite, encéphalopathie), ou
Une autre décompensation organique supposée être liée à une atteinte hépatique médicamenteuse

5+, fatale

Il peut survenir le décès du patient ou une transplantation hépatique pour atteinte hépatique médicamenteuse

Le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) joue un rôle majeur dans le développement des hépatites toxiques à cause de sa capacité à métaboliser et activer plusieurs substances parmi lesquelles l'éthanol, les médicaments et les solvants industriels en métabolites réactifs plus toxiques et à générer les ERO qui conduisent au stress oxydatif (**Jimenez-Lopez et Cederbaum, 2005**).

Liés à de nombreux facteurs, un échec thérapeutique peut survenir avec apparition d'une forme (multi ou ultra) résistante de la tuberculose. Ainsi de nombreux travaux se sont penchés sur les différents déterminants pouvant être à l'origine de l'apparition d'un pronostic thérapeutique défavorable tels que les types d'acétyleurs, les mutations génétiques de N acetyl Transférase -2 (NAD-2) et CYP450 (**Chamarro et al., 2013 ; Requena-Mendez et al. , 2014 ; Denti et al., 2015**).

Dans une étude réalisée sur des patients tanzaniens sous antituberculeux de 1ere ligne, les faibles taux plasmatiques d'antituberculeux étaient associés à un mauvais pronostic de l'infection à *M. tuberculosis* (**Requena-Mendez et al., 2014**). De plus, Le gène NAT-2 et le genre sont associés à l'hépatotoxicité des antituberculeux de 1ere ligne. Toutefois, il n'y a pas d'association avec CYP2E1 (**Chamarro, 2013**) Ainsi la détermination du profil acétyleur des patients avant la mise en route de leur traitement présente un intérêt car l'hépatotoxicité pourrait impliquer la modulation du traitement, voire son arrêt.

L'hépatotoxicité des antituberculeux est retrouvée dans 5-28% des cas (**Ostapowicz, 2002**) avec comme conséquence l'arrêt du traitement (11%). Les différents polymorphismes de NAT-2, CYP 2E1, Glutathione S-transférase (GST) sont des inducteurs de la toxicité de INH. (**Perwitasara, 2015**) Ainsi, les NAT-2 acétyleurs lents et les métaboliseurs rapides CYP450 produisent des métabolites hépatotoxiques contrairement aux métaboliseurs rapides GST.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II-1-MATÉRIEL

II.1.1. CADRE DE L'ETUDE

II.1.1.1. DESCRIPTION DES SITES DE L'ÉTUDE

La ville de Yaoundé, capitale du Cameroun dans la région du Centre, compte 16 centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose qui sont sous la supervision du Ministère de la Santé Publique à travers son Programme National de lutte contre la Tuberculose.

Les participants ont été recrutés au centre Jamot de la ville de Yaoundé qui est le centre ayant la plus forte affluence des patients tuberculeux. Elle a été menée dans les services de pneumologie de l'Hôpital Jamot de Yaoundé (HJY) qui est un hôpital de référence pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose.

Les services de pneumologie sont répartis comme suit :

-Service de « Pneumologie A », comportant 07 pavillons, à savoir les pavillons Villemin, Laennec, Latéral femme, Haut-standing, Central 1, 2, et 3.

-Service de « Pneumologie B », comportant 3 pavillons : les pavillons Adama, Suzanne, Latéral mixte. L'hôpital Jamot de Yaoundé (HJY) possède également un laboratoire dans lequel les tests de confirmation de la tuberculose sont la microscopie à l'auramine et le test TB-LAMP® (EINKEN). En outre, il est équipé d'un service de radiologie.

Pour les besoins de l'étude, l'évaluation des biomarqueurs sur les prélèvements biologiques ont été analysés dans différents laboratoires :

- au laboratoire de microbiologie des Cliniques Universitaires des Montagnes de Bangangté ;
- au centre Pasteur du Cameroun sis à Yaoundé ;

II.1.1.2. POPULATION DE L'ÉTUDE

Les patients dont le diagnostic de tuberculose a été posé durant la période d'étude à l'Hôpital Jamot de Yaoundé ont constitué la population de l'étude.

II.1.1.3. CRITÈRES DE SELECTION

II.1.1.3.1. Critères d'inclusion

L'étude a inclus :

- les patients d'au moins 15 ans révolus ayant un premier épisode de tuberculose (nouveau cas) confirmé selon les recommandations du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) et naïfs de tout traitement antituberculeux ;
- les cas de tuberculose bactériologiquement prouvée (examen microscopique des crachats positif suite à la coloration à l'auramine ,TB-LAMP(+), coloration à l'auramine suite à l'examen anatomopathologique) et ayant une imagerie médicale en fonction du siège de la maladie (radiographie du thorax, échographie abdominale ou ganglionnaire) ;
- les personnes consentant à participer à la présente étude.

II.1.1.3.2. Critères d'exclusion

Le critère d'exclusion était tout patient ayant refusé de poursuivre l'étude (au 2^e et 5^e mois de traitement antituberculeux).

II.1.1.3.3. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient : les personnes ayant des antécédents de consommation de supplément alimentaire (vitamine, fer) au moment de l'évaluation initiale; les fumeurs; les patients ayant des antécédents de transfusion sanguine dans les 06 mois précédant le prélèvement ; les personnes ayant une pathologie pulmonaire co-existante ; les femmes enceintes.

II.1.1.4. TYPE D'ÉTUDE

Il s'est agi d'une étude de cohorte ouverte.

II.1.1.5. PÉRIODE DE L'ÉTUDE

Le recrutement des participants s'est déroulé du 1^{er} septembre 2017 au 10 mai 2018. Le suivi d'une durée de 05 mois s'est achevé le 15 octobre 2018.

II.1.2. FICHES

Une fiche technique a été conçue pour les besoins de l'étude permettant le recueil des données sociodemographiques, cliniques, paracliniques et biologiques des confirmations du diagnostic de la tuberculose et durant le traitement antituberculeux de première ligne (voir en annexe).

II.1.3. MATERIEL ET REACTIFS

II.1.3. 1. Pour collecte du sérum (voir tableau ci-dessous)

Le matériel nécessaire pour la collecte des sera lors des analyses a été :

- la centrifugeuse IEX CL3 1RMultispeed centrifuge ®
- la pipette
- la pipette multicanaux TOPLETTE PIPETTOR (DragonLab)
- les embouts

II.1.3.2. Biomarqueurs de l'inflammation (Tableau II)

***Pour l'analyse de la protéine C réactive (CRP) :**

Les kits CRP de *Genrui Biotech Inc. - China* contenant un flacon de solution tampon, un flacon de solution d'anticorps antiCRP et une Magcard ont été fournis.

Le matériel nécessaire a été :

- l'automate Genius PA 50 (*Shenzhen Genius Electroics Co. Ltd, Shenzhen, China*)
- les pipettes
- la pipette multicanaux TOPLETTE PIPETTOR (*DragonLab*)
- les embouts

***Pour l'analyse de la néoptérine :**

Le matériel nécessaire a été :

- le lecteur ELISA LDR 2100C (Laboratoires Humeau, France)
- l'incubateur de microplaque DHG 200
- l'agitateur Vortex QILINBEIER
- la pipette multicanaux TOPLETTE PIPETTOR (*DragonLab*)

Les kits *Neopterin* ELISA/ REF RE59321 (*IBL International GMBH/ Hambourg -Germany*) ont été fournis. Ils étaient composés d'une plaque de microtitration, d'un flacon de solution d'anticorps anti-néoptérine (1 X 8ml), d'un flacon de conjugué d'anticorps de détection à la peroxydase (1 X 13ml), de six flacons de solution standard A-F (6 X 1,5ml), de deux flacons de solution contrôle 1+2 (2 x 1,5ml), d'un flacon de solution tampon (1 X 21ml), d'un flacon de solution substrat TMB (1 X 19 ml)

et d'un flacon de solution d'arrêt (1 x 19 ml). Le matériel additionnel nécessaire était composé d'un couvre-plaque, des micropipettes, une micropipette à 8 canaux, de l'adhésif, de l'eau distillée, des embouts et du papier absorbant.

***Pour l'analyse de l'interleukine 10 :**

La plateforme Luminex MagPix (*Luminex Corp. Het Zuiderkruis, The Netherlands*) a été utilisé.

Les Kits *Magnetic Luminex performance Assay – Human Base kit A* – Lot # : P165399 (RD systems - Bio-technie / UK) ont été fournis. Ils étaient composés de deux flacons solution cocktail 1, de deux flacons solution cocktail 2, d'un flacon de diluant pour microparticules (1 X 6ml), d'un flacon de diluant pour anticorps à la biotine (1 X 5,5 ml), d'un flacon de concentré de streptavidine-PE (1 X 0,07ml), d'un flacon de solution de diluant pour calibration RD6 (1 x 21ml), d'un flacon de solution tampon (1 x 21ml), de deux flacons vides pour mélanger les particules et le diluant, du papier adhésif pour plaque, de la carte de valeurs standard du cocktail 1 et de la carte de valeurs standard du cocktail 2.

Dans le kit *Magnetic Luminex performance Assay for IL-10 (RD systems / UK)*, le concentré de microparticules (partie 894438) est fourni sous la forme d'un stock concentré 100X (0,075 ml) avec des conservateurs. Le concentré d'anticorps à la biotine (partie 892624) est fourni sous forme de solution mère concentrée 100X (0,075 ml) avec des conservateurs.

Le matériel additionnel nécessaire était composé d'une plaque de microtitration magnétique ou support de lavage de plaque magnétique, de pipettes, d'une micropipette à 8 canaux TOPLETTE PIPETTOR (*DragonLab*), de tubes de polypropylène, de cylindres de 50ml et 500ml, d'un agitateur de plaque.

II.1.3.2. Biomarqueurs du statut antioxydant

***Pour l'analyse de l'activité de la Catalase et celle de SOD :**

Pour les analyses des enzymes antioxydantes (catalase, SOD), le matériel nécessaire a été :

- le lecteur ELISA LDR 2100C (Laboratoires Humeau, France)
- l'incubateur de microplaque DHG 200
- l'agitateur Vortex QILINBEIER
- la pipette multicanaux TOPLETTE PIPETTOR (*DragonLab*)

Une solution H₂O₂ (200µM), une solution tampon phosphate (0,01M), une solution tampon carbonate bicarbonate, une solution EDTA, de l'eau distillée et de l'épinephrine (4,5mM) ont été fournis.

II.1.3.3. Biomarqueurs de la fonction hépatique

***Pour l'analyse de l'ALAT et de l'ASAT**

Le matériel nécessaire a été le spectrophotomètre Kenza Max Biochemistry (*Biolabo Diagnostics, France*) avec comme matériel additionnel les micropipettes, les embouts et le papier absorbant.

Les kits pour l'analyse de l'ALAT : GPT. NADH. Cinétique UV de *Chronolab Systems (Barcelona-Spain)* composés d'une solution tampon R1 et d'une solution substrat R2 ont été fournis.

Les kits pour l'analyse de l'ASAT/ASAT de *Dutch Diagnostics BV (Zutphen – The Netherlands)* composés d'une solution tampon R1 et d'une solution substrat R2 ont été fournis.

Tableau II : Types de matériels et de réactifs en fonction des méthodes d'analyses biologiques

Profil inflammatoire	Statut antioxydant	Effet Pharmacologique
<p><u>Taux d'Il-10</u> Par Luminex (0, 2, 5 mois) au Centre Pasteur Equipement : MagPix (<i>Luminex Corp. The Netherlands</i>) Kit: Magnetic Luminex performance Assay (RD systems / UK)</p> <p><u>Taux de Néoptérine</u> Par test ELISA (0,2,5 mois) aux CUM Equipement : Lecteur ELISA LDR 2100-C (Laboratoires Humeau, France) Incubateur de microplaque DHG 200 Kit: Neopterin Elisa/ REF RE59321 (<i>IBL International GMBH/ Hambourg -Germany</i>)</p> <p><u>Taux de CRP</u> Par néphélobimétrie (0,2,5 mois) aux CUM Equipement: automate Genius PA 50; Kit: CRP de <i>Genrui Biotech Inc. (China)</i></p>	<p><u>Activité de Catalase</u> Par Analyse colorimétrique aux CUM (0,2,5 mois) (SINHA, 1972) Equipement : Lecteur ELISA LDR 2100-C (Laboratoires Humeau, France) Incubateur de microplaque DHG 200</p> <p><u>Activité de SOD</u> Par Analyse colorimétrique aux CUM (0, 2, 5 mois) (Misra and Fridovich, 1972) Equipement : ELISA LDR 2100C (laboratoires Humeau) Incubateur de microplaque DHG 200</p>	<p><u>Dosage des transaminases (ALAT)</u> par Analyse colorimétrique (0, 2, 5 mois) aux CUM Equipement : Spectrophotomètre Kenza max Biochemistry (<i>Biolabo Diagnostics, France</i>) Kit : GPT. NADH. Cinétique UV. De <i>Chronolab Systems (Barcelona- Spain)</i></p> <p><u>Dosage des transaminases (ASAT)</u> par Analyse colorimétrique aux CUM (0, 2, 5 mois) Equipement: Spectrophotomètre Kenza max Biochemistry (Biolabo Diagnostics, France) Kit : ASAT de <i>Dutch Diagnostics BV (Zutphen – The Netherlands)</i></p>

II-2-METHODES

II.1. Description de l'étude

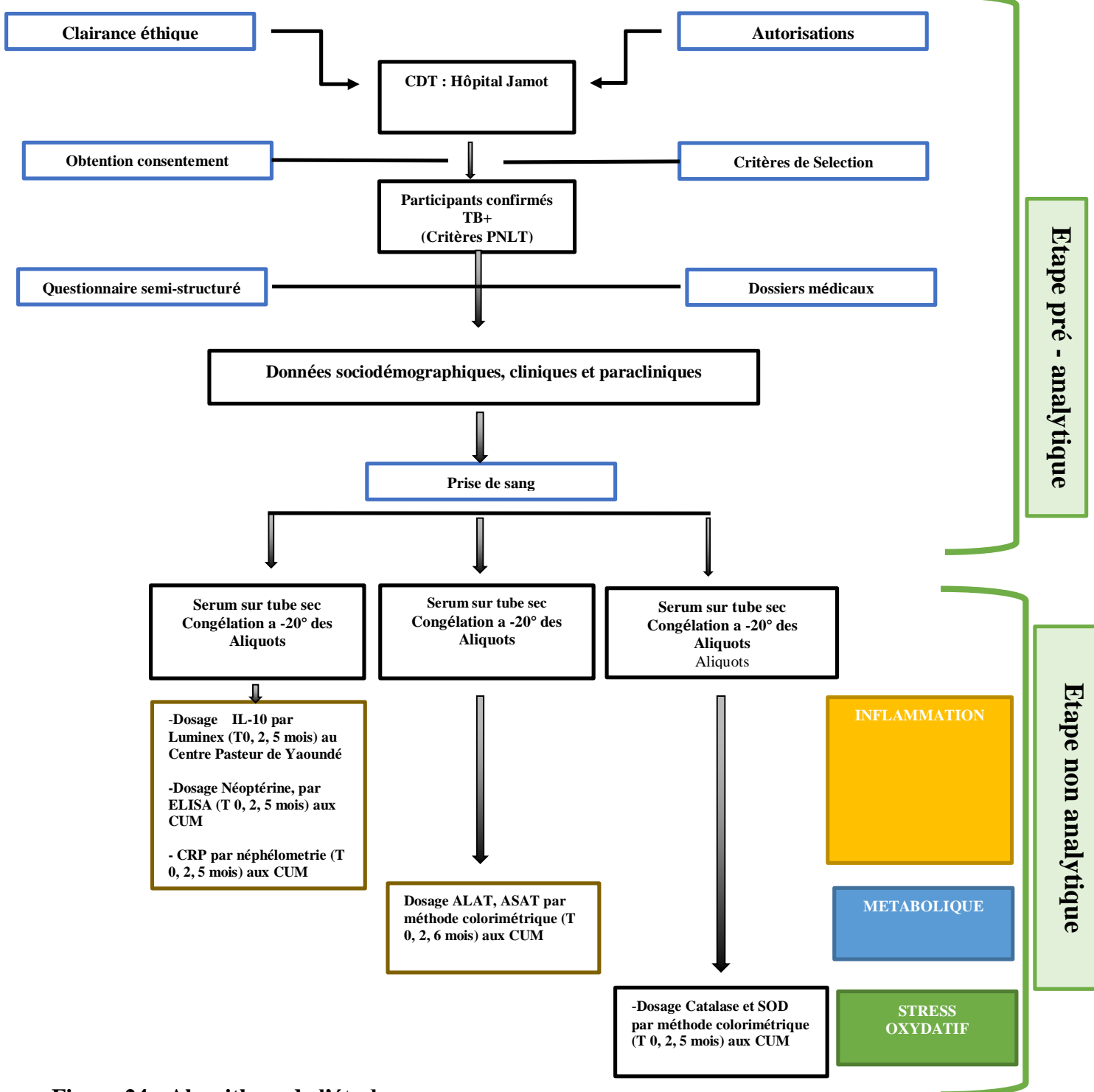


Figure 24 : Algorithme de l'étude

II.2. ECHANTILLONNAGE

II.2.1. TYPE

Le recrutement de participants s'est fait de manière non aléatoire et par convenance.

II.2.2. Calcul de la taille

La taille de l'échantillon a été calculée à l'aide de la formule de Whitley et Ball (2002), qui est utilisée lorsque nous voulons calculer la différence de moyennes entre les groupes d'étude.

Concernant la taille minimale de l'échantillon, en considérant notre critère de jugement primaire, il nous revenait de comparer 2 moyennes de populations indépendantes. La taille d'échantillon minimale pour une telle comparaison est donnée par la formule suivante :

$$N = [f(\alpha, \beta) \times 2(SD^2)] / d^2 \quad \text{Où :}$$

N = échantillon minimale requis par groupe

α = erreur de type 1 ou probabilité pour que l'hypothèse nulle soit rejetée alors qu'elle est exacte

β = puissance de l'étude

SD = écart type

d = la différence d'intérêt minimale en moyenne souhaitée

Nous inspirant des résultats de l'étude de Dalvi [2012], nous avons utilisé l'activité moyenne de la glutathione peroxidase (GPx), d'une population en bonne santé = $62,57 \pm 5,50$ u/g Hb et la différence moyenne de l'activité de GPx entre les tuberculeux à atteinte pulmonaire et tuberculeux à atteinte extra-pulmonaire 4,56 u/g Hb.

La taille minimale de l'échantillon obtenu était de 23 participants.

II.3. CONSIDERATIONS ÉTHIQUES ET ADMINISTRATIVES

Une clairance éthique a été obtenue à la délégation régionale du MINSANTE (N° 00352/AP/MINSATE/SG/DRSPC) et les autorisations de recherche au niveau de l'hôpital Jamot de Yaoundé (N° 00001404/L/MINSANTE/SG/DHJY), du Centre Pasteur de Yaoundé (000345/2019/CPC/DG/DS) et au laboratoire de microbiologie des Cliniques Universitaires des Montagnes de bangangté. Les participants ont donné librement leur consentement éclairé dans la langue de leur choix. Ils étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment. Les résultats ont été conservés confidentiellement en utilisant un code spécifique à chaque participant, et n'étaient accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche. Les résultats obtenus seront communiqués aux participants et mis à la disposition de la communauté scientifique.

II.4. PROCÉDURES

Au cours de la période de recrutement à l'HJY, 372 personnes atteintes de tuberculose ont été mises sous traitement antituberculeux de 1^{ère} ligne (Figure 28). Au total, 192 malades remplissaient les critères. Sur les 162 patients ayant consenti au départ seulement, seuls 75 ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude. Les autres participants étaient exclus de l'étude pour diverses raisons (décès, arrêt du traitement, perdus de vue, refus de continuer).

Lors de l'étude, les variables suivantes ont été collectées :

- les données sociodémographiques, soit l'âge, le sexe, le statut matrimonial, la profession et le niveau d'étude ;
 - les données cliniques, soit les antécédents, les paramètres et signes cliniques, les traitements en phase de prétraitement (T1) ;
 - les données paracliniques, notamment la microscopie en phase de prétraitement (T1), à 2 (T2) et 5 (T3) mois de traitement en phase de prétraitement (T1) ;
 - les données biologiques relatives au profil inflammatoire (IL-10, CRP, Néoptérine), le statut antioxydant (activités enzymatiques de SOD et de catalase) ainsi que les biomarqueurs hépatiques en phase de prétraitement (T1), à 2 (T2) et 5 (T3) mois (voir fiche technique en annexe) ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids exprimé en kilogrammes par le carré de la taille exprimé en mètre (kg/m²) en phase de prétraitement (T1) et 5 (T3) mois.

II.4.1. PROFIL CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Chaque participant ayant bénéficié d'un entretien afin d'être informé de l'étude, était enrôlé quand il remplissait les conditions de sélection. La fiche technique était remplie avec lui et permettait de collecter les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques et biologiques au moment de l'enrôlement avant la mise sous traitement. Un rendez-vous était pris pour les prochaines collectes de données en tenant compte du calendrier de suivi proné par le PNLT pour les nouveaux cas, notamment au deuxième (T2) et au cinquième (T3) mois de traitement antituberculeux (Figure 25). Ainsi, chaque participant a été considéré comme son propre témoin.

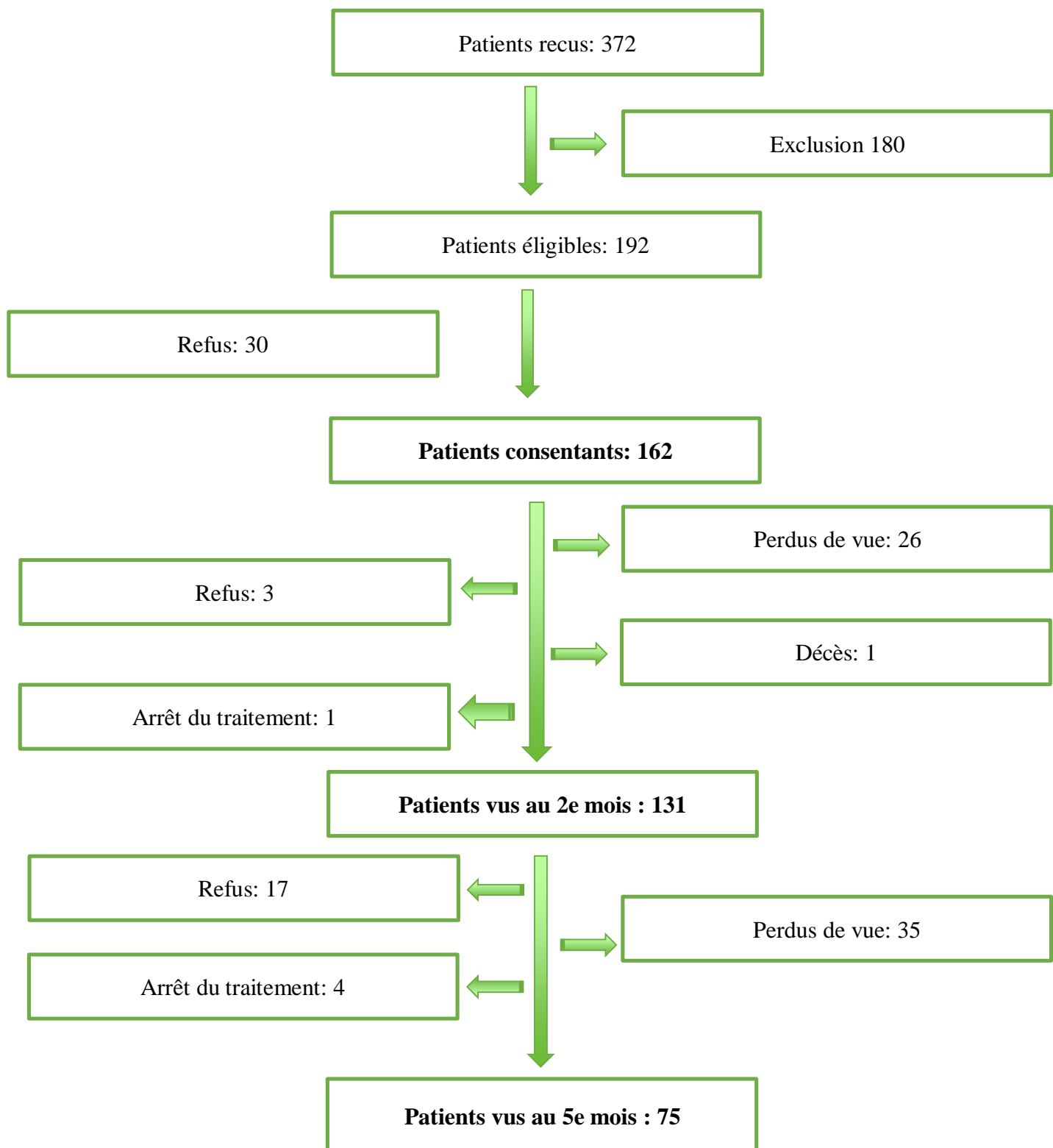


Figure 25 : Algorithme de recrutement des participants à l'étude

II.4.2. ANALYSE DES ÉCHANTILLONS

II.4.2.1. Confirmation du diagnostic de la tuberculose

Collection du matériel biologique

La confirmation du diagnostic a été réalisé par un examen microscopique des crachats après coloration à l'auramine auquel était associé à un test TB-LAMP® avec l'aide du personnel de l'hôpital conformément au protocole de gestion des nouveaux cas de tuberculose à l'hôpital Jamot de Yaoundé. Pour la confirmation d'une forme extrapulmonaire ou multifocale de la tuberculose, une échographie abdominale et/ou ganglionnaire a été effectuée pour la recherche de lésions associée à une biopsie - exèrese pour la recherche d'atteintes spécifiques de la tuberculose et d'une coloration à l'auramine du matériel biologique obtenu. Dès confirmation de la maladie, les participants ont bénéficié d'un traitement antituberculeux de première ligne selon le protocole thérapeutique du PNLTe qui est décrit dans le tableau III :

Tableau III : Schéma thérapeutique des nouveaux cas de tuberculose
(MINSANTE, 2012)

	Phase intensive initiale Traitement journalier (Mois 1 et 2)	Phase de continuation Traitement journalier (Mois 3 à 6)
Poids avant traitement (Kg)	(RHEZ) comprimé R :150mg H :75mg E :275mg Z :400mg	RH Comprimé R :150mg H :75mg
30-39	2 Comprimés	2 Comprimés
40-54	3 Comprimés	3 Comprimés
55-80	4 Comprimés	4 Comprimés
>80	5 Comprimés	5 Comprimés

R : Rifampicine; H:Isoniazide; E: Ethambutol; Z: Pirazynamide

II.4.2.2. Collecte du matériel biologique (sanguin)

Chaque participant ayant bénéficié d'un entretien a été prélevé de sang veineux dans une veine du bras par l'investigateur ou un personnel de santé expérimenté. Les prélèvements biologiques ont été faits en phase de prétraitement (T1), à 2 (T2) et 5 (T3) mois en vue des analyses ultérieures. Un prélèvement sanguin de 10 ml de sang veineux dans un tube sec a été réalisé chez tous les participants avant le traitement antituberculeux (T1), et à 2 mois (T2), 5 mois (T3) de traitement antituberculeux. Le sang a été centrifugé à l'aide d'une centrifugeuse IEX CL3 1RMultispeed centrifugee ® afin de

recueillir le sérum puis aliquoté dans 4 tubes d'Eppendorf de 2ml pour chaque participant et congelés à -20°C en attente des analyses biologiques. Les échantillons sanguins ont bénéficié des analyses biologiques suivantes aux temps T1, T2, et T3 :

- le profil inflammatoire de Il-10 ; Néoptérine, CRP;
- les biomarqueurs enzymatiques du statut antioxydant (activité enzymatique de SOD et catalase);
- le dosage des biomarqueurs hépatiques (transaminases).

II.4.2.3. Biomarqueurs inflammatoires

II.4.2.3. 1. Analyse de la néoptérine

***Principe**

Le principe d'ELISA sandwich consiste à piéger, entre un « anticorps spécifique de capture » et un « anticorps spécifique de détection », les antigènes d'intérêt.

***Procédure (figure 26)**

La procédure a été faite selon les recommandations du fabricant.

Après avoir allumé et programmer les équipements ainsi que rassembler le matériel pour la réalisation de l'analyse, le protocole suivant a été effectué :

Vingt microlitres de chaque échantillon d'étalon, de contrôle, de sérum sont pipetés dans les puits respectifs de la plaque de microtitration. Puis, 100 microlitres de conjugué enzymatique sont pipetés dans chaque puits suivis de 50 µL de solution d'antiserum de Néoptérine.

La plaque de microtitration est recouverte avec une feuille adhésive noire pour une incubation de 90 min à température ambiante (18-25 °C) sur un agitateur orbital (500 tr/min) dans l'obscurité.

Après le retrait de la feuille adhésive, la solution d'incubation est jetée. La plaque est lavée avec le tampon de lavage dilué (4 x 300 µL) et l'excédent de solution retiré en tapotant la plaque inversée sur un essuie-tout. Pour l'ajout d'un substrat et d'une solution d'arrêt, utiliser, si disponible, une micropipette à 8 canaux. Le pipetage doit être effectué dans les mêmes intervalles de temps pour la solution de substrat et la solution d'arrêt. Cent cinquante microlitres de la solution de substrat TMB sont pipetés dans chaque puits. Une incubation de 10 min sera réalisée à température ambiante (18-25 °C). La réaction du substrat est arrêtée en ajoutant 150 µL de TMB Stop Solution dans chaque puits.

Le contenu est mélangé en agitant doucement la plaque.

La mesure de la densité optique est faite à l'aide d'un photomètre à 450 nm (longueur d'onde de référence : 600-650 nm) en 15 minutes.

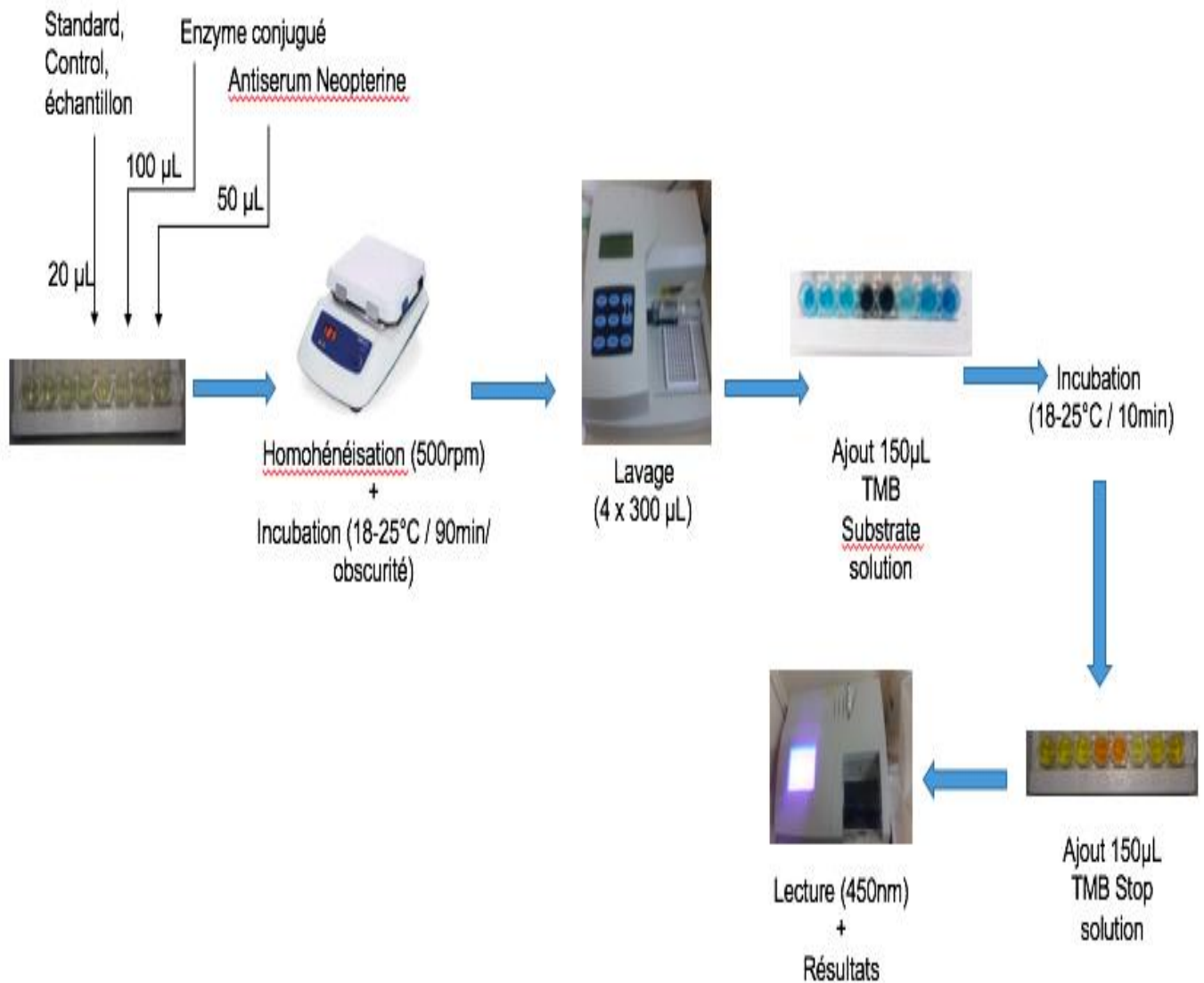


Figure 26: Procédure de dosage de la néoptérine (Photo Domngang, 2019)

***Calcul et interprétation des résultats**

Il a été fait grâce aux données obtenues de la courbe d'étalonnage. La néoptérine était considérée comme normale pour une valeur inférieure à 10nmL/L selon les recommandations du fabricant.

II.4.2.3.2. Analyse de la CRP

***Principe**

L'anticorps spécifique de CRP est couplé sur les particules de latex pour former une combinaison spécifique avec le CRP dans l'échantillon et former un complexe immunitaire avec l'antigène latex-anticorps-CRP. La production du complexe est en corrélation positive avec la concentration en CRP de l'échantillon. Le complexe immunitaire peut être détecté par l'analyseur de

protéines spécifiques Les réactifs sont pré-calibrés, chaque courbe d'étalonnage spécifique a été enregistrée sur la carte Mag, et chaque kit de détection est associé à une carte Mag.

*Procédure (Figure 27)

La procédure a été faite selon les recommandations du fabricant.

Après avoir allumé et programmer la machine ainsi que rassembler le matériel (cupules, pipettes, billes, réactifs) pour la réalisation de l'analyse, le protocole suivant a été appliqué :

Dans une cupule, une barrette d'agitation est introduite suivie de 600µL de solution tampon, et 2µL d'échantillon sont ajoutés.

Quand l'automate signale « Input Cupt » sur son écran, la cupule est introduite dans le puit de lecture de l'automate pour homogénéisation,

Lorsque l'équipement signale « Please Add Antiserum », 60µL d'antisérum sont ajoutés dans le mélange. Le bouton de lecture est enclenchée et l'automate affiche la concentration de CRP du patient après quelques instants.

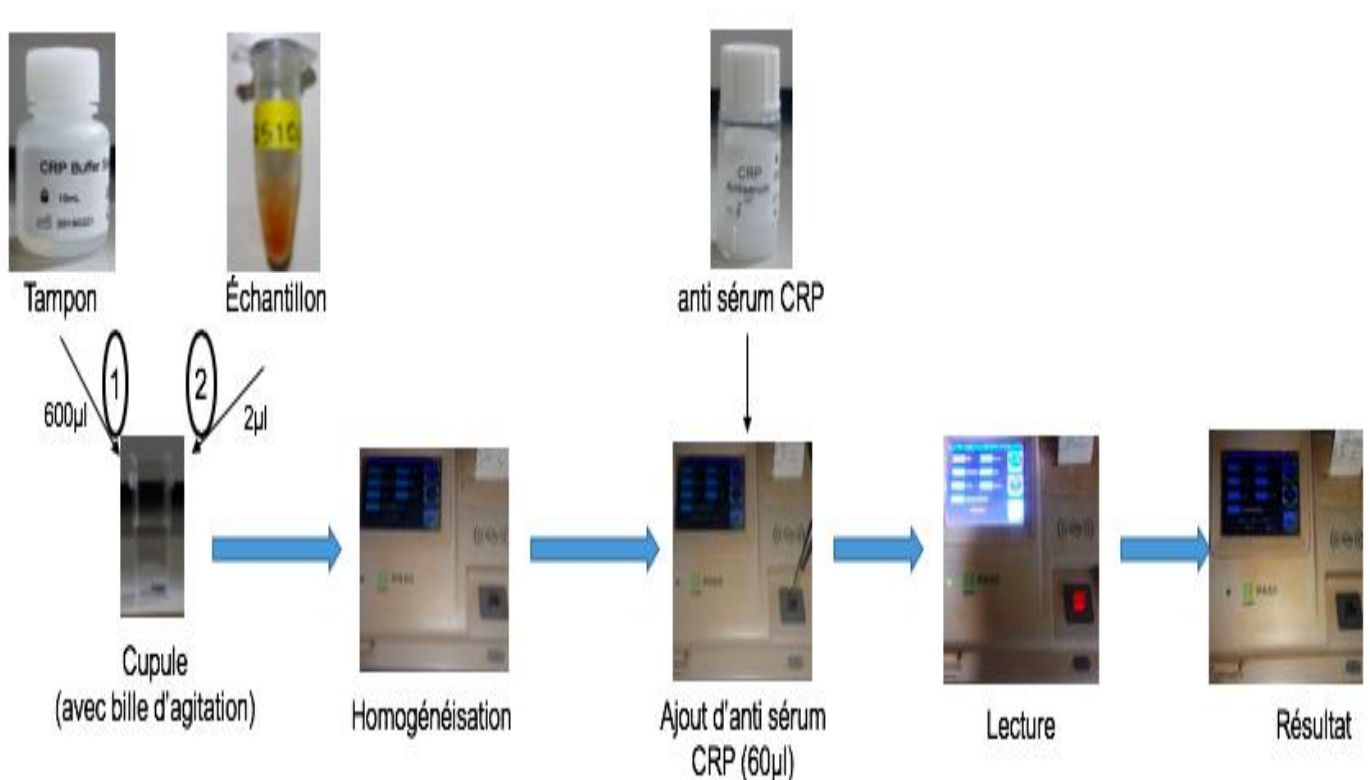


Figure 27: Procédure de dosage de CRP (Photo Domngang, 2019)

***Calcul et interprétation des résultats**

Il a été fait grâce aux données obtenues de la courbe d'étalonnage. La néoptérine était considérée comme normale pour une valeur Inférieure à 3 mg/L.

II.4.2.3.3. Analyse de l'interleukine 10

***Procédure**

La procédure a été faite selon les recommandations du fabricant décrites ci-dessous pour IL-10 :

Pour la préparation des échantillons, des tubes en polypropylène seront utilisés.

Une centrifugation à 16 000 x g pendant 4 minutes est réalisée immédiatement avant l'utilisation ou la dilution. Les échantillons de sérum et de plasma doivent être dilués 4 fois. Une dilution suggérée de 4 fois est de 30 µL d'échantillon ajoutés à 90 µL de diluant pour le calibrateur RD6-40. La solution sera bien mélangée. Les réactifs seront amenés à température ambiante avant utilisation.

Pour la préparation du tampon de lavage

Le concentré a été chauffé à la température ambiante et mélangé délicatement jusqu'à dissolution complète des cristaux. Vingt millilitres de tampon de lavage concentré ont été ajoutés à 480 mL d'eau désionisée ou distillée pour préparer 500 mL de tampon de lavage.

Standards

La consultation des cartes des valeurs standard pour connaître les volumes de reconstitution et les valeurs attribuées doit être fait. Une reconstitution de chacun des cocktails standard 1 et 2 avec le diluant pour calibrateur RD6-40 (pour les échantillons de sérum/ plasma) sera réalisée.

Des tubes en polypropylène ont été utilisés. La quantité de 300 µL du diluant du calibrateur approprié dans un tube étiqueté étalon de travail 1 a été pipeté et 200 µL du diluant du calibrateur approprié pipetés dans les tubes restants. Cent microlitres de chacun des 5X flacons de Cocktail Standard reconstitués 1 et 2 ont été pipetés dans le tube de l'étalon de travail 1. L'étalon de travail 1 a été utilisé pour produire une série de trois dilutions. L'étalon de travail 1a été d'étalon de haut niveau. Le diluant d'étalonnage approprié a été de blanc.

Préparation du cocktail de microparticules diluées

Chaque flacon de concentré de microparticules a été centrifugé pendant 30 secondes à 1000 x g avant de retirer le bouchon. Les flacons ont été vortexés doucement pour remettre les microparticules en suspension, en prenant soin de ne pas inverser les flacons. Le concentré de microparticules a été dilué dans le flacon mélangeur fourni selon les recommandations.

Préparation diluée de cocktail biotine-anticorps dilué

Chaque flacon de concentré de biotine-anticorps a été centrifugé pendant 30 secondes à 1000 x g avant de retirer le bouchon. Les flacons ont été vortexés doucement en prenant les précautions nécessaires pour ne pas les inverser. Les concentrés de biotine-anticorps ont été dilués dans le diluant d'anticorps à la biotine 2. Si vous mesurez une plaque pleine, 50 µL de chaque anticorps biotine ont été ajoutés à 5 mL de diluant 2 pour anticorps biotinique et mélangés délicatement.

Préparation de streptavidine-PE

Une bouteille ambrée en polypropylène ou un tube en polypropylène enveloppé d'une feuille d'aluminium a été utilisée. La Streptavidine-PE a été protégée de la lumière pendant la manipulation et l'entreposage. La fiole de streptavidine-PE a été centrifugée pendant 30 secondes à 1000 x g avant le retrait du bouchon. Puis la fiole a été vortexée doucement en prenant des précautions pour ne pas l'inverser. Le concentré de streptavidine-PE a été dilué dans le tampon de lavage.

Réglages des instruments

L'analyseur a été étalonné à l'aide des réactifs appropriés pour les microparticules superparamagnétiques (se reporter au manuel de l'instrument).

Procédure de test

Tous les réactifs et échantillons ont été mis à température ambiante avant utilisation. La protection des microparticules et la streptavidine-PE de la lumière a été faite en tout temps.

Une quantité de 50 µL d'étalon, de contrôle ou d'échantillon a été ajoutés par puits. Une disposition des plaques est fournie pour enregistrer les étalons et les échantillons analysés.

Le cocktail de microparticules dilué a été remis en suspension par inversion ou vortexage. Un total de 50 µL du cocktail de microparticules a été remis dans chaque puits de la microplaque qui a été solidement recouverte avec un scellant à plaque d'aluminium. Une incubation pendant 3 heures à température ambiante a été réalisée sur un agitateur orbital horizontal pour microplaques à 800 ± 50 tr/min.

A l'aide d'un dispositif magnétique conçu pour recevoir une microplaque, un lavage en appliquant l'aimant au fond de la microplaque a été réalisé, et une attente d'une minute avant de retirer le liquide, puis chaque puits a été rempli avec le tampon de lavage (100 µL) puis une attente d'une minute faite avant de retirer à nouveau le liquide. L'élimination complète du liquide était essentielle à une bonne performance. La procédure de lavage a été effectuée trois fois.

Remarque : Reportez-vous au manuel d'utilisation de l'appareil magnétique pour connaître la technique de lavage appropriée à l'aide d'une microplaque à fond rond.

Une quantité de 50 µL de cocktail Biotine-anticorps dilué ont été ajoutés à chaque puits et la plaque solidement recouverte d'une pellicule d'aluminium et l'incubation a duré pendant 1 heure à température ambiante sur l'agitateur réglé à 800 ± 50 tr/min.

Le lavage a été répété de la façon suivante : à l'aide d'un dispositif magnétique conçu pour recevoir une microplaque, un lavage en appliquant l'aimant au fond de la microplaque a été réalisé, et une attente d'une minute avant de retirer le liquide, puis chaque puits a été rempli avec le tampon de lavage (100 µL) puis une attente d'une minute faite avant de retirer à nouveau le liquide. L'élimination complète du liquide est essentielle à une bonne performance. La procédure de lavage a été effectuée trois fois. Une quantité de 50 µL de Streptavidin-PE dilués ont été ajoutés dans chaque puits et la plaque solidement recouverte d'une pellicule d'aluminium et l'incubation a duré pendant 30 minutes à température ambiante sur l'agitateur réglé à 800 ± 50 tr/min.

Le lavage a été répété de la façon suivante : à l'aide d'un dispositif magnétique conçu pour recevoir une microplaque, un lavage en appliquant l'aimant au fond de la microplaque a été réalisé, et une attente d'une minute faite avant de retirer le liquide, puis chaque puits a été rempli avec le tampon de lavage (100 µL) et après une minute d'attente, le retrait de liquide a été de nouveau fait. L'élimination complète du liquide était essentielle à une bonne performance. La procédure de lavage a été effectuée trois fois. Les microparticules ont été mises en suspension en ajoutant 100 µL de tampon de lavage dans chaque puits et une incubation de 2 minutes a été réalisée sur l'agitateur réglé à 800 ± 50 tr/min. La lecture à l'aide d'un analyseur Luminex® a été réalisée en 90 minutes.

***Calcul des résultats**

Ils ont été obtenus grâce à l'utilisation des différentes courbes d'étalonnage aux temps d'analyse.

II.4.2.4. Biomarqueurs du statut antioxydant

L'analyse des échantillons a été faite au laboratoire des maladies infectieuses des CUM.

Dans les échantillons de sang des différents participants, le dosage de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) a été réalisé en suivant des méthodes adaptées respectivement de celle de Sinha (1972) et de celle de Misra et Fridovich (1975). Les principes et les concentrations de dosage ont été conservés. Lors de la manipulation, les volumes des solutions de travail ont été ajustés de manière à obtenir un volume final de milieu réactionnel égal à 200 µL. Pour le dosage de la catalase, la dernière incubation a été effectuée en 20 min à 80°C et les absorbances ont été lues avec deux longueurs d'ondes (492 nm et 630 nm). Pour la SOD, la lecture de l'absorbance a été faite à 492 nm en deux temps (30s et 150s).

La manipulation a été exécutée dans des puits de microplaque en utilisant le matériel standard de manipulation biochimique et l'incubation ainsi que la lecture des absorbances ont été faites à l'aide d'un incubateur et d'un lecteur de microplaque ELISA LDR 2100C des laboratoires Humeau.

II.4.2.4. 1. Activité enzymatique de la catalase (Sinha, 1972)

***Principe**

Le dichromate est réduit à chaud par l'acide acétique en acétate de chrome, en présence du H_2O_2 conduisant à la formation de l'acide chromique qui est un intermédiaire réactionnel instable. La densité optique à 530 nm est proportionnelle à la concentration de H_2O_2 consommé.

***Étalon de dosage**

Pour l'étalonnage du dosage de la catalase, il a été préparé et utilisé une gamme de 7 étalons dont les concentrations étaient de 0, 25, 50, 100, 150, 175 et 200 μM .

La préparation de chaque étalon de concentration $x \mu M$ était réalisée en homogénéisant $x \mu L$ de solution de H_2O_2 200 μM à $200 - x \mu L$ de solution de tampon phosphate 0,01M.

***Procédure (Tableaux IV et V)**

Dans chaque puits sauf pour le puits du blanc (A1), il était pipeter et introduit 6 μL d'étalon (A2-A8) et de sérum. Puis, 53 μL de tampon phosphate 0,01M (pH 7 ; pKa 7,21) était ajouté (respectivement 59 μL dans le puits A1) et la microplaque était agitée délicatement pour homogénéiser les différents mélanges.

À la suite, il était ajouté 23 μL de H_2O_2 200 μM dans chaque puits. Après cet ajout, la réaction était arrêtée après 60 secondes donc ainsi à cette étape, un chronomètre de 60 secondes était lancé dès l'ajout du H_2O_2 dans le puits A1 et les puits étaient complétés rapidement dans un même rythme.

Les 60 secondes passées, il a été ajouté 118 μL de solution de dichromate-acide acétique pour arrêter la réaction. Après la microplaque était agitée pour homogénéiser les différents mélanges et mise en incubation pendant 20 min à 80°C.

À la suite de cette incubation, les absorbances ont été lues sur un mode « double longueur modifiée » en utilisant les longueurs d'onde de 492 nm et 630nm.

Les concentrations ($\mu moles H_2O_2$ utilisés/minute = UI) étaient obtenues à l'aide de la courbe d'étalonnage.

Tableau IV : mode opératoire du dosage de la catalase

Réactifs	Echantillons	
	Blanc	Essai
Sérum (mL)	-	0,1
Tampon phosphate (mL)	1	0,9
- Homogénéisation		
- Ajout du H_2O_2 pour déclencher la réaction		
H_2O_2 (mL)	0,4	0,4
- Arrêt de la réaction après 60 secondes par ajout du dichromate-acide acétique		
Dichromate-acide acétique (mL)	2	2
- Homogénéisation		
- Chauffage dans de l'eau bouillante (100°C) pendant 10 minutes		
- Lecture de l'absorbance à 530nm		

Tableau V : Etalonnage de la catalase

$[H_2O_2]$ (μM)	0	25	50	100	150	200
Volume H_2O_2 200 μM (μL)	0	250	500	1000	1500	2000
Tampon phosphate 0,01M (μL)	2000	1750	1500	1000	500	0
Volume final (μL)	2000	2000	2000	2000	2000	2000

***Calcul des résultats**

Le calcul des résultats s'est fait grâce à l'utilisation de la courbe d'étalonnage.

II.4.2.4. 2. Activité enzymatique du superoxyde dismutase [Misra and Fridovich, 1972]***Principe**

La SOD inhibe l'auto-oxydation de l'épinéphrine à pH 10,2.

***Procédure (Tableau VI)**

Dans chaque puits sauf pour le puits du blanc (A1), il était pipeté et introduit 20 μL de sérum. Par la suite, 67 μL de tampon carbonate-bicarbonate 0,3 M (pH 10,2 ; pKa 10,3) était ajouté (respectivement 87 μL dans le puits A1). À chacun de ces mélanges, il été additionné 33 μL d'EDTA

0,6mM et 47 µL d'eau distillé. La microplaque était agitée délicatement pour l'homogénéisation des différents mélanges.

À la suite, il était ajouté et homogénéisé dans chaque puits 33 µL d'épinéphrine 4,5mM. Sur une plaque, l'épinéphrine était ajouté par ligne de 12. Un chronomètre était lancé afin de faire la lecture des absorbances 30 secondes et 150 secondes après l'ajout de ce dernier réactif. La lecture des absorbances était réalisée à 492 nm.

Tableau VI : Mode opératoire du dosage du superoxyde dismutase

Réactifs	Echantillons	
	Blanc	Groupe 1
Sérum (mL)	-	0,15
Tampon carbonate bicarbonate (Ph 10,2 ; 0,3M, Pka 10,3) (mL)	0,65	05
EDTA (.6mM) (mL)	0,25	0,25
Eau distillée (mL)	0,35	0,35
Homogénéisation		
Epinéphrine (4,5 mM) (mL)	0,25	0,25
Homogénéisation et lecture de l'absorbance à 480 nm		

L'activité de la SOD était déterminée suivant la formule ci-dessous :

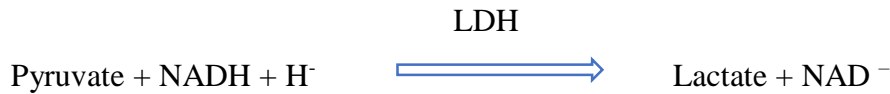
$Activité\ SOD\ (UI) = \frac{\Delta DO \times Vt \times 106}{4020 \times Vi}$ où Vt = volume total de la solution, Vi = Volume du plasma ou sérum, ΔDO= variation de la densité optique entre 30 secondes et 2 minutes, IU= nombre de micromole de substrat transformer par min/mL.

II.4.2.4. Biomarqueurs hépatiques

II.4.2.5.1. Analyse des transaminases (ALAT et ASAT)

*Principe d'analyse de ALAT

L'alanine amino transférane catalyse le transfert réversible d'un groupe animique d'alanine vers l'alpha -cétoglutarate pour la formation de glutamate et pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en presence de lactate deshydrogene (LDH) et NADH.



La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

*Principe de ASAT

Il consiste à la détermination cinétique de ASAT selon les réactions suivantes:



MDH : malatdehydrogénase

La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

*Calcul et interprétation des résultats pour les transaminases

Il a été réalisé grâce à une courbe d'étalonnage. Les valeurs de référence utilisées pour ALAT étaient inférieures à 40UI/L chez les hommes et à 32 UI/L chez la femme. Les valeurs de référence utilisées pour ASAT étaient inférieures à 38 UI/L chez les hommes et à 32 UI/L chez la femme.

*Procédure pour l'analyse des transaminases (Figure 28)

La procédure suivie était celle proposée par le fabricant.

La solution de travail a été préparée en mélangeant 5 volumes de réactif R1 avec 1 volume de réactif R2 dans un flacon propre. Après avoir allumé et programmé la machine ainsi que rassemblé le matériel (tubes à hémolyse, pipettes, solution de travail) pour la réalisation de l'analyse, le protocole suivant a été exécuté :

Mille microlitres de solution de travail ont été introduites dans des tubes à hémolyse. Cent microlitres de standard/échantillon contrôle/échantillon patient y ont été ajoutés. L'homogénéisation immédiate du

mélange a été au vortex. Le mélange a été ensuite aspiré par l'automate et l'automate a affiché la lecture des résultats au bout de quelques instants.

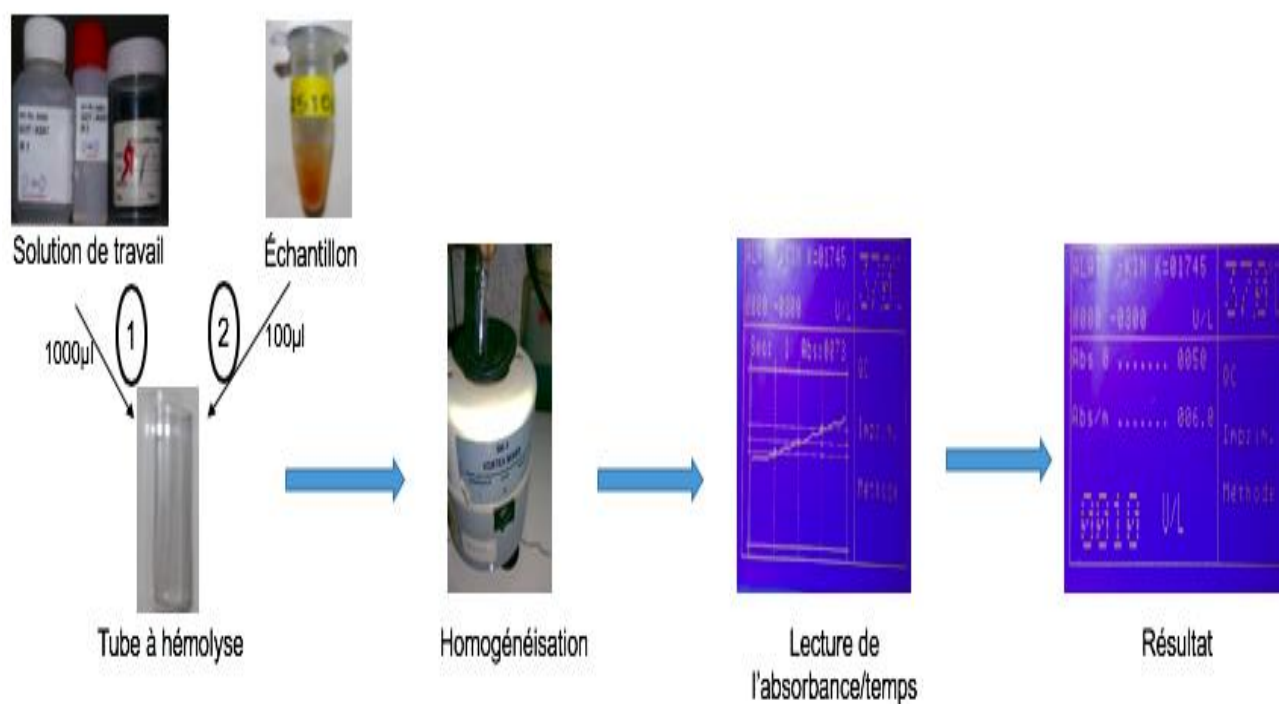


Figure 28 : Procédure de dosage des transaminases (Photo Domngang, 2019)

II.5. Analyse statistique

L'analyse des données a été effectuée à l'aide de la version 16 de SPSS (IBM, New York, États-Unis) et les figures créées à l'aide de GraphPad 5.0 (GraphPad Software Inc, CA, États-Unis) Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de nombre et de pourcentage. Pour les variables numériques, les distributions normales ont été représentées par leur moyenne et leur écart-type ou la médiane (écart interquartile). La comparaison de 2 variables quantitatives appariées s'est faite grâce au t-test de Student et celle de plusieurs valeurs moyennes a été effectuée par le test de Friedman. Une valeur de $p < 0,05$ a été jugée statistiquement significative.

CHAPITRE IV

RESULTATS

CHAPITRE III: RESULTATS

III-1-PROFIL CLINIQUE ET PARACLINIQUE

III-1-1. SOCIODEMOGRAPHIE

La population étudiée était composée de 50 hommes et 25 femmes, soit un sex-ratio de 2. L'âge moyen des participants était de 34 ± 13 years (extrêmes :16 et 76 ans).

La tranche d'âge la plus représentée est celle des 25 à 34 ans comme décrit dans le tableau VII. Les personnes célibataires forment le sous-groupe le plus important (54,6%).

Tableau VII : Distribution de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques

	Effectif [n]	Fréquence [%]
Sexe		
Hommes	50	66,67
Femmes	25	33,33
Age (ans)		
<25	19	25,33
[25-34]	27	36,00
[35-44]	9	12,00
[45-54]	11	14,67
[55-64]	8	10,67
>64	1	1,33
Statut marital		
Célibataire	41	54,67
Marié(e)	19	25,33
Veuf(ve)	3	4,00
Concubin(e)	11	14,67
Divorcé(e)	1	1,33

III-1-2. CLINIQUE

Le tableau VIII présente la population en fonction des formes de tuberculose et des comorbidités au moment de l'enrôlement dans l'étude (T1).

La tuberculose pulmonaire est la forme plus retrouvée dans la population étudiée (85,3%). Parmi les formes extrapulmonaires de tuberculose, 8 étaient pleurales et une ganglionnaire. Les formes multifocales comptaient une association des atteintes pleurale et pulmonaire et la seconde des atteintes de la forme péritoneale et pulmonaire.

Au total, 12% des participants sont co-infectés avec le VIH. Les participants tabagiques représentent 28% de la population d'étude et ceux consommant de l'alcool 46,6%.

Tableau VIII : Distribution de la population en fonction de la forme de tuberculose et des comorbidités au moment de la confirmation de l'affection

	Effectif(n)	Pourcentage (%)
Site de la Tuberculose		
Pulmonaire	64	85,33
Extrapulmonaire	9	12,00
Multifocale	2	2,67
Statut VIH		
Négatif	63	84,00
Positif	12	16,00

VIH: Virus d'Immunodéficience Humaine

La toux (86,6%), la perte de poids (73,3%) et l'asthénie (64%) constituent les signes cliniques les plus fréquents comme l'illustre le tableau IX. La durée moyenne des signes est de 11 ± 8 semaines.

Tableau IX : Distribution des signes cliniques au moment de la confirmation du diagnostic de la tuberculose

Signes cliniques	Effectif (n)	Fréquence (%)
Toux	65	86,66
Amaigrissement	55	73,33
Asthénie	48	64,00
Fièvre	46	61,33
Dyspnée	42	56,00
Douleur thoracique	33	44,00
Sudation nocturnes	30	40,00
Hémoptysie	14	18,66
Durée des signes [semaines]		
Moyenne et Déviation standard	11± 8 [1-48]	

Les paramètres anthropométriques varient de manière significative ($p < 0,001$) entre le moment du diagnostic de la tuberculose (T1: IMC= 21,1) et le 5e mois de traitement (T3: IMC = 22,8) comme illustré par le le tableau X.

Tableau X : Variation des paramètres anthropométriques au cours du temps

Mois	Moyenne	Ecart-type	Min-max	Valeur de P
Poids				
Mois 0	61,8	11,8	38-95	
Mois 2	63,4	11,2	38-90	0,0195
Mois 5	67,0	11,7	45-96	
IMC				
Mois 0	21,1	3,2	13,8-31,0	0,0008
Mois 5	22,8	3,1	15,1-29,7	

Min-Max: Minimum – maximum

III-1-3. EXPLORATIONS DE CONFIRMATION DE LA TUBERCULOSE

III_1-3-1. Microscopie

La charge bacillaire est fortement positive chez 14 (18,66%) participants au moment du diagnostic de la tuberculose comme décrit dans la figure 29.

Les participants ayant une charge bacillaire positive dimine au cours du suivi avec une proportion décroissante de 70,6%, 9,3% et 6,6% à T1, T2 et T3 respectivement.

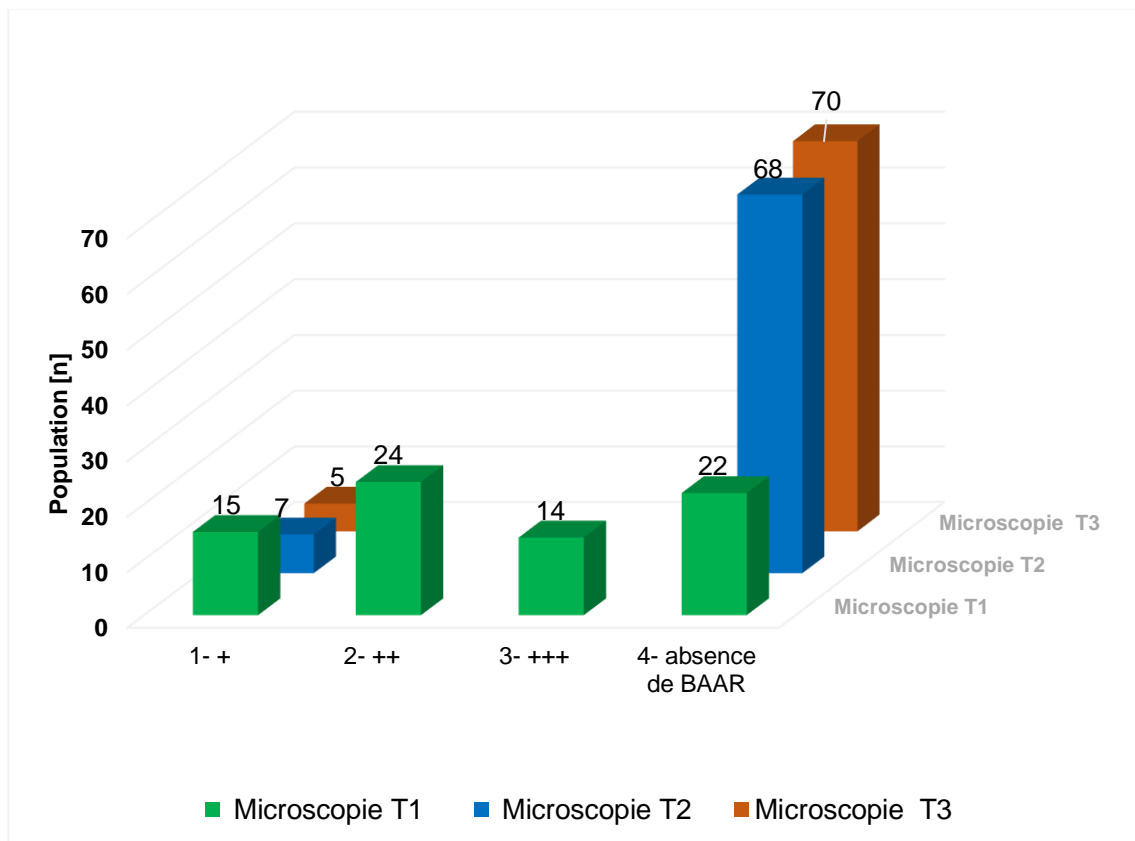


Figure 29 : Evolution des résultats des examens microscopiques (charges bacillaire) chez les participants durant les mois de traitement par antituberculeux de 1ère ligne

Microscopie (T1) : Résultats de l'examen microscopique ou charge bacillaire avant traitement

Microscopie (T2) : Résultats de l'examen microscopique ou charge bacillaire au 2e mois de traitement antituberculeux

Microscopie (T3) : Résultats de l'examen microscopique ou charge bacillaire au 5e mois de traitement antituberculeux

BAAR : Bacille acido-alccolo résistant

III.2. BIOMARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET TUBERCULOSE

Les marqueurs de l'inflammation suivants ont été analysés, notamment CRP, néoptérine et IL-10 dans la population d'étude.

III.2.1. EVALUATION DE CRP

Concernant la CRP, son taux est élevée chez 70 (93,3%), 56 (74,6%) et 37 (49,3%) des participants au temps T1, T2 et T3 respectivement.

Les taux moyens de CRP au cours du traitement sont de $55,16 \pm 54,14$ mg/dL, $34,6 \pm 33,23$ mg/dL et $18,71 \pm 24,35$ mg/dL à T1, T2 et T3 respectivement. Entre T2 et T1 ainsi qu'entre T3 et T1, chez les participants ayant une CRP élevée de départ les taux moyens diminuaient de façon significative (T2 et T1; $p < 0,05$; T3 et T1: $p < 0,0001$) comme l'illustre la figure 30.

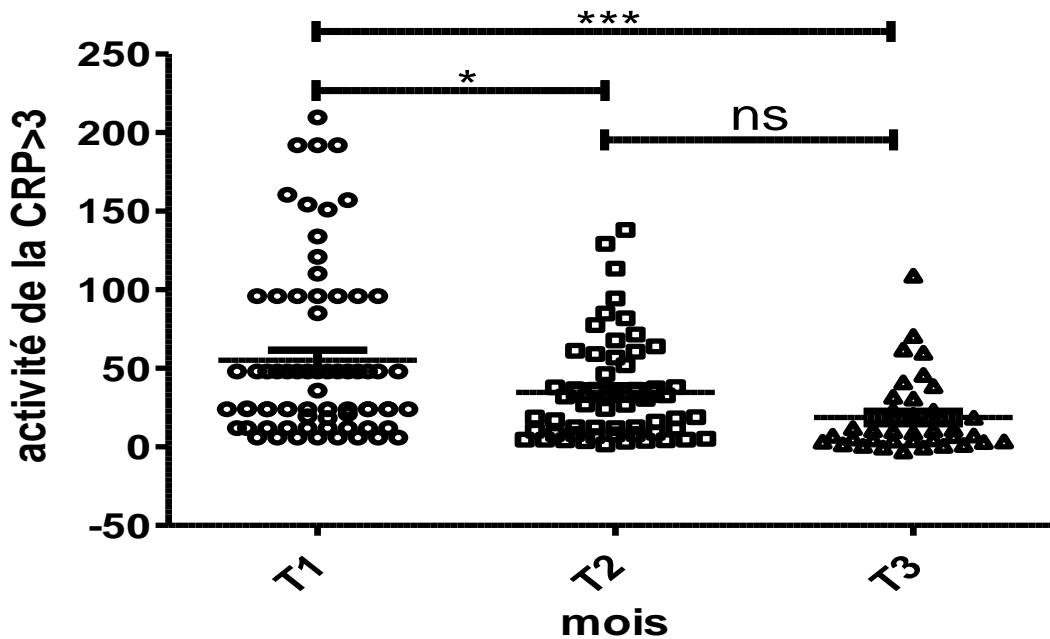


Figure 30 : Evolution de CRP au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes \pm écart-type des taux élevés de CRP. Valeurs au 2e mois (T2) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (*: $p < 0,05$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***: $p < 0,0001$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement non significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2) mois de traitement (ns: $p > 0,05$). ns : $p > 0,05$; * : $p < 0,05$; ***: $p < 0,0001$

III.2.1.1. Evaluation de CRP selon le statut VIH

La variation des taux élevés de CRP a également été analysée en tenant compte du statut VIH (Figure 31).

Les participants co-infectés avec le VIH présentant un taux de CRP élevé sont 11 (91,6%) à T1, 11 (91,6%) à T2 et 4 (33,3%) à T3. Concernant le statut VIH négatif, les personnes ayant un taux de CRP élevé était 59 (93,6%), 44 (69,8%) et 26 (41,2%) à T1, T2 et T3 respectivement.

Les taux moyens de CRP sont plus élevés chez les personnes vivant avec le VIH mais les taux diminuent au cours du temps sans différence statistiquement significative en comparaison avec les personnes VIH - (T1 : $p=0,13$; T2 : $p=0,89$; T3 : $p=0,99$).

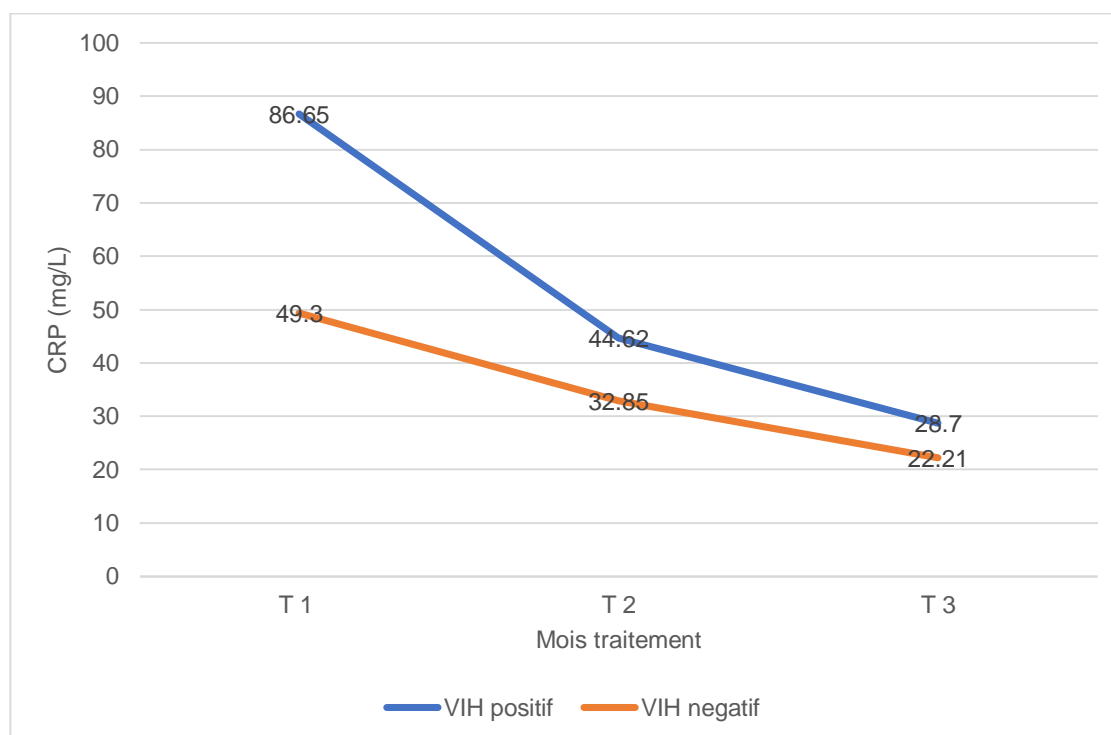


Figure 31 : Evolution des taux de CRP des participants en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations élevées de CRP chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement antituberculeux. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,13$) au 2^e (T2 : $p=0,89$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,99$) mois de traitement.

VIH : virus d'immunodéficience humaine

III.2.1.2. Evaluation des taux de CRP selon la forme de tuberculose

Le nombre de participants à forme de tuberculose pulmonaire (T1 : $n=61$; T2 : $n= 48$; T3 : $n= 28$) et extrapulmonaire (T1 : $n=7$; T2 : $n= 4$; T3 : $n= 2$) ayant des taux de CRP élevés diminue au cours du temps

La variation des taux moyens de CRP décroît au cours du temps dans les formes pulmonaires et mixtes. La courbe d'évolution des taux de CRP dans la forme extra-pulmonaire atteint son pic à T2 avant de décroître (figure 32).

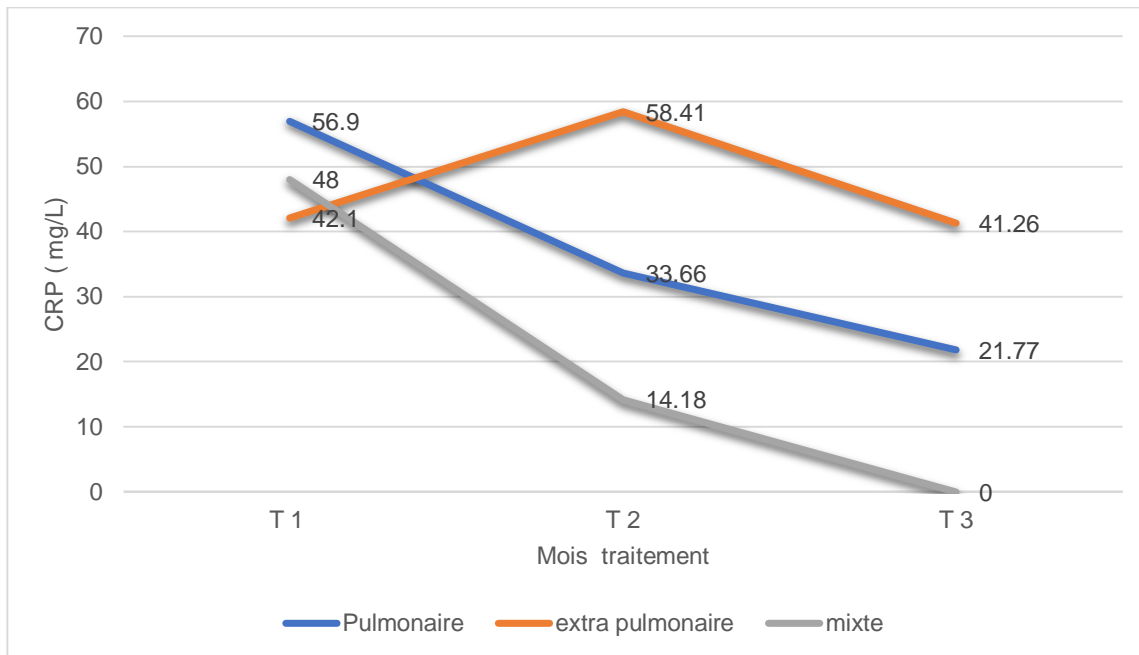


Figure 32 : Evolution des moyennes de CRP élevée dans les différentes formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations élevées de CRP chez les participants avec tuberculose pulmonaire, extrapulmonaire et mixte en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement antituberculeux. Valeurs non significativement différentes entre participants présentant différentes formes de tuberculose en pré-traitement (T1 : $p=0,19$) au 2^e (T2 : $p=0,057$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,005$) mois de traitement.

III.2.2. EVALUATION DE NEOPTERINE

Les taux de la néoptérine ont été obtenues à partir de la courbe d'étalonnage (Annexe).

Concernant la néoptérine, son taux est élevé chez 29 (38,6%), 12 (16%) et 55 (73,3%) des participants au temps T1, T2 et T3 respectivement. Les taux moyens de néoptérine sont de $51,7 \pm 30,63$ nmol/l (extrêmes : 11,39-107,5nmol/l), $33,38 \pm 23,13$ nmol/l (extrêmes : 10,58-84,53 nmol/l) et $39,41 \pm 21,91$ nmol/l (extrêmes : 10,12-91,62 nmol/l) au temps T1, T2 et T3 respectivement.

Chez les participants présentant des taux élevés de néoptérine, la courbe d'évolution avait son nadir au 2^e mois de traitement. Toutefois, la différence n'était pas significative entre T1, T2, et T3 comme retrouvé dans la figure 33.

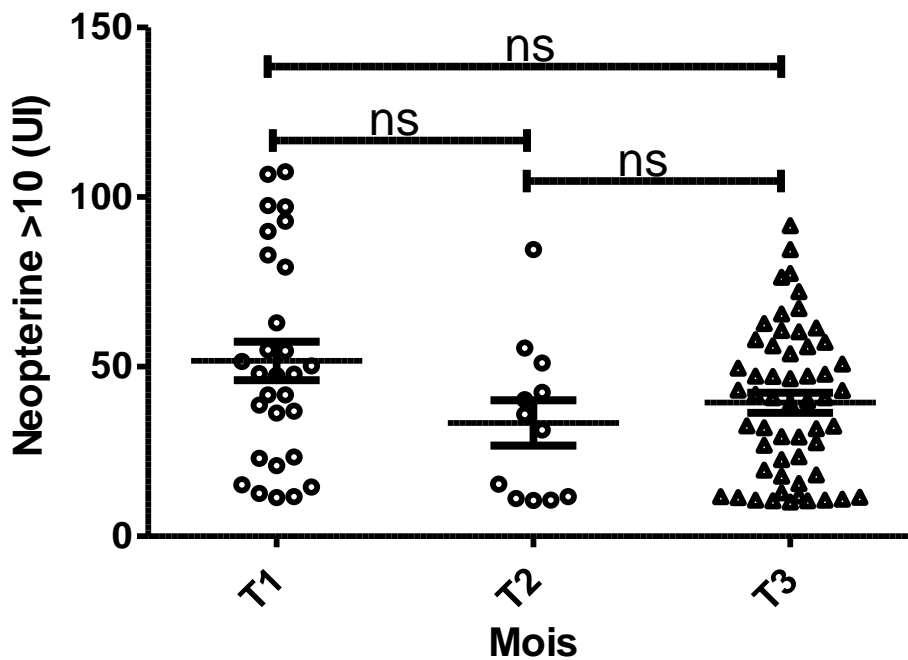


Figure 33 : Evolution de Néoptérine au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes \pm écart-type des taux élevés de néoptérine. Valeurs au 2e mois (T2) de traitement non significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (ns: $p > 0,05$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement non significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (ns: $p > 0,05$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement non significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2) mois de traitement (ns: $p > 0,05$).
 ns : $p > 0,05$

III.2.2.1. Evaluation de la néoptérine selon le statut VIH

La variation des taux de néoptérine chez les participants a été analysée en tenant compte du statut VIH (Figure 34).

Au total, 7 (58,3%), 4 (33,3%) et 11 (91,6%) des participants VIH+ ont présenté des valeurs élevées de néoptérine (> 10 nmol/L) à T1, T2 et T3 respectivement.

Alors que la courbe d'évolution de la néoptérine présente son nadir au 2e mois chez les participants non infectés au VIH, celle des participants co-infectés avec le VIH présentait des taux de néoptérine plus élevée avec des valeurs plus stables entre T2 et T3. Toutefois, les taux de néoptérine n'étaient pas significativement différents entre les participants séropositifs et séronégatifs quelque soit le temps comme illustrés en figure 36 (T1 : $p = 0,14$; T2 : $p = 0,34$; T3 : $p = 0,28$)

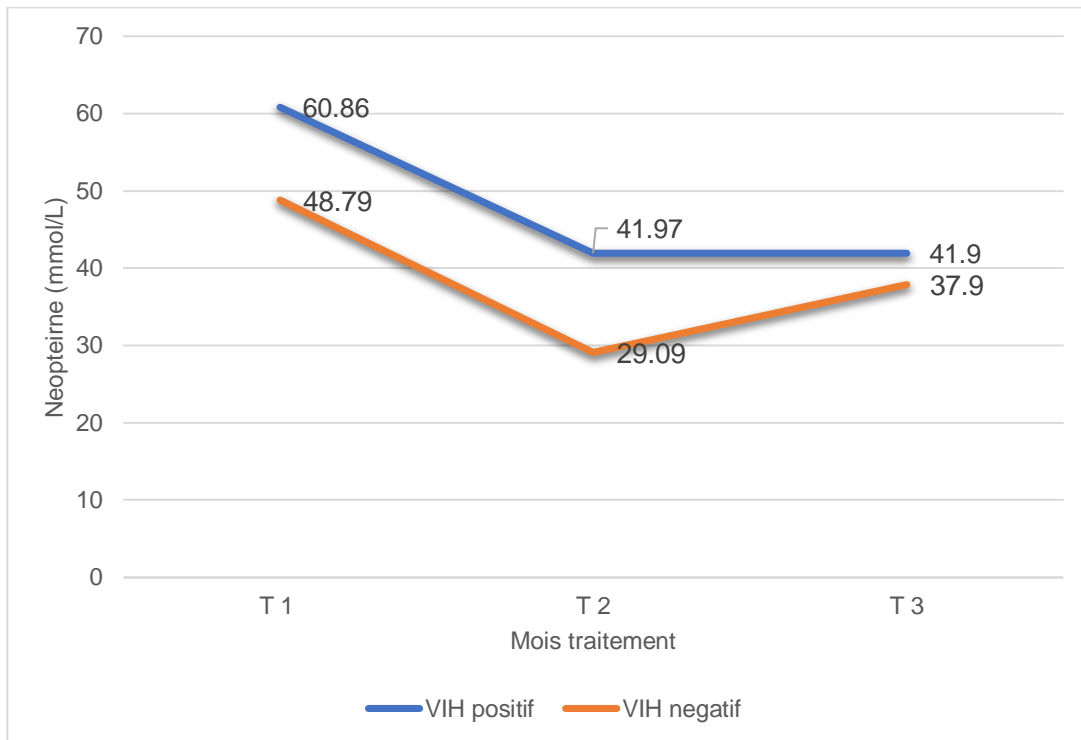


Figure 34 : Evolution de Néoptérine en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations élevées de néoptérine chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement antituberculeux. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,14$) au 2^e (T2 : $p=0,34$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,28$) mois de traitement.

VIH : virus d'immunodéficience humaine

III.2.2.2. Evaluation de Néoptérine tenant compte des formes de tuberculose

Le nombre de participants ayant une néoptérine élevée varie au cours du temps dans la forme pulmonaire (T1 : $n= 25$; T2 : $n= 11$; T3: $n= 49$) et extrapulmonaire (T1 : $n= 2$; T2 : $n= 2$; T3: $n= 6$) de la tuberculose.

Le profil d'évolution des taux moyens de néoptérine diffère selon la forme de tuberculose. Toutefois, ces taux ne sont pas significativement différents quelque soit le mois de collecte (T1: $p= 0,058$; T2 : $p=0,58$; T3 : $p= 0,79$) (figure 35).

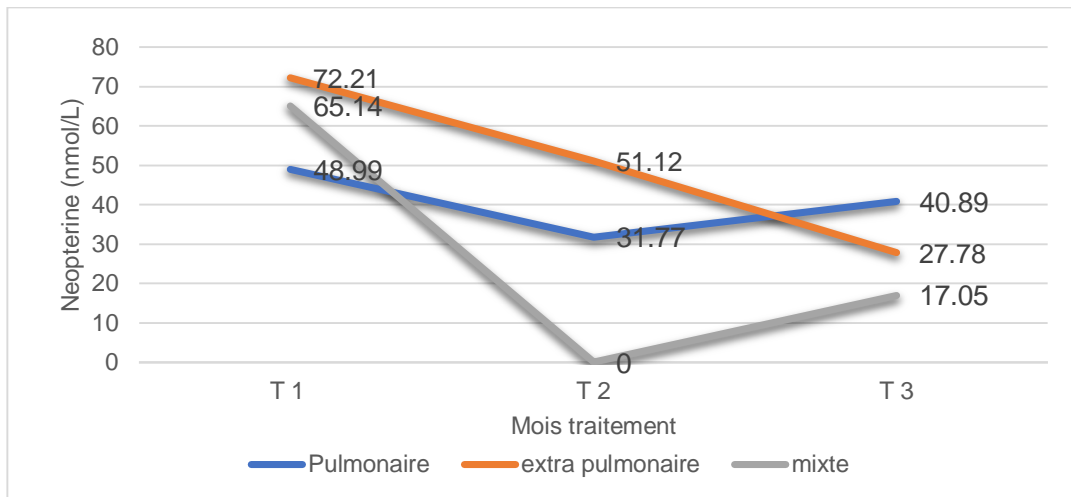


Figure 35 : Evolution de Néoptérine en fonction de la forme de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations élevées de néoptérine chez les participants avec tuberculose pulmonaire, extrapulmonaire et mixte en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants présentant les différentes formes de tuberculose en pré-traitement (T1 : $p=0,058$) au 2^e (T2 : $p=0,58$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,79$) mois de traitement.

III.2.3. EVALUATION DE IL-10

Les taux de IL-10 ont été obtenus grâce à l'utilisation des courbes d'étalonnage aux temps T1 (Annexe 1)

Les taux de IL-10 sont de $3,777 \pm 0,1441$ UI/mL (extrêmes : 3,684 – 4,321 UI/mL), $2,984 \pm 0,0132$ UI/mL (extrêmes : 2,909 – 4,418 UI/mL) et $8,781 \pm 0,029$ UI/mL mL (extrêmes : 8,762-8,892 UI/mL) au temps T1, T2 et T3 respectivement. La courbe d'évolution de IL-10 présente son nadir au 2e mois avec une variation significative des valeurs moyennes entre T1 et T2 ($p<0,0001$), T1 et T3 ($p<0,0001$) et T1 et T3 ($p<0,0001$) comme l'illustre par la figure 36.

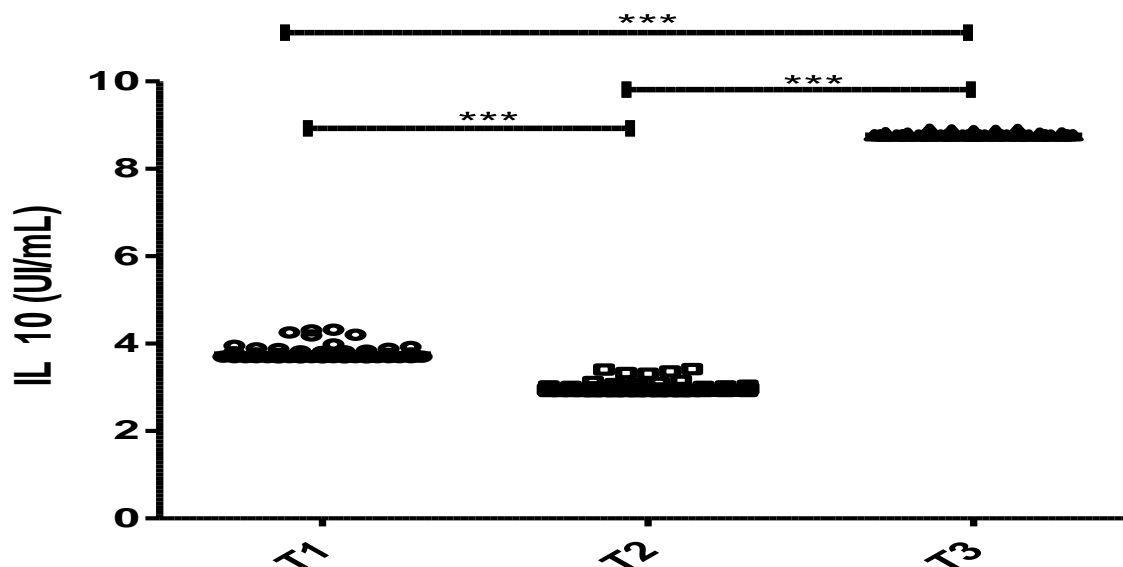


Figure 36 : Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes ± écart-type des taux de Interleukine 10 (Il 10). Valeurs au 2e mois (T2) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***: $p < 0,0001$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***: $p < 0,0001$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2) mois de traitement (***: $p < 0,0001$).

***: $p < 0,0001$

III.2.3.1. Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne selon le statut VIH

Les valeurs de Il-10 ont également été analysées en tenant compte du statut VIH.

Les taux de Il-10 sont de $3,78 \pm 0,05$ UI/mL, $2,98 \pm 0,04$ U/mL et $8,78 \pm 0,01$ UI/mL à T1, T2, et T3 respectivement chez les personnes coinfectées avec le VIH et ils sont de $3,77 \pm 0,01$ UI/mL, $2,98 \pm 0,01$ UI/mL et $8,78 \pm 0,00$ UI/mL à T1, T2, et T3 respectivement chez les personnes indemnes de VIH (à T1, $p = 0,87$; à T2, $p = 0,94$; à T3, $p = 0,94$)

Les courbes d'évolution de IL-10 chez les participants VIH+ ou non étaient superposables et présentaient leur nadir au 2e mois. Les valeurs moyennes étaient plus élevées au 5e mois qu'au début du traitement (figure 37).

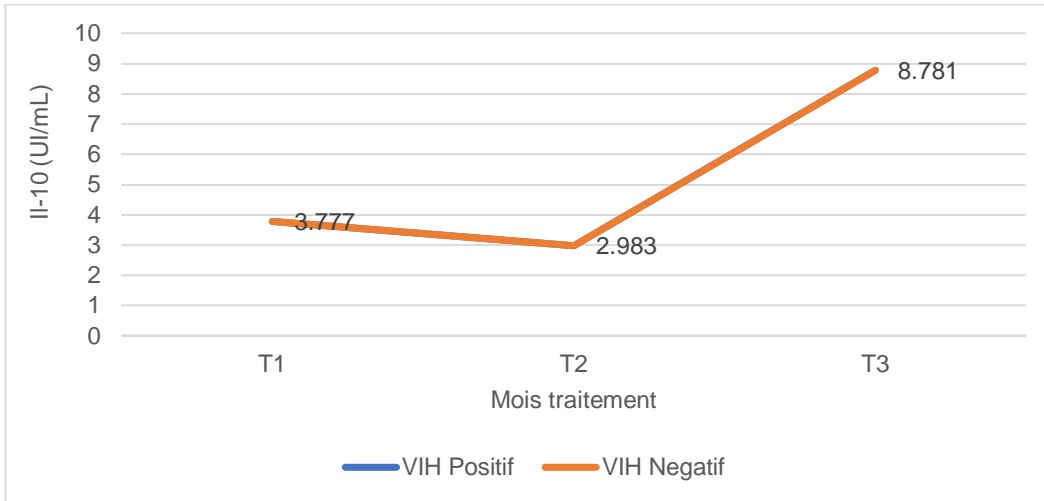


Figure 37 : Evolution de IL-10 selon le statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations de Interleukine 10 (IL-10) chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement.

Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,87$) au 2^e (T2 : $p=0,94$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,94$) mois de traitement.

VIH : virus d'immunodéficience humaine

III.2.3.2. Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne selon la forme de tuberculose

Une baisse de IL-10 est observée en fin de traitement intensif du traitement avec un taux moyen plus de 2 fois plus important au 5^e mois de traitement quelque soit la forme de tuberculose (figure 38).

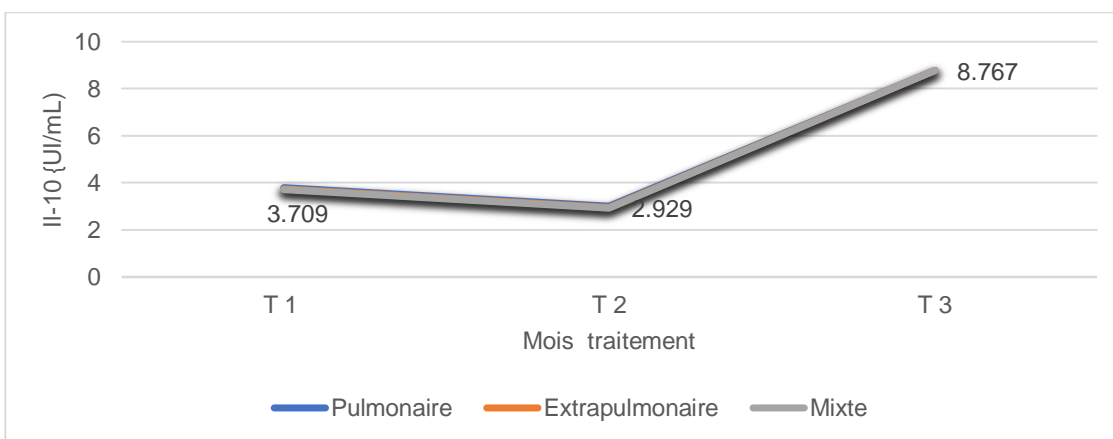


Figure 38 : Evolution de IL-10 selon les formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations de Interleukine 10 (IL-10) chez les participants à atteinte pulmonaire, extrapulmonaire et mixte en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement.

III-3-BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES DU STRESS OXYDATIF ET TUBERCULOSE

Le calcul de l'activité de la catalase a été obtenu grâce à l'utilisation d'une courbe d'étalonnage (figure Annexe 1).

III.3.1. BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

L'activité des marqueurs enzymatiques du stress oxydatif, catalase et SOD, a été évaluée au moment du diagnostic de la tuberculose telle que retrouvée dans le tableau XI

Tableau XI : Activité des enzymes antioxydantes selon la forme de la tuberculose en prétraitement

		Site de tuberculose		
		Pulmonaire	Extrapulmonaire	Multifocale
Catalase (UI)	Moyenne	3593	3572	3487
	Ecart-type	29,61	108,9	221,7
	P-value		0,732	
SOD (UI)	Moyenne	0,0409	0,0462	0,04
	Ecart-type	0,0026	0,0098	0
	P-value		0,727	

SOD : superoxyde Dismutase

IMC : index de masse corporelle

III.3.2. BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES AU COURS DU TEMPS

III.3.2.1. Evolution de la catalase au cours du temps

L'activité de catalase varie de manière significative au cours du traitement entre le moment du diagnostic et le 5e mois de traitement ($p < 0,0001$) avec des valeurs de $3588 \pm 244,8$ UI (extrêmes : 2982 - 4107UI), $2541 \pm 590,7$ UI (extrêmes : 1417 – 3672 UI), et $3049 \pm 204,4$ UI (extrêmes : 2582 – 3429 UI) à T1, T2 et T3 respectivement (figure 39).

Le profil d'évolution de l'activité de catalase présente son nadir au 2e mois (2541UI) avec une différence significative entre les valeurs de T1 et T2 ($P < 0,0001$), T2 et T3 ($P < 0,0001$) ainsi que T1 et T3 ($P < 0,0001$). Toutefois, l'activité de catalase à T3 n'atteint pas celle observée au début du traitement ($p < 0,0001$).

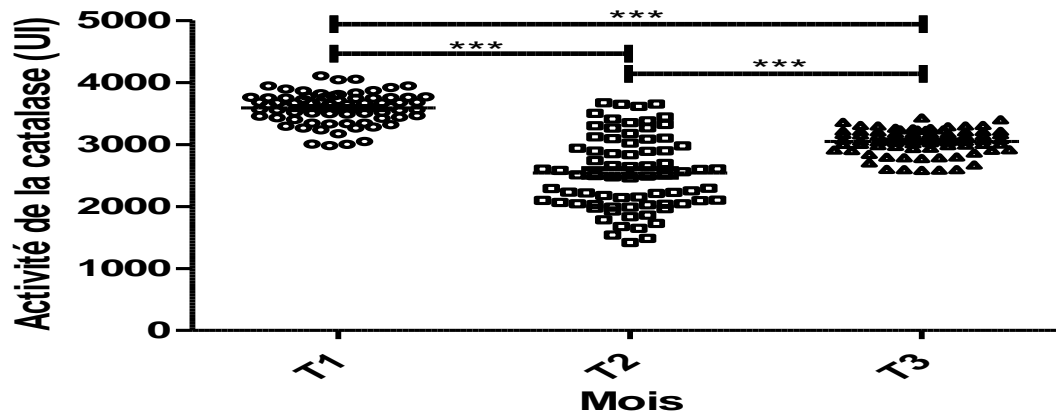


Figure 39 : Evolution de catalase au cours du traitement antituberculeux (T1, T2, T3)

Les valeurs représentent les moyennes±écart-type de l'activité de la catalase. Valeurs au 2e mois (T2) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***) : P<0,0001). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***) : P<0,0001). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2)mois de traitement (***) : P<0,0001).
 *** : P<0,0001

III.3.2.2. Evolution de SOD au cours du temps

L'activité de SOD varie de manière significative au cours du traitement entre le moment du diagnostic et le 5e mois de traitement ($p = 0,0112$) avec des valeurs de $0,041 \pm 0,021$ UI (extrêmes : $0 - 0,09$ UI), $0,046 \pm 0,021$ UI (extrêmes : $0,01 - 0,11$ UI), et $0,06 \pm 0,04$ UI (extrêmes : $0 - 0,16$ UI) à T1, T2 et T3 respectivement (figure 40).

L'activité de SOD augmente au cours du temps, de façon non significative entre T1 et T2, puis de manière significative entre T2 et T3 ($P < 0,01$).

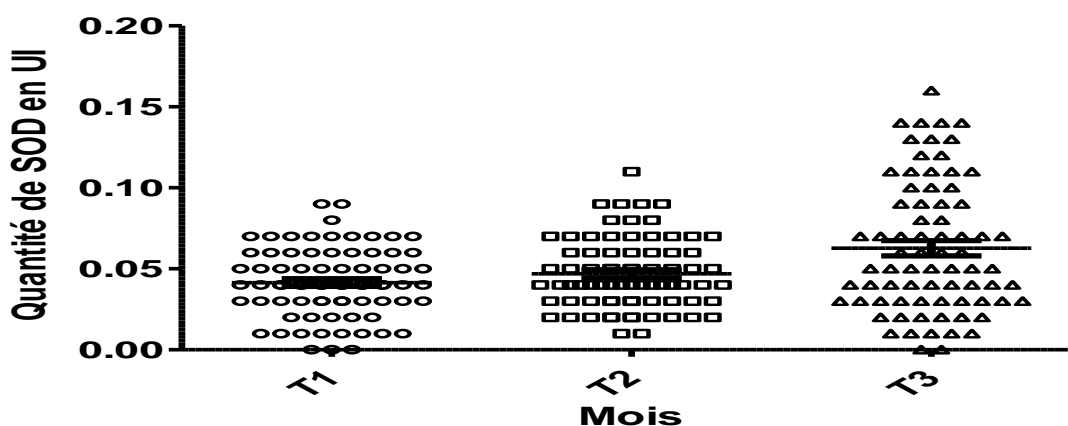


Figure 40 : Evolution de l'activité de SOD au cours du traitement antituberculeux

Les valeurs représentent les moyennes±écart-type de l'activité de SOD. Valeurs au 2e mois (T2) de traitement non significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) ($P > 0,05$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) ($P = 0,01$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2)mois de traitement ($P < 0,01$).

III.3.3. BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES EN FONCTION DU STATUT VIH AU COURS DU TEMPS

L'activité de Catalase a été analysée au cours du temps en tenant compte du statut VIH des participants. L'activité de Catalase est de $3586 \pm 39,3$ UI, $2576 \pm 141,1$ UI et $3055 \pm 45,46$ UI à T1, T2, et T3 respectivement chez les personnes coinfectées avec le VIH et elle est de $3594 \pm 32,46$ UI, $2591 \pm 74,92$ UI et $3060 \pm 25,2$ UI à T1, T2 et T3 respectivement chez les personnes indemnes de VIH (à T1, $p=0,54$; à T2, $p=0,90$; à T3, $p=0,98$)

Les profils d'évolution de l'activité de catalase des participants co-infectés au VIH ou non se superposent avec leur nadir observé au 2e mois. Cependant, le statut VIH n'influence pas l'activité enzymatique de catalase au cours du temps (figure 41).

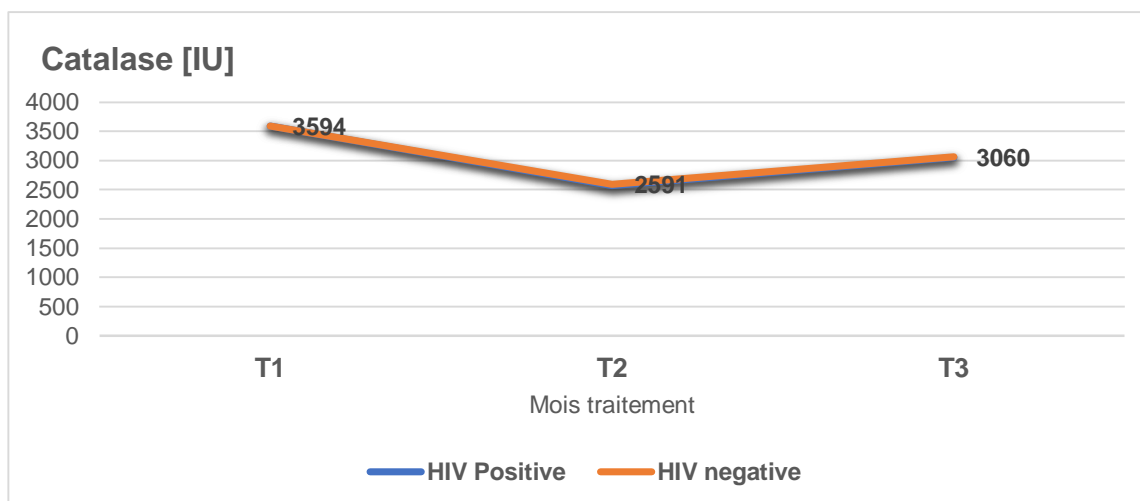


Figure 41 : Evolution de l'activité de Catalase selon le statut HIV

Les valeurs représentent les moyennes de l'activité de catalase chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,54$) au 2^e (T2 : $p=0,90$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,98$) mois de traitement.

VIH : virus d'immunodéficience humaine

L'activité de SOD est de $0,04 \pm 0,00$ UI, $0,04 \pm 0,00$ UI et $0,05 \pm 0,00$ UI à T1, T2, et T3 respectivement chez les personnes coinfectées avec le VIH et elle est de $0,04 \pm 0,00$ UI, $0,04 \pm 0,00$ UI et $0,06 \pm 0,00$ UI à T1, T2 et T3 respectivement chez les personnes indemnes de VIH (à T1, $p=0,93$; à T2, $p=0,90$; à T3, $p=0,40$)

Quelque soit leur statut VIH, les activités de SOD des participants augmentent au cours du temps. Toutefois, le statut VIH n'influence pas l'activité enzymatique de SOD quelque soit le moment du suivi (figure 42).

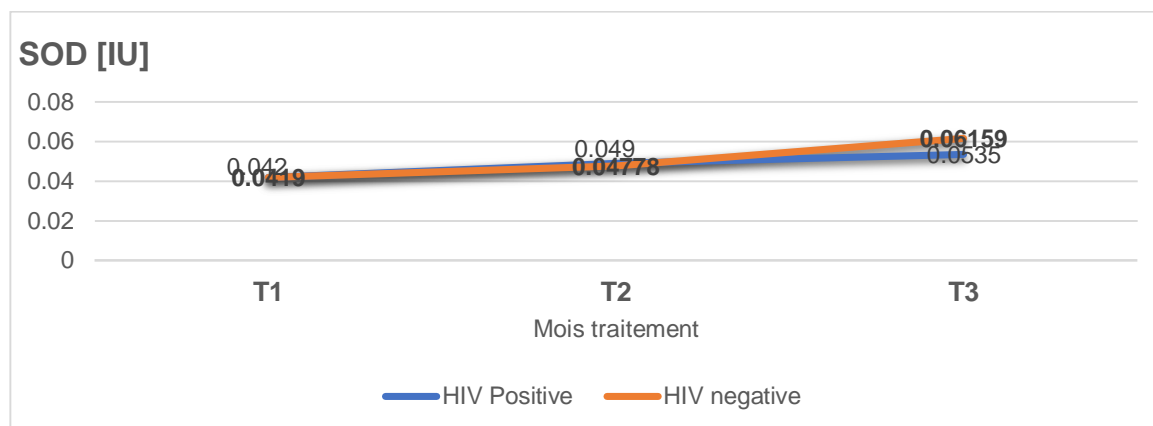


Figure 42 : Evolution de l'activité de l'activité de SOD en fonction du statut VIH

Les valeurs représentent les moyennes de l'activité de SOD chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,93$) au 2^e (T2 : $p=0,90$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,40$) mois de traitement.

SOD : Superoxyde dismutase

III.3.4. BIOMARQUEURS ENZYMATIQUES EN FONCTION DE LA FORME DE TUBERCULOSE AU COURS DU TEMPS

L'activité de Catalase est de $3590 \pm 29,96$ UI, $2578 \pm 75,27$ UI et $3067 \pm 24,05$ UI à T1, T2, et T3 respectivement dans les formes pulmonaires et elle est de $3574 \pm 87,98$ UI, $2303 \pm 133,3$ UI et $2929 \pm 76,08$ UI à T1, T2 et T3 respectivement dans les formes extrapulmonaires (à T1, $p=0,85$; à T2, $p=0,17$; à T3, $p=0,07$).

Les profils d'évolution des enzymes antioxydantes restent plus ou moins superposables avec leur nadir au 2^e mois (figure 43).

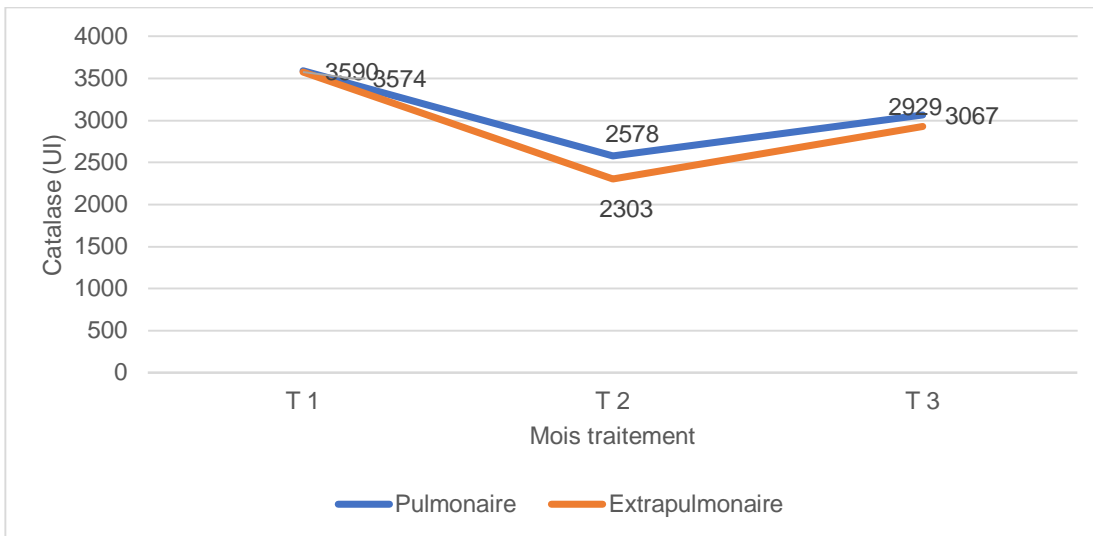


Figure 43 : Profil de la catalase selon la forme de tuberculose au cours du temps

Les valeurs représentent les moyennes de l'activité de catalase chez les participants avec tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants avec tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire en pré-traitement (T1 : $p=0,85$) au 2^e (T2 : $p=0,17$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,07$) mois de traitement antituberculeux.

L'activité de SOD est de $0,04 \pm 0,00$ UI, $0,04 \pm 0,00$ UI et $0,05 \pm 0,00$ UI à T1, T2, et T3 respectivement dans les formes pulmonaires et elle est de $0,04 \pm 0,00$ UI, $0,04 \pm 0,00$ UI et $0,08 \pm 0,01$ UI à T1, T2 et T3 respectivement dans les formes extrapulmonaires (à T1, $p=0,98$; à T2, $p=0,21$; à T3, $p=0,89$).

Les enzymes antioxydantes (SOD) augmentent au cours du temps avec une tendance plus nette dans la forme extrapulmonaire (figure 44).

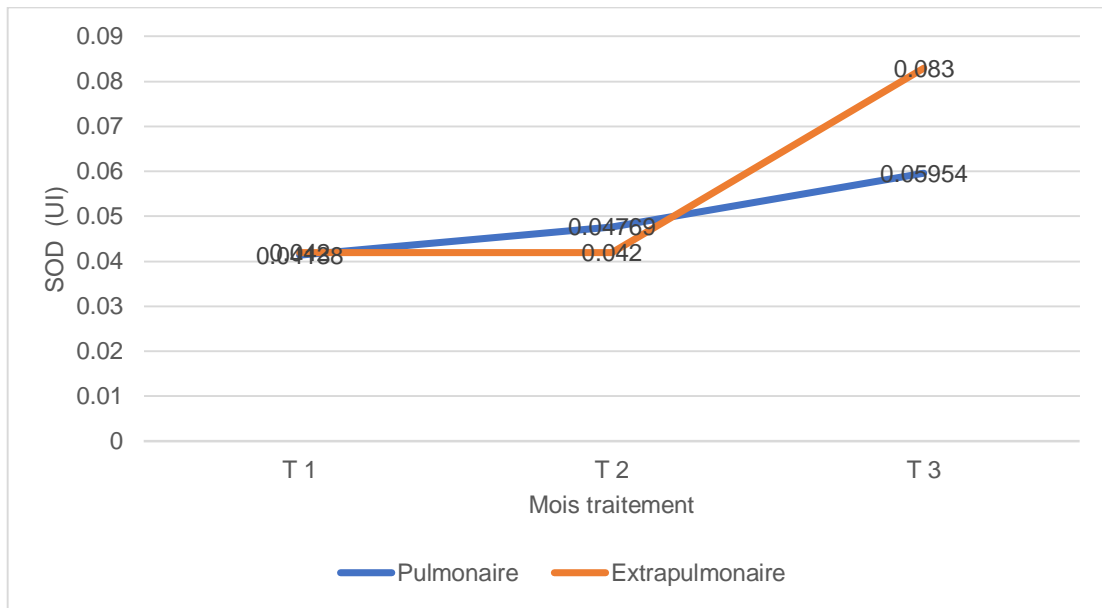


Figure 44 : Profil de SOD selon la forme de tuberculose au cours du temps

Les valeurs représentent les moyennes de l'activité de SOD chez les participants avec tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants avec tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire en pré-traitement (T1 : $p=0,98$) au 2^e (T2 : $p=0,21$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,89$) mois de traitement antituberculeux.

SOD : Superoxyde Dismutase

III. 4. 1. BIOMARQUEURS HEPATIQUES AU COURS DU TEMPS

L'effet du traitement antituberculeux sur la fonction hépatique a été évalué. Les valeurs d'ALAT sont de $6,86 \pm 0,98$ UI/L (extrêmes : 1-48), $7,77 \pm 7,4$ UI/L (extrêmes : 1- 37 UI/L) et $12,29 \pm 17,41$ UI/L (extrêmes : 1-78 UI/L) aux temps T1, T2 et T3 ($p=0,043$). L'ALAT a augmenté de manière non significative entre T1 et T2, puis entre T2 et T3. Par contre, l'augmentation était significative entre T1 et T3 ($p<0,05$) (figure 45).

Les concentrations moyennes de ALAT sont en deça des valeurs seuils (Homme / Femme : 40 / 32 UI/L) quelque soit le moment.

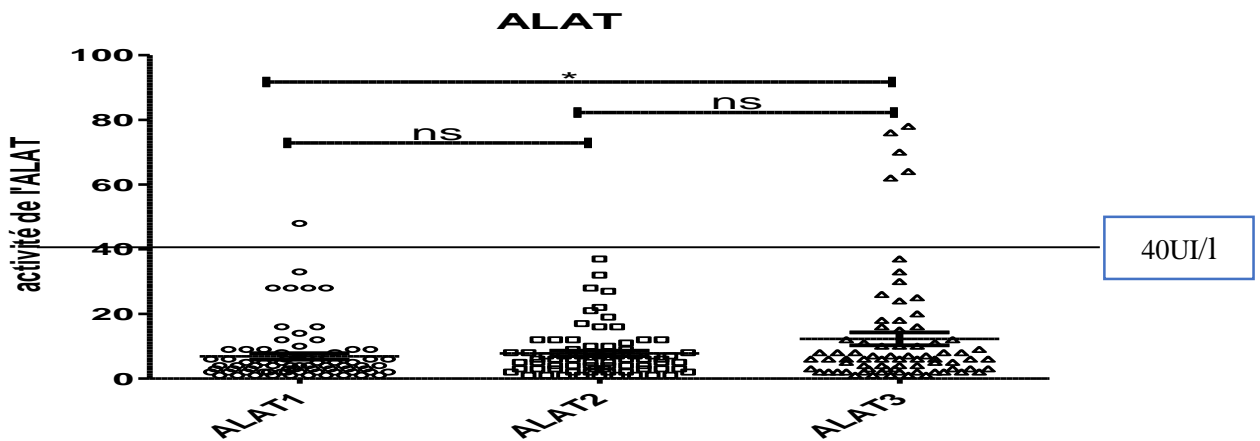


Figure 45 : Evolution de ALAT au cours du traitement antituberculeux de 1ère ligne

Les valeurs représentent les moyennes±écart-type de ALAT. Valeurs au 2e mois (ALAT2) de traitement non significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (ALAT1) ($ns: P>0,05$). Valeurs au 5e mois (ALAT3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (ALAT1) ($*: P<0,05$). Valeurs au 5e mois (ALAT3) de traitement non significativement différentes de celles obtenues au 2e (ALAT2) mois de traitement ($ns: P>0,05$). ALAT : aspartate aminotransferase; Activité de ALAT en UI/L ;

* = $P<0,05$; ns= Non significative

Les taux d'ASAT sont de $18,6 \pm 19,52$ UI/L (extrêmes : 2-103), $28,49 \pm 21,04$ UI/L (extrêmes : 1- 37 UI/L) et $14,56 \pm 11,68$ UI/L (extrêmes : 1-49 UI/L) aux temps T1, T2 et T3 ($p< 0,0001$).

Le profil d'évolution de ASAT présentait un pic au 2e mois avant de retomber au 5e mois de traitement. La variation des taux de ASAT était significative entre T1 et T2 ($p<0,01$), et entre T1 et T3 ($p<0,001$) avec un taux moyen de ASAT à T3 plus bas qu'au moment du diagnostic (figure 46). De plus, les concentrations moyennes de ASAT sont en deça des valeurs seuil (Homme / Femme : 38 / 32 UI/L) quelque soit le moment.

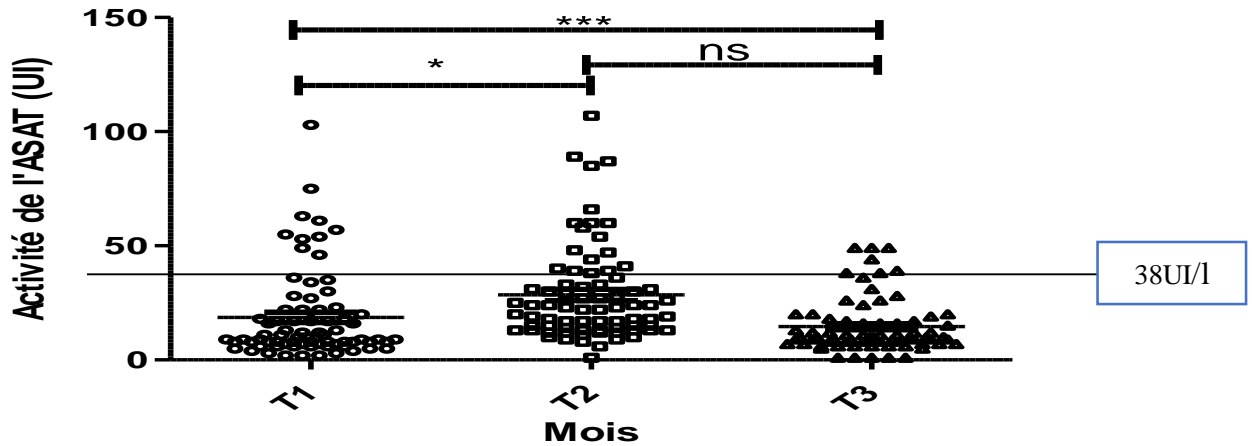


Figure 46 : Evolution de ASAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

Les valeurs représentent les moyennes±écart-type de ASAT. Valeurs au 2e mois (T2) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (*: $P < 0,05$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement significativement différentes de celles obtenues en pré-traitement (T1) (***: $P < 0,0001$). Valeurs au 5e mois (T3) de traitement non significativement différentes de celles obtenues au 2e (T2) mois de traitement (ns: $P > 0,05$).

ASAT : aspartate aminotransferase; Activité de ALAT en UI/L

* = $P < 0,05$; *** = $P < 0,0001$; ns= Non significative

III. 4.2. BIOMARQUEURS HEPATIQUES EN FONCTION DU STATUT VIH AU COURS DU TEMPS

Les transaminases ont été évaluées selon le statut VIH des participants. Chez les participants vivant avec le VIH, les taux d'ALAT sont de $6,91 \pm 1,63$ UI/L, $6,27 \pm 0,88$ UI/L et de $12,67 \pm 6,30$ UI/L aux temps T1, T2 et T3 respectivement. Elles sont de $6,69 \pm 1,23$ UI/L, $7,98 \pm 1,11$ UI/L et de $13,07 \pm 2,37$ UI/L aux temps T1, T2 et T3 respectivement chez les participants indemnes de VIH (à T1, $P=0,46$; à T2, $p=0,34$; à T3, $p=0,53$) (figure 47).

Les concentrations moyennes de ALAT étaient croissantes au cours du temps chez les participants coinfectedés avec le VIH ou non. Toutefois, Le statut VIH n'influençait pas les valeurs quelque soit le moment de l'analyse.

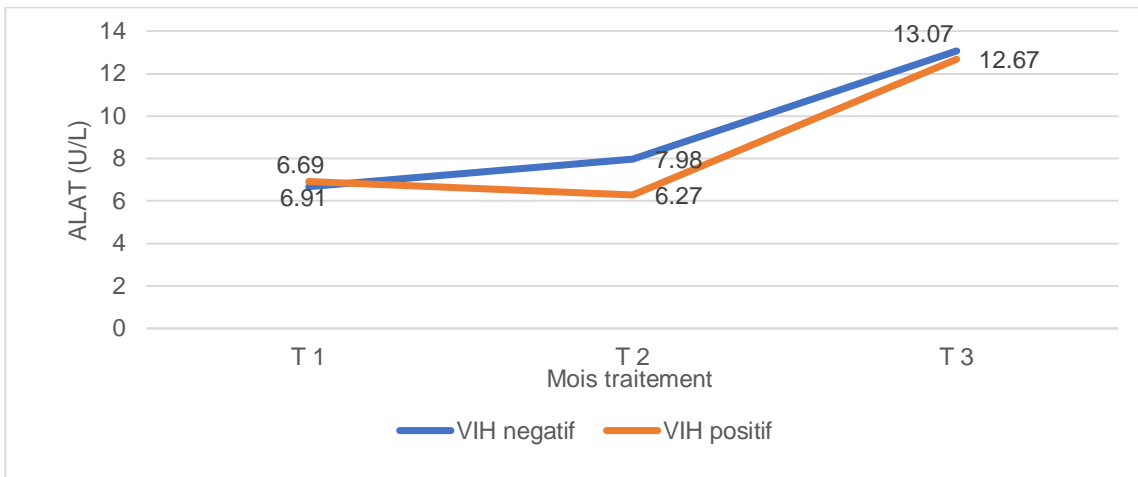


Figure 47 : Evolution de ALAT selon le statut VIH

Les valeurs représentent les moyennes des taux de ALAT chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,46$) au 2^e (T2 : $p=0,34$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,53$) mois de traitement.

VIH : virus d'immunodéficience humaine ; ALAT : Alanine aminotransférase

Chez les participants vivant avec le VIH, les taux d'ASAT sont de $26,25 \pm 8,93$ UI/L, $35,33 \pm 6,71$ UI/L et de $12,42 \pm 2,26$ UI/L aux temps T1, T2 et T3 respectivement. Elles sont de $16,60 \pm 2,20$ UI/L, $28,31 \pm 2,87$ UI/L et de $15,16 \pm 1,74$ UI/L aux temps T1, T2 et T3 respectivement chez les participants indemnes de VIH (à T1, $P=0,328$; à T2, $p=0,456$; à T3, $p=0,641$) (Figure 48)

Les profils d'évolution de ASAT des participants coinfectés avec le VIH ou non présentaient un pic au 2^e mois avant de retomber au 5^e mois. Le statut VIH n'influçait pas son profil. La chute du taux moyen de ASAT chez les personnes vivant avec le VIH était plus marquée.

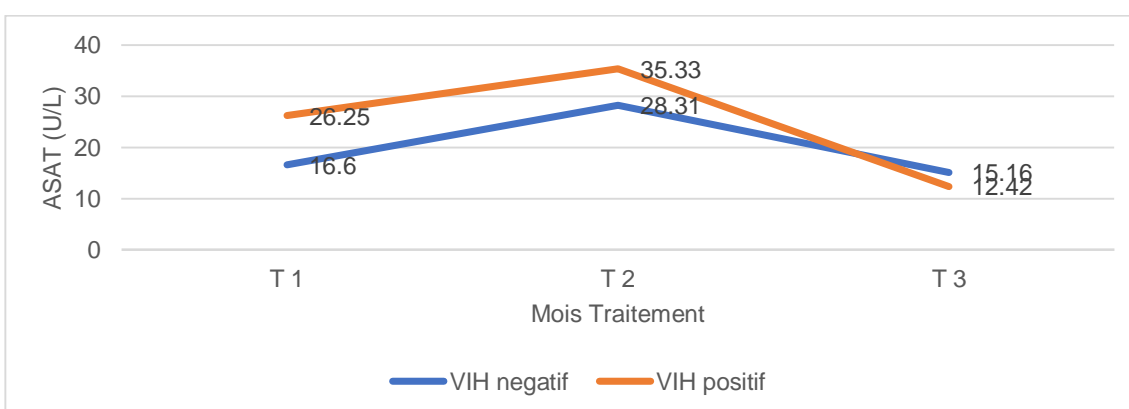


Figure 48 : Evolution de ASAT selon le statut VIH

Les valeurs représentent les moyennes des taux de ASAT chez les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. ASAT : aspartate aminotransférase. Valeurs non significativement différentes entre les participants séropositifs et séronégatifs au VIH en pré-traitement (T1 : $p=0,328$) au 2^e (T2 : $p=0,456$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,641$) mois de traitement.

ASAT : Aspartate aminotransférase ; VIH : virus d'immunodéficience humaine

III.4.3. BIOMARQUEURS HEPATIQUES EN FONCTION DE LA FORME DE TUBERCULOSE AU COURS DU TEMPS

Le profil des transaminases a été également évalué en tenant compte de la forme de tuberculose. Dans les formes pulmonaires de la tuberculose, les taux d'ALAT sont de $6,83 \pm 1,07$ UI, $7,76 \pm 0,96$ UI et de $13,32 \pm 2,29$ UI aux temps T1, T2 et T3 respectivement. Elles sont de $7,10 \pm 2,49$ UI, $7,80 \pm 1,67$ UI et de $5,60 \pm 1,00$ UI aux temps T1, T2 et T3 respectivement dans les formes extrapulmonaires de tuberculose (à T1, $p=0,64$; à T2, $p=0,50$; à T3, $p=0,44$) (Figure 49).

Quel que soit le moment de la collecte du matériel biologique et tenant compte de la forme de tuberculose, les transaminases ne montrent pas de différence statistiquement significative.

La variation de ALAT est croissante dans la forme pulmonaire alors qu'elle reste plus ou moins constante dans la forme extrapulmonaire.

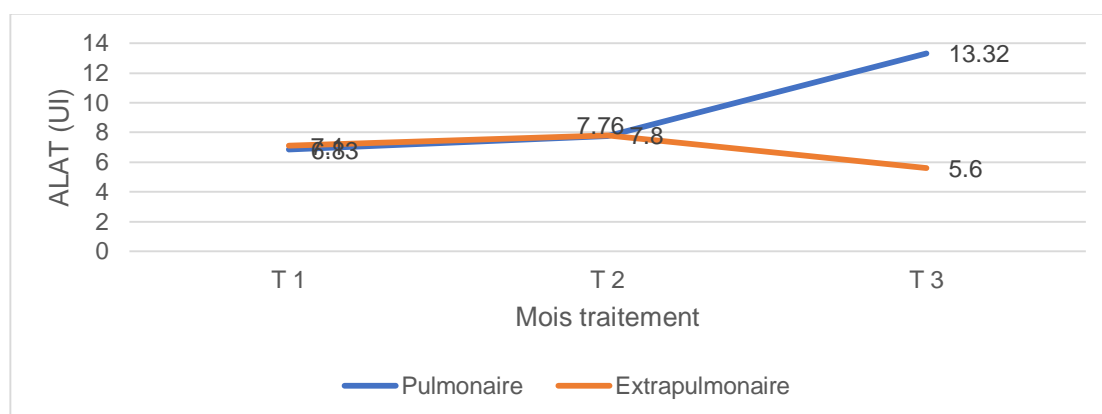


Figure 49 : Profil de ALAT selon la forme de la tuberculose au cours du temps

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations de ALAT chez les participants avec tuberculose atteinte pulmonaire et extrapulmonaire en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants tabagiques et non tabagiques en pré-traitement (T1 : $p=0,64$) au 2^e (T2 : $p=0,50$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,44$) mois de traitement.

ALAT : Alanine aminotransférase

Dans les formes pulmonaires de la tuberculose, les taux d'ASAT sont de $18,51 \pm 2,49$ UI, $28,85 \pm 2,56$ UI et de $14,74 \pm 1,52$ UI aux temps T1, T2 et T3 respectivement. Elles sont de $19,2 \pm 5,17$ UI, $26,20 \pm 7,70$ UI et de $13,40 \pm 1,99$ UI aux temps T1, T2 et T3 respectivement dans les formes extrapulmonaires de tuberculose (à T1, $p=0,48$; à T2, $p=0,31$; à T3, $p=0,63$).

Les courbes d'évolution de ASAT sont superposables avec une élévation du taux observée au 2^e mois et une chute au 5^e mois. Quel que soit le moment de la collecte du matériel biologique et tenant compte de la forme de tuberculose, les transaminases ne montrent pas de différence statistiquement significative (Figure 50).

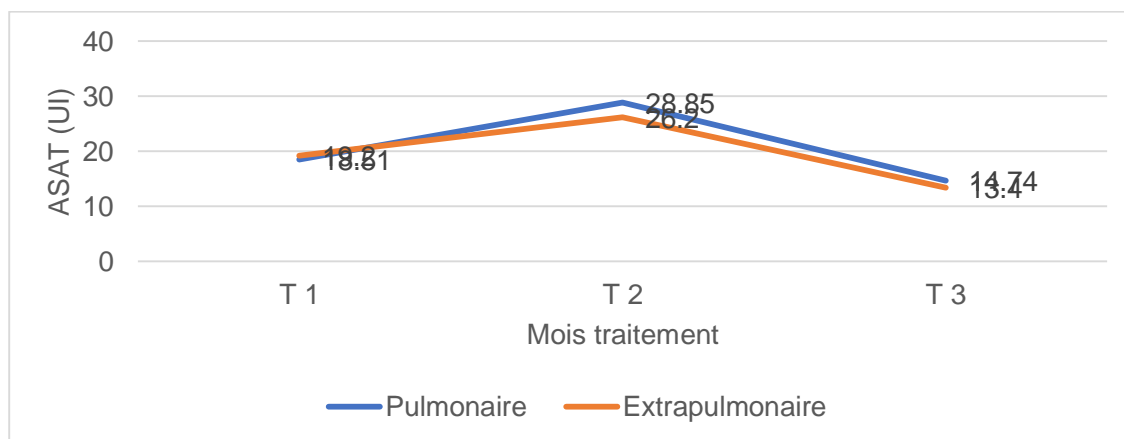


Figure 50 : Profil de ASAT selon la forme de la tuberculose au cours du temps

Les valeurs représentent les moyennes des concentrations de ASAT chez les participants avec tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire en pré-traitement (T1), au 2^e (T2) et au 5^e (T3) mois de traitement. Valeurs non significativement différentes entre les participants avec tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire en pré-traitement (T1 : $p=0,48$) au 2^e (T2 : $p=0,31$) mois de traitement et au 5^e (T3 : $p=0,63$) mois de traitement.
ASAT : aspartate aminotransférase

CHAPITRE V

DISCUSSION

CHAPITRE IV: DISCUSSION

D'après les données sur le Cameroun, la tuberculose est une pathologie atteignant majoritairement l'adulte jeune de sexe masculin (OMS, 2018). En effet, la tranche d'âge la plus affectée par la tuberculose est celle de 25-34 ans. De plus, la prédominance masculine est observée quelque soit le tranche d'âge. Ainsi la présente étude est en accord avec les données mondiales rapportant un sex-ratio de 2 hommes pour 1 femme. La prédominance masculine s'explique par une exposition des hommes à certains facteurs de risque tels que le tabagisme et l'alcoolisme (Silva et al., 2018).

D'après les études épidémiologiques, le tabagisme est associé à la tuberculose et à la mortalité due à cette infection (Wen et al., 2010 ; Silva et al., 2018). Le rôle du tabac dans la tuberculose s'explique par la dysfonction ciliaire, la diminution de la réponse immunitaire et le dysfonctionnement des macrophages. (Bates et al., 2007 ; Lin et al., 2007 ; Silva et al., 2018 ;).

La production de TNF alpha, cytokine majeure produite par les macrophages, est diminuée en cas d'exposition au tabac, ce qui contribue à la diminution de la stimulation des macrophages et des cellules dendritiques et favorise le développement de la tuberculose (North et al., 2004 ; Cosio et al., 2009). L'IL-12 est produite par les macrophages et induit la production de IFN par les lymphocytes Natural Killer. En cas de tabagisme, la diminution de sécrétion de IL-12 et TNF alpha diminue la formation des granulomes (North et al., 2004 ; Cosio et al., 2009).

Dans la présente étude, les personnes co-infectées avec le VIH représentent 12% des cas. En 2017, les personnes vivant avec le VIH représentaient 9% (dont 72% en Afrique Subsaharienne), cette proportion étant de 31% au Cameroun. La fréquence retrouvée dans notre série peut s'expliquer par l'effet de la sensibilisation sur le SIDA dont bénéficie les personnes vivant dans les zones urbaines.

Dans la présente étude, la tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquemment retrouvée (85,3%). Selon les données de l'OMS (2018), la tuberculose pulmonaire est retrouvée dans 83% des cas au Cameroun. Selon certaines sources, les prévalences locales sont supérieures à 80 % (Noubom et al., 2013 : Prévalence tuberculose pulmonaire = 96,2%, n=2556 ; Djouma et al., 2015: prévalence tuberculose pulmonaire= 95,4%, n=4201) (Noubom et al., 2013 ; Djouma et al., 2015). La prédominance de la forme pulmonaire peut se justifier par son mode principal de contamination qui se fait par la voie pulmonaire. Des premières caractérisations génotypiques, le profil génétique de *M. tuberculosis* de type LAM10-CAM de la lignée 2 a été décrit comme étant le plus fréquent au Cameroun (Ngo Niobe-Eyangoh et al., 2004 ; Assam Assam et al., 2013 ; Sidze et al., 2014 ; Titandji et al., 2016). Les données récentes issues de l'utilisation des techniques d'identification

moléculaire confirment que la lignée *Cameroon family* de *M. tuberculosis* est prédominante au Cameroun (**Koro Koro et al., 2016**). En effet, la relation entre les lignées modernes du complexe *M. tuberculosis* et leur grande capacité de transmission et/ou de progression de la tuberculose avec leur effet sur la relation hôte-pathogène ont été décrites dans la littérature (**Hershberg et al., 2008 ; Portevin et al., 2011 ; Zumla et al., 2017**).

Les signes cliniques sont dominés par la toux et l'amaigrissement. Cela s'explique par la prédominance de la forme pulmonaire dans la présente série.

Le traitement antituberculeux est reconnu pour son action bactéricide. Dans la présente série, la diminution de la charge bacillaire a été observée chez les participants atteints de tuberculose pulmonaire entre le moment du diagnostic (70,6%) et le 5^e mois (6,6%) de traitement. Ce qui se justifie par la grande sensibilité des pathogènes présents chez les participants de cette étude. L'OMS (2018) au Cameroun, a reporté un taux de succès thérapeutique des nouveaux cas et des rechutes était de 84%. Dans une étude réalisée par Assam et al. (2011) portant sur 154 participants tuberculeux dont 87,66% de premiers cas et 12,33% d'anciens cas, la culture était positive au Complexe *M. tuberculosis* chez 96,75% des participants. De plus, la sensibilité aux antibiotiques a été retrouvée chez 89,26% des primo-infectés et le taux de résistance à au moins une drogue retrouvée chez 10,73% des cas (**Assam Assam et al., 2011**). A 5^e mois, le taux positif de résultats de la microscopie qui a été retrouvée chez moins de 10% des participants atteints de tuberculose pulmonaire peut s'expliquer par la résistance aux antituberculeux ou la non-compliance thérapeutique.

De nombreux biomarqueurs de l'immunité pouvant prédire la réponse au traitement antituberculeux ont été explorés (**Rockwood et al., 2016**). L'évaluation de l'efficacité du traitement antituberculeux est essentiellement basée sur l'analyse des crachats. Toutefois, la microscopie présente des limites dans certains groupes de patients tuberculeux tels que les patients co-infectés avec le VIH, les formes extrapulmonaires de la tuberculose ainsi que chez les enfants tuberculeux. D'où l'intérêt de la poursuite de la recherche sur les biomarqueurs inflammatoires d'autant plus que l'origine anthropologique peut être à l'origine d'une hétérogénéité dans la réponse immunitaire (**Coussens et al., 2013**). Toutefois, il a été également reporté que la variabilité génétique du complexe *M. tuberculosis* influence la transmission, la pathogénèse et la réponse immunitaire et intervient dans la relation hôte-pathogène (**Lopez et al., 2003 ; De jong et al., 2008 ; Portevin et al., 2011 ; Romero et al., 2012 ; Zumla et al., 2017**). L'exposition aux lignées modernes sont à l'origine d'une progression plus rapide de la maladie tuberculeuse qui s'expliquerait par une réponse immunitaire faible, facteur de virulence (**De jong et al., 2008 ; Portevin et al., 2011 ; Zumla et al., 2017**). La famille *Beijing* de la lignée

moderne 2 est reconnue par son extrême virulence (**Lopez, et al., 2003 ; De jong et al., 2008 ; Rakotosamimanana et al., 2010**). Une étude récente à Madagascar a montré que l'infection par une lignée ancienne induisait une réponse immunitaire significativement plus élevée, mesurée par la production d'interféron-gamma par les cellules T du sang périphérique (**Rakotosamimanana et al., 2010**). Dans une étude dont l'objectif était de déterminer la relation entre la diversité génétique du complexe *M. tuberculosis* et la réponse inflammatoire, la mesure des cytokines produites par des macrophages infectés dérivés de monocytes du sang périphérique a révélé une grande variation dans la réponse aux différentes souches (**Portevin et al., 2011**). La production des cytokines et des chimiokines produites par les macrophages chez les lignées modernes était significativement plus faible. De plus, cette faible production était associée à une latence dans la réponse adaptative.

La CRP est produite par le foie suite à un processus inflammatoire (**Black et al., 2004**). Elle est produite en réponse à l'Interleukine 6, l'interleukine 1 beta et le TNF alpha. Elle a une demi-vie courte (19 heures) et est un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation dans la tuberculose (**Brown et al., 2016 ; Rockwood et al., 2017**). Dans la présente étude, le nombre de participants ayant une CRP élevée diminuait entre T1 et T3. De plus, leurs taux de CRP diminuaient de manière significative entre T1 et T2 ($p < 0,05$) et entre T1 et T3 ($p < 0,001$), cela se justifiant par l'effet du traitement antituberculeux. Nos travaux sont superposables à ceux reportés par Mendy (diminution significative de la CRP en 2 mois ; $p < 0,0001$) et Wilson (diminution significative de la CRP à 2 semaines ; $p < 0,0001$) (**Mendy et al., 2016 ; Wilson et al., 2018**).

Le profil d'évolution des taux moyens de CRP chez les patients co-infectés au VIH est supérieure à celui des non co-infectés au VIH bien que la différence ne soit pas significative tout au long des 5 mois de traitement antituberculeux. L'élévation de la CRP chez les patients co-infectés avec le VIH se justifie par le processus inflammatoire aditionnel dû à cette comorbidité. Nos résultats sont également différents de ceux reportés par Brown (2016) concernant les participants coinfectés au VIH. A l'issue d'une étude de cohorte portant sur 3222 participants, Brown et al. (2016) ont reporté que les valeurs de CRP étaient influencées par le statut VIH (CRP plus élevée chez les patients co-infectés au VIH ; $p < 0,001$). Dans notre série, les valeurs de CRP présentées sur la courbe d'évolution des participants ayant une forme pulmonaire sont supérieures à celles retrouvées chez les participants ayant une forme extrapulmonaire, bien que la différence ne soit pas significative quelque soit le moment de collecte au cours du temps (T1, T2, T3). Toutefois, Brown et al. avaient observé que les taux de CRP étaient liées à la forme de la tuberculose (CRP plus élevée dans les formes pulmonaires en comparaison aux formes extrapulmonaires ; $p < 0,001$). De plus, ces auteurs ont également reporté l'association de la CRP aux origines ethniques (**Brown et al., 2016**). L'élévation de la CRP à T2 était retrouvée chez les patients

ayant une forme mixte de tuberculose, avant la décroissance à T3. Cela peut s'expliquer par une réponse thérapeutique tardive ou une mauvaise compliance thérapeutique.

Nous pouvons noter que bien que les différences ne soient pas significatives, les courbes d'évolution de la CRP sont influencées par le statut VIH et la forme de tuberculose.

Il a été également décrit une association entre la CRP et le profil génétique de *M. tuberculosis* (**Brown et al., 2016**) avec une production plus faible de cette protéine observée chez les patients infectés par les lignées *East African Indian* ((EAI). Toutefois, la diminution de CRP est significative indépendamment du profil génétique de *M. tuberculosis* au cours du traitement antituberculeux (**Mendy et al., 2016**). Ce biomarqueur présente une utilité même dans un contexte où le profil génétique de *M. tuberculosis* n'est pas recherché comme dans la présente étude.

De cette étude, nous pouvons affirmer que la CRP est un biomarqueur fiable de la réponse thérapeutique indépendamment du profil génétique du complexe de *M. tuberculosis*. De plus, elle tend à être influencée par certaines paramètres de l'hôte, que sont le statut VIH et la forme de tuberculose.

Dans la présente étude, le taux de néoptérine reste stable entre T1 et T3. La néoptérine est une protéine produite par les macrophages suite à la stimulation par l'IFN γ en cas d'infection à *M. tuberculosis* (**Doherty et al., 2009**). Les résultats retrouvés dans la littérature concernant sa production en cas de tuberculose sont contradictoires. Dans une étude de cohorte conduite sur 6 mois en Gambie, Mendy et al. ont reporté que les taux de néoptérine étaient stables à 2 mois puis diminuaient de manière significative à 6 mois indépendamment du profil génétique du complexe de *M. tuberculosis* ($p < 0,0001$) (**Mendy et al., 2016**). Dans une étude de cohorte portant sur 195 participants TB+/VIH+, 170 TB+/VIH- et 31 contrôles, il a été reporté que la néoptérine était plus élevée chez les personnes co-infectées avec le VIH ($p < 0,001$) (**Skogmar et al., 2015**). Par contre, d'autres travaux n'établissaient pas de relation entre la production de la néoptérine et la réponse thérapeutique aux antituberculeux (**Sigal et al., 2017**). Les valeurs moyennes de néoptérine chez les participants co-infectés avec le VIH forment des courbes d'évolution supérieures par rapport aux participants VIH négatif. Cela se justifie par le caractère pro-inflammatoire de l'infection VIH.

Dans la présente étude, la néoptérine n'apparaît pas comme un marqueur fiable. Par contre, les courbes d'évolution de la néoptérine ont tendance à être influencées par le statut VIH et la forme de tuberculose. De plus, comme pour la CRP, nous notons que l'évolution de la néoptérine dans la forme extrapulmonaire est atypique à cause des valeurs plus élevées observées durant les 2 premiers mois. Cela peut se justifier par le fait que ces participants répondent plus lentement ou sont non adhérents au traitement.

Concernant IL-10, sa valeur moyenne diminuait de manière significative à T2 ($p < 0,0001$) avant de croître de manière significative en fin de traitement ($p < 0,0001$). L'interleukine 10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T. Son action vise à contrebalancer le processus inflammatoire en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires (Cavalcanti et al., 2012). Dans une étude portant sur l'analyse par Multiplex du profil de 30 biomarqueurs angiogéniques, et inflammatoires, il a été reporté que l'IL-10 augmentait significativement à l'initiation du traitement, soit à la première semaine ($p < 0,05$) avant de décroître pendant les 13 semaines suivantes, pour remonter jusqu'à la fin du traitement (Djoba-Siawaya et al., 2009). Les cytokines sont des molécules qui médient principalement la communication intercellulaire dans le système immunitaire. Elles sont produites par différents types de cellules. L'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 sont des cytokines anti-inflammatoires. En début de traitement, la chute importante de IL-10 s'explique par le processus inflammatoire qui vise à l'éradication du pathogène. S'en suit une augmentation de son taux vers la fin du traitement. Cette augmentation est la réaction de l'hôte qui vise à neutraliser les dommages tissulaires liés à l'inflammation. Toutefois, la persistance de IL-10 peut également signifier la persistance du pathogène dans l'organisme (Cavalcanti et al., 2012). Quel que soit les paramètres explorés (statut VIH et formes de tuberculose), les courbes d'évolution de l'IL-10 étaient superposables. De la présente étude, nous pouvons noter que l'IL-10 apparaît comme un biomarqueur crédible de la réponse thérapeutique. Toutefois, son profil d'évolution n'est pas spécifique du statut VIH ni de la forme de tuberculose.

Dans la littérature, la relation entre la production d'ERO par les polynucléaires et le profil génétique de *M. Tuberculosis* a été reportée (Romero et al., 2012). Dans une étude portant sur la capacité des neutrophiles polynucléaires d'évoluer vers l'apoptose en cas de présence de différents génotypes de *M. tuberculosis* (LAM et Haarlem), les résultats ont montré que les souches LAM induisent fortement l'apoptose des polynucléaires, caractérisée par l'induction d'espèces réactives d'oxygène et l'activation de p38 (Romero et al., 2012). De nombreuses études ont également été menées sur le stress oxydatif chez des patients tuberculeux (Kavitha et al., 2016 ; Shastri et al., 2018; Yew et al., 2018) ainsi que sur les marqueurs non enzymatiques dans ces populations (Moses et al., 2008; Taha et al., 2010; Dalvi et al., 2013; Gebrehiwot et al., 2015; Oh et al., 2017). De plus, des travaux portant sur les enzymes antioxydantes dans une population de tuberculeux sont retrouvés

(**Golubovic et al., 2010 ; Gil-del-Valle et al., 2017**), bien qu'elles sont rares dans notre environnement.

Dans la présente étude, l'activité initiale des enzymes antioxydantes n'est pas influencée par la durée d'évolution des signes, ni par la forme de tuberculose. De plus, la présence ou non d'une charge bacillaire ne semble pas modifier leurs activités. En phase initiale, l'activité antioxydante de la catalase et de SOD ne différait pas entre les participants ayant un IMC supérieur et inférieur à 21. Nos résultats sont contraires à ceux obtenus en Ethiopie qui avaient trouvé un faible taux d'antioxydants chez les participants porteurs d'une malnutrition chronique (**Gebrehiwot et al., 2015**). Cela peut s'expliquer par le fait que ce cas, il s'agissait d'antioxydants non enzymatiques qui pourraient avoir un profil d'évolution différent. Une faible capacité antioxydante en prétraitement peut être associée à un mauvais état nutritionnel (**Reddy, 2004 ; Kondaveeti et Annam, 2012**). Ce dernier qui s'associe à une déficience en micronutriments, diminue la protection cellulaire et entraînerait des dommages cellulaires et tissulaires [**Squali et al., 1999**], conduisant à un cercle vicieux entre le stress oxydatif et la malnutrition. Ceci n'est pas le cas chez nos patients qui présentaient pour la plupart un état nutritionnel satisfaisant.

La présente étude montre que l'activité de SOD en prétraitement (T1) est statistiquement basse en comparaison à celle obtenue au bout de 5 mois de traitement (T3). Cette faible activité en T1 s'expliquerait par la production accrue de l'anion superoxyde, conséquence de l'infection, qui a entraîné son épuisement avec une compensation de la catalase qui contribue à la dégradation du peroxyde d'hydrogène produite suite à l'action de la SOD. Ces résultats sont superposables à ceux de **Reddy et al. (2004)**. Bien qu'à la fin de la phase initiale de traitement l'activité de SOD croît, cette augmentation n'est pas significative. Ceci peut s'expliquer par l'état inflammatoire qui est à l'origine d'un stress oxydant majoré par la phase intensive de la thérapie antituberculeuse (quadrithérapie) avec comme conséquence l'accroissement de l'activité antioxydante qui continue jusque 5 mois de traitement. Au cours du traitement, l'activité de SOD serait en rapport avec la destruction de la mycobactérie par la chimiothérapie (**Johnkennedy et al., 2011**).

Les résultats des présents travaux ont aussi montré que l'activité de la catalase était élevée au moment du diagnostic de la tuberculose, en comparaison à l'activité obtenue au cours de traitement (T2, T3). Son profil d'évolution est différent de celui observé par certains auteurs qui décrivent plutôt une augmentation progressive de l'activité de la catalase au cours des deux premiers mois d'antibiothérapie antituberculeuse (**Sigal et al., 2017**). L'importance de son activité avant l'initiation du traitement traduirait le fait que les malades possèdent encore une bonne réserve de catalase pour se défendre contre les ERO produites par l'hôte en présence du pathogène. Toutefois, une baisse de l'activité est

notée durant la période de la phase intensive de traitement et pourrait être la manifestation de l'épuisement secondaire au SO induit par le traitement antituberculeux (**Mokondjimobe et al., 2012**). De plus, le SO produit par l'hôte intervient dans la modulation de l'efficacité du traitement antituberculeux. Les molécules antituberculeuses, en particulier l'Isoniazide, sont des prodrogues dont l'activation se fait à l'intérieur de l'hôte. L'activation des molécules antituberculeuses est la résultante de l'action de KatG de MT qui est surexprimée en présence d'un SO important présent dans le milieu et permet de le rendre actif contre le pathogène (**Shastri, 2018**). Ainsi, la présence des oxydants est un élément déterminant pour l'efficacité du traitement antituberculeux.

Au bout de 5 mois de traitement, l'activité de la SOD et de la catalase est significativement élevée. A ce stade, cette élévation ne s'explique plus par le processus inflammatoire, ni par le traitement. Toutefois, cela peut se justifier par une récupération des mécanismes antioxydants de l'hôte en phase de guérison et par la diminution du traitement antituberculeux (bithérapie par rifampicine-isoniazide). Dans une étude de cohorte de patients tuberculeux (n=40) et de patients sains (n=40) d'une durée de 3 semaines, Golubovic et al. (2010) ont reporté une activité de SOD stable alors que l'activité de la catalase augmentait de manière significative ($p < 0,05$). Concernant la SOD, nos résultats sont superposables à ceux obtenus par Gobuvich et collaborateurs car l'activité ne variait pas de manière significative. Par contre, contrairement à l'observation de ces auteurs, l'activité de la catalase baisse de façon significative pendant les 2 premiers mois de traitement (**Golubovic et al., 2010**).

L'évolution de l'activité de la catalase ainsi que celle de SOD était superposable quelque soit le statut VIH des participants tout au long du traitement. Or, la co-infection VIH-TB a été incriminée comme un facteur contribuant à la diminution de l'activité antioxydante (**Awodele et al., 2011**). Dans une autre étude, il ressortait que l'activité antioxydante de SOD augmentait de façon significative dans la cohorte des participants co-infectés VIH-TB, ce qui n'était pas observé chez les participants tuberculeux. Par contre, l'activité de la catalase diminuait de façon significative chez les participants tuberculeux sous traitement (**Rajopadhye et al., 2017**).

Il est reporté que le statut de co-infection majore le SO à cause de l'inflammation chronique, le traitement antirétroviral, mais également de la malnutrition souvent présente (**Gil-del Valle, 2017**). Ces mêmes auteurs ont reporté que l'activité des enzymes antioxydantes Catalase et SOD est plus importante chez les tuberculeux co-infectés avec le VIH ($p < 0,05$). Nous relevons que nos résultats sont contraires à ceux obtenus par Rajopadhye et peuvent s'expliquer par le statut nutritionnel des patients vivant avec le VIH (**Rajopadhye et al., 2017**).

De la présente étude, nous pouvons noter que la catalase apparait comme un biomarqueur précoce en réponse au traitement antituberculeux en comparaison à la SOD, qui est tardivement influencée par la

thérapie. Toutefois, leurs activités sont peu influencées par le statut VIH et la forme de la tuberculose de l'hôte.

La toxicité hépatique due aux antituberculeux doit être recherchée dès la mise en route du traitement surtout en présence de certaines comorbidités (**Singanayagam et al., 2012**). L'atteinte hépatique peut être hépatocellulaire, cholestatique ou mixte suite à un mécanisme de toxicité directe ou idiosyncrasique.

L'augmentation de ASAT est significative au 2^e mois contrairement à celle de ALAT. Toutefois, l'élévation des transaminases ne remplissait pas les critères d'une hépatotoxicité (**LiverTox, 2017**). Les travaux retrouvés dans la littérature font montre d'une hépatotoxicité potentiellement mortelle survenant précocement. L'hépatotoxicité induite par les antituberculeux intervient dans 2 -28% des cas (**Tolsman et al., 2008 ; Singanayagam et al., 2012**). Dans une série portant sur 261 participants tuberculeux, il a été retrouvé 16,1% d'hépatotoxicité dont 60% des cas survenant durant les 2 premiers mois. Une fréquence de 6,9% d'atteintes hépatiques médicamenteuses ont été reportées dont 53 % apparaissaient endéans les 2 premières semaines et 87,6% avant la fin du 2^e mois de traitement. L'hépatotoxicité a été incriminée comme la cause du décès de 5 (4,8%) participants (**Abbara et al., 2017**). Un contrôle précoce de la fonction hépatique à 2 semaines permet de dépister les participants susceptibles de développer une hépatotoxicité surtout s'ils présentent des facteurs de risque (**Singanayagam et al., 2012**).

Les profils des transaminases étaient superposables que que soit le statut VIH. Toutefois, certains facteurs ont été incriminés dans l'apparition d'une hépatotoxicité. Les facteurs de risque associés à cette complication potentiellement mortelle comprennent la co-infection par le VIH, l'hépatite B ou C, une maladie hépatique chronique préexistante, une consommation élevée d'alcool, la malnutrition, l'âge avancé, le sexe féminin et les acétylateurs lents (**Fernandez-Villar et al., 2004 ; Wang et al., 2016; Teschke et al., 2016; Abbara et al., 2017**). L'hépatotoxicité peut être majorée chez les personnes vivant avec le VIH. Dans une étude portant sur 173 patients tuberculeux et coinfectés avec le VIH, une hépatotoxicité était reportée dans 30,6% des cas. Les facteurs de risque identifiés étaient la dénutrition, la prise de fluconazole et le statut d'acétyleur lent. (**Araújo-Mariz et al., 2016**)

Concernant la forme de tuberculose, les valeurs de ALAT restent plus ou moins constantes entre la période de prétraitement et le 5^e mois chez les participants qui développent une tuberculose extrapulmonaire en comparaison aux patients atteints de tuberculose pulmonaire chez qui on note une élévation de l'enzyme sur la même période. Les taux de transaminases dans les formes extrapulmonaires se justifient plus par une mauvaise observance qu'une réponse tardive au traitement.

De la présente étude, il ressort que les transaminases sont modulées en réponse aux antituberculeux. De plus, ils peuvent s'avérer être des potentiels biomarqueurs de l'adhérence au traitement antituberculeux.

CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

1-CONCLUSION

Dans la présente étude dont l'objectif était d'évaluer des biomarqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif et hépatiques au cours du traitement antituberculeux de première ligne, il ressort que :

- Sur les 75 participants retenus pour l'étude, la prédominance était masculine (2/3) et la tranche d'âge la plus représentée constituée des 25-34 ans (36%). La forme pulmonaire de la tuberculose était la plus retrouvée (85,3%), suivie par la forme extra pulmonaire (12%). Au total, 12 participants étaient coinfectés avec le VIH. Les signes cliniques les plus fréquents étaient la toux, l'amaigrissement et l'asthénie. Le test TB-LAMP était positif chez $\frac{3}{4}$ de patients atteints de tuberculose pulmonaire. La charge bacillaire des participants a diminué de 70 à 6 % dans la présente série. L'indice de masse corporelle a augmenté entre T1 et T3 ($p=,0008$).
- La CRP peut servir de biomarqueur de la réponse thérapeutique. L'IL-10 se présente également comme un biomarqueur crédible de la réponse thérapeutique. Toutefois, ces deux biomarqueurs sont aspécifiques tenant compte du statut VIH et de la forme de tuberculose. Par ailleurs la néoptérine ne semble pas être modulée par le traitement antituberculeux de première ligne ;
- L'activité de la catalase est précocément modulée suite au traitement antituberculeux, contrairement à celle de SOD qui l'est tardivement. Toutefois, elles semblent peu spécifiques car elles sont peu influencées par le statut VIH et la forme de la tuberculose de l'hôte ;
- Les transaminases sont des marqueurs de la réponse thérapeutique, ASAT des le temps précoce (2 mois) et ALAT en temps tardif. De plus, elles peuvent contribuer au suivi de l'adhérence au traitement antituberculeux.

2-PERSPECTIVES

Au regard des résultats, nos perspectives sont les suivantes :

- Que de travaux portant les lignées de *M. tuberculosis* et le profil des biomarqueurs de la réponse immunitaire et du stress oxydatif soit entreprise ;
- Que l'apport de l'évaluation de la CRP et de l'IL-10 dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique aux antituberculeux soit exploré sur un échantillon de plus grande taille et pendant une plus longue période afin de rechercher leur capacité de prédiction et de différenciation selon les différents profils et/ou comorbidités des patients ;
- Que l'effet du traitement antituberculeux de 1^{ère} ligne sur le profil des biomarqueurs du stress oxydatif et des antioxydants non enzymatiques soit exploré ultérieurement ;
- Que des travaux soient menées sur la recherche des polymorphismes génétiques (NAT-2 et CYP 2^F1) et leur relation avec l'apparition d'une éventuelle hépatotoxicité au cours du traitement antituberculeux de première ligne

BIBLIOGRAPHIE

- Abadia, E., Zhang, J., dos Vultos, T., Ritacco, V., Kremer, K., Aktas, E., Sola, C.(2010). Resolving lineage assignation on Mycobacterium tuberculosis clinical isolates classified by spoligotyping with a new high-throughput 3R SNPs based method. *Infection, Genetics and Evolution*, 10 (7), 1066-1074.
- Almeida Da Silva, P. E., Palomino, J. C.(2011). Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(7), 1417-1430.
- Araújo-Mariz C, Lopes EP, Acioli-Santos B, Maruza M, Montarroyos UR, Ximenes RA, Lacerda HR, Miranda-Filho Dde B, Albuquerque Mde F.(2016).Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS One*, 22;11(6):e0157725. doi: 10.1371/journal.pone.0157725. eCollection 2016.
- Abbara, A., Chitty, S., Roe, J. K., Ghani, R., Collin, S. M., Ritchie, A. (2017). Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 231.
- Elmaged, Z. Y. A., Naura, A. S., Errami, Y., Zerfaoui, M.(2012). The poly (ADP-ribose) polymerases (PARPs): new roles in intracellular transport. *Cellular Signalling*, 24(1), 1-8.
- Agal, S., Baijal, R., Pramanik, S., Patel, N., Gupte, P., Kamani, P., Amarapurkar, D.(2005). Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(11), 1745-1752.
- Agbor, A. A., Bigna, J. J., Billong, S. C., Tejiokem, M. C., Ekali, G. L., Plottel, C. S. (2014). Factors associated with death during tuberculosis treatment of patients co-infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-year hospital-based retrospective cohort study (2006-2013). *PLoS One*, 9(12), e115211. doi:10.1371/journal.pone.0115211
- An, H. R., Wu, X. Q., Wang, Z. Y., Zhang, J. X., Liang, Y. (2012). NAT 2 and CYP 2 E 1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in C hinese patients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(6), 535-543.
- Anand AC, Seth AK, Paul M, Puri P., 2006. Risk Factors of Hepatotoxicity During Anti-tuberculosis Treatment. *MJAFI*, 62: 45–49.
- Andrade B.B., Pavan Kumar N., Mayer-Barber K.D.,2013. Plasma heme oxygenase-1 levels distinguish latent or successfully treated human tuberculosis from active disease. *PLoS One*, 8(5):e62618. doi.org/10.1371/journal.pone.0062618
- Araújo-Mariz, C., Lopes, E. P., Acioli-Santos, B., Maruza, M., Montarroyos, U. R., Ximenes, R. A. D. A., Albuquerque, M. D. F. P. M. D.(2016). Hepatotoxicity during treatment for tuberculosis in people living with HIV/AIDS. *PLoS One*, 11(6), e0157725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157725>

- Assam, J. P. A., Beng, V. P., Cho-Ngwa, F., Toukam, M., Ngoh, A. A. I., Kitavi, M., Skilton, R. A. (2013). Mycobacterium tuberculosis is the causative agent of tuberculosis in the southern ecological zones of Cameroon, as shown by genetic analysis. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 1-12.
- Awodele O., Olayemi S.O., Nwite J.A., Adeyemo T.A. (2012). Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients. *Journal of Infection in Developing Countries*, 6(1):79-85. DOI: 10.3855/jidc.1906.
- Azzurri, A., Sow, O. Y., Amedei, A., Bah, B., Diallo, S., Peri, G. (2005). IFN- γ -inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes and Infection*, 7(1), 1-8.
- Ba, X. Garg, N.J. (2011). Signaling mechanism of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in inflammatory diseases. *The American Journal of Pathology*, 178(3), 946–955.
- Bartmann, K., Iwainsky, H., Kleeberg, H. H., Mison, P., Offe, H. A., Otten, H., Trnka, L. (2013). *Antituberculosis Drugs*. Springer Science & Business Media. pp 1-30
- Bates, M. N., Khalakdina, A., Pai, M., Chang, L., Lessa, F., Smith, K. R. (2007). Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(4), 335-342.
- Billy, C., Perronne, C. (2004). Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC-Maladies Infectieuses*, 1(2), 81-98.
- Björnsson, E. S. (2016). Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 224. doi.org/10.3390/ijms17020224
- Black, S., Kushner, I., Samols, D. (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487-48490.
- Bloom, B. R., Small, P. M. (1998). The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. 677-768.
- Boehme, C. C., Nabeta, P., Hillemann, D., Nicol, M. P., Shenai, S., Krapp, F. (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine*, 363(11), 1005-1015.
- Boehme, C. C., Nicol, M. P., Nabeta, P., Michael, J. S., Gotuzzo, E., Tahirli, R., Huang, L. (2011). Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *The Lancet*, 377(9776), 1495-1505.
- Bonfiglio, G., Furneri, P. M. (2001). Novel streptogramin antibiotics. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 10(2), 185-198.

- Bozzano, F., Marras, F., De Maria, A. (2014). Immunology of tuberculosis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1), p.e2014027. doi:10.4084/MJHID.2014.027
- Breen, R. A., Miller, R. F., Gorsuch, T., Smith, C. J., Schwenk, A., Holmes, W. (2006). Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, 61(9), 791-794.
- Brown, J., Clark, K., Smith, C., Hopwood, J., Lynard, O., Toolan, M. (2016). Variation in C-reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 265.
- Carrière, A., Galinier, A., Fernandez, Y., Carmona, M. C., Pénicaud, L., Casteilla, L. (2006). Les espèces actives de l'oxygène: le yin et le yang de la mitochondrie. *Médecine/Sciences*, 22(1), 47-53.
- Cavalcanti, Y. V. N., Brelaz, M. C. A., Lemoine Neves, J. K. de A., Ferraz JC, Pereira VRA. (2012). Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *Pulmonary. Medicine*, 1-10.
- Chamorro, J. G., Castagnino, J. P., Musella, R. M., Noguerras, M., Aranda, F. M., Frías, A. (2013). Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28(2), 323-328.
- Chatterjee, S., Nutman, T.B. (2015). Helminth-induced immune regulation: implications for immune responses to tuberculosis. *PLoS pathogens*, 11(1), p.e1004582. doi.org/10.1371/journal.ppat.1004582
- Coca NSM, Oliveira MS, Voieta I, Antunes CMF, Lambertucci JR. (2010). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Rev Soc Bras Med Trop*, 43(6):624-628.
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Tekaiia, F. (1998). Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, 393(6685), 537-544.
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. (2009). Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 360(23):2445-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804752>
- Coussens, A. K., Wilkinson, R. J., Nikolayevskyy, V., Elkington, P. T., Hanifa, Y., Islam, K. (2013). Ethnic variation in inflammatory profile in tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 9(7), e1003468. doi.org/10.1371/journal.ppat.1003468
- Coussens, A. K., Wilkinson, R. J., Hanifa, Y., Nikolayevskyy, V., Elkington, P. T., Islam, K. (2012). Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(38), 15449-15454.

- Da Silva, M. V., Tiburcio, M. G. S., Machado, J. R., Silva, D. A. A., Rodrigues, D. B. R., Rodrigues, V. (2015). Complexity and controversies over the cytokine profiles of T helper cell subpopulations in tuberculosis. *Journal of Immunology Research*, 639107. [Doi.org/10.1155/2015/639107](https://doi.org/10.1155/2015/639107)
- Dalvi, S.M., Patil, V.W. Ramraje, N.N. (2012). The roles of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase and the carbonyl protein in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6(9), 1462–1465.
- Davies, J., Webb, V. (1998). 8 Antibiotic resistance in bacteria. In *Biomedical Research Reports* , 1, 239-273.
- Day, C. L., Abrahams, D. A., Lerumo, L., van Rensburg, E. J., Stone, L., O’rie, T. (2011). Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. *The Journal of Immunology*, 187(5), 2222-2232.
- De Beer, F. C., Nel, A. E., Gie, R. P., Donald, P. R., Strachan, A. F. (1984). Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax*, 39(3), 196-200.
- De Jong, B. C., Hill, P. C., Aiken, A., Awine, T., Martin, A., Adetifa, I. M. (2008). Progression to active tuberculosis, but not transmission, varies by Mycobacterium tuberculosis lineage in The Gambia. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(7), 1037-1043.
- Denti, P., Jeremiah, K., Chigutsa, E., Faurholt-Jepsen, D., PrayGod, G., Range, N. (2015). Pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in newly diagnosed pulmonary TB patients in Tanzania. *PloS One*, 10(10), e0141002. doi.org/10.1371/journal.pone.0141002
- Diel, R., Goletti, D., Ferrara, G., Bothamley, G., Cirillo, D., Kampmann, B. (2011). Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 37(1), 88-99.
- Diktanas, S., Vasiliauskiene, E., Polubenko, K., Danila, E., Celedinaite, I., Boreikaite, E. (2018). Factors Associated with Persistent Sputum Positivity at the End of the Second Month of Tuberculosis Treatment in Lithuania. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 81(3), 233-240.
- Djoba Siawaya, J. F., Bapela, N. B., Ronacher, K., Veenstra, H., Kidd, M., Gie, R. (2008). Immune parameters as markers of tuberculosis extent of disease and early prediction of anti-tuberculosis chemotherapy response. *Journal of Infection*, 56(5), 340-347.
- Djoba Siawaya, J. F., Beyers, N., Van Helden, P., Walzl, G. (2009). Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 156(1), 69-77.

- Djouma, F. N., Noubom, M., Ateudjieu, J., Donfack, H. (2015). Delay in sputum smear conversion and outcomes of smear-positive tuberculosis patients: a retrospective cohort study in Bafoussam, Cameroon. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 139. doi.org/10.1186/s12879-015-0876-1
- Doherty, T. M., Wallis, R. S., Zumla, A. (2009). Biomarkers of disease activity, cure, and relapse in tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, 30(4), 783-796.
- El Ftouh, M., Mouline, S., Badsì, A., El Fassy Fihry, M. T. (1998). Médicaments antituberculeux: effets secondaires et conduite à tenir. *Médecine du Maghreb*, 67, 35-38.
- El-Sadr, W. M., Tsiouris, S. J. (2008). HIV-associated tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 29(05), 525-531.
- Elias, D., Mengistu, G., Akuffo, H., Britton, S. (2006). Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis? *Tropical Medicine & International Health*, 11(4), 551-558.
- Ezraty, B., Gennaris, A., Barras, F., Collet, J. F. (2017). Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 15(7), 385-396.
- Fernandez-Villar, A., Sopena, B., Fernandez-Villar, J., Vazquez-Gallardo, R., Ulloa, F., Leiro, V. (2004). The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(12), 1499-1505.
- Fitzwater, S. P., Caviedes, L., Gilman, R. H., Coronel, J., LaChira, D., Salazar, C. (2010). Prolonged infectiousness of tuberculosis patients in a directly observed therapy short-course program with standardized therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 51(4), 371-378.
- Flannagan, R. S., Cosío, G., Grinstein, S. (2009). Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 7(5), 355.
- Flynn, J. L., Chan, J., Lin, P. L. (2011). Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunology*, 4(3), 271.
- Fresard, I., Bridevaux, P. O., Janssens, J. P. (2011). Adverse effects and adherence to treatment of rifampicin 4 months vs isoniazid 6 months for latent tuberculosis. *Swiss Medical Weekly*, 141(3334).
- Fridovich, I. (1975). Superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*, 44(1), 147-159.
- Gagneux, S., DeRiemer, K., Van, T., Kato-Maeda, M., De Jong, B. C., Narayanan, S. (2006). Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(8), 2869-2873.
- Gagneux, S. (2013). Genetic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. In *Pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis and its Interaction with the Host Organism*. Springer, Berlin, Heidelberg. pp. 1-25.

- Galagan, J. E. (2014). Genomic insights into tuberculosis. *Nature Reviews Genetics*, 15(5), 307-320.
- Gangadharam, P. R., Droubi, A. J. (1981). Identification of mycobacteria by smear examination of the culture. *Tubercle*, 62(2), 123-127.
- Garnier, T., Eiglmeier, K., Camus, J. C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M. (2003). The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), 7877-7882.
- Gebretsadik, G., Seifu, D., Yimer, G., Menon, M. K. C. (2015). The Non-Enzymatic Antioxidant and Level of Oxidative Stress of Tuberculosis Patients in Selected Treatment Center in Addis Ababa Ethiopia. *Journal of Tuberculosis Research*, 3(03), 63.
- Gelaw, B., Shiferaw, Y., Alemayehu, M., Bashaw, A. A. (2017). Comparison of loop-mediated isothermal amplification assay and smear microscopy with culture for the diagnostic accuracy of tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 79.
- Geldmacher, C., Schuetz, A., Ngwenyama, N., Casazza, J. P., Sanga, E., Saathoff, E. (2008). Early depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(11), 1590-1598.
- George, P. J., Anuradha, R., Kumar, N. P., Sridhar, R., Banurekha, V. V., Nutman, T. B. (2014). Helminth infections coincident with active pulmonary tuberculosis inhibit mono- and multifunctional CD4+ and CD8+ T cell responses in a process dependent on IL-10. *PLoS Pathogens*, 10(9), e1004375. doi.org/10.1371/journal.ppat.1004375
- Gil-del Valle, L., Bareala Nunez, A., Pomiez Suarez, O., Gravier-Hernández, R., Bermidez-Alfonso, Y., Hernández-Requejo, D. (2017). Biomarkers of Redox Balance in Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Cuban Patients. *ARC Journal of AIDS*, 2(1), 1-11.
- Goletti, D., Sester, M. (2012). Screening for latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a plea for targeted testing in low endemic regions. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 12(3), 231-234.
- Golubović, S., Stanković, I., Ristić, L., Čosić, V., Đorđević, I., Radović, M. (2010). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicinski Pregled*, 63(7-8), 450-453.
- Gordon, S. V., Heym, B., Parkhill, J., Barrell, B., Cole, S. T. (1999). New insertion sequences and a novel repeated sequence in the genome of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology*, 145(4), 881-892.
- Gray, C. M., Katamba, A., Narang, P., Giraldo, J., Zamudio, C., Joloba, M. (2016). Feasibility and operational performance of tuberculosis detection by loop-mediated isothermal amplification platform in decentralized settings: results from a multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(8), 1984-1991.

- Guillet-Caruba, C., Martinez, V., Doucet-Populaire, F. (2014). The new tools of microbiological diagnosis of tuberculosis. *La Revue de Medecine Interne*, 35(12), 794-800.
- Hershberg, R., Lipatov, M., Small, P. M., Sheffer, H., Niemann, S., Homolka, S. (2008). High functional diversity in Mycobacterium tuberculosis driven by genetic drift and human demography. *PLoS Biology*, 6(12), e311. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060311>
- Hoffmann, C. J., Charalambous, S., Thio, C. L., Martin, D. J., Pemba, L., Fielding, K. L. (2007). Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *Aids*, 21(10), 1301-1308.
- Homolka, S., Post, E., Oberhauser, B., George, A. G., Westman, L., Dafaie, F. (2008). High genetic diversity among Mycobacterium tuberculosis complex strains from Sierra Leone. *BMC Microbiology*, 8(1), 103. doi.org/10.1186/1471-2180-8-103
- Homolka, S., Niemann, S., Russell, D. G., Rohde, K. H. (2010). Functional genetic diversity among Mycobacterium tuberculosis complex clinical isolates: delineation of conserved core and lineage-specific transcriptomes during intracellular survival. *PLoS Pathogens*, 6(7), e1000988.
- Homolka, S., Meyer, C. G., Hillemann, D., Owusu-Dabo, E., Adjei, O., Horstmann, R. D. (2010). Unequal distribution of resistance-conferring mutations among Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium africanum strains from Ghana. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(7), 489-495.
- Horne, D. J., Royce, S. E., Gooze, L., Narita, M., Hopewell, P. C., Nahid, P. (2010). Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(6), 387-394.
- Horne, D. J., Johnson, C. O., Oren, E., Spitters, C., Narita, M. (2010). How soon should patients with smear-positive tuberculosis be released from inpatient isolation?. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(1), 78-84.
- Ottenhoff, T. H., Verreck, F. A., Hoeve, M. A., van de Vosse, E. (2005). Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis*, 85(1-2), 53-64.
- Huang, C. T., Lee, L. N., Ho, C. C., Shu, C. C., Ruan, S. Y., Tsai, Y. J. (2014). High serum levels of procalcitonin and soluble TREM-1 correlated with poor prognosis in pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection*, 68(5), 440-447.
- Huang, Y. S., Chern, H. D., Su, W. J., Wu, J. C., Chang, S. C., Chiang, C. H. (2003). Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 37(4), 924-930.
- Huet, O., Duranteau, J. (2008). Dysfonction endothéliale: rôle des radicaux libres. *Réanimation*, 17(4), 387-392.

- Ignatyeva, O., Kontsevaya, I., Kovalyov, A., Balabanova, Y., Nikolayevskyy, V., Toit, K. (2012). Detection of resistance to second-line antituberculosis drugs by use of the genotype MTBDRsl assay: a multicenter evaluation and feasibility study. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(5), 1593-1597.
- Jackson M. (2014). The mycobacterial cell envelope-lipids. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(10), a021105. doi:10.1101/cshperspect.a021105
- Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences*, 65(2), 166-176.
- Jankute, M., Grover, S., Rana, A. K., Besra, G. S. (2012). Arabinogalactan and lipoarabinomannan biosynthesis: structure, biogenesis and their potential as drug targets. *Future Microbiology*, 7(1), 129-147.
- Jarlier, V., Nikaido, H. (1994). Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiology Letters*, 123(1-2), 11-18.
- Jayakumar, A., Vittinghoff, E., Segal, M. R., MacKenzie, W. R., Johnson, J. L., Gitta, P. (2015). Serum biomarkers of treatment response within a randomized clinical trial for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*, 95(4), 415-420.
- Jimenez-Lopez, J. M., Cederbaum, A. I. (2005). CYP2E1-dependent oxidative stress and toxicity: role in ethanol-induced liver injury. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1(4), 671-685.
- Johnkennedy, N., Onyinyechi, A. S., Chukwunyere, N. E. (2011). The antioxidant status and lipid peroxidation product of newly diagnosed and 6 weeks follow-up patients with pulmonary tuberculosis in Owerri, Imo state, Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1(4), 292-294.
- Josefowicz, S. Z., Lu, L. F., Rudensky, A. Y. (2012). Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Review of Immunology*, 30, 531-564.
- Jürg, B., Christoph, B., Egger, J., Merlani, G., Janssens, J.P., Nadal D. (2012). Manuel de la Tuberculose. *Ligue Ppulmonaire Suisse*, 3: 16-24
- Kamerbeek, J., Schouls, L. E. O., Kolk, A., Van Agterveld, M., Van Soolingen, D., Kuijper, S. (1997). Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(4), 907-914.
- Kaufmann, S. H., Parida, S. K. (2008). Tuberculosis in Africa: learning from pathogenesis for biomarker identification. *Cell Host & Microbe*, 4(3), 219-228.

- Kavitha, V., Srinivas, B., Shashikanth, P., Muralikrishna, B. (2016). Assesment of quality of life and oxidative stress in tuberculosis patients visiting directly observed treatment short course centres of warangal. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(2), 200–205.
- Kiselev, V. I., Baranovskii, P. M., Rudykh, I. V., Shuster, A. M., Mart'ianov, V. A., Mednikov, B. L. (2009). Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza i Koleznei Legkikh*, (2), 11-16.
- Kondaveeti, S. B., Annam, V., Suresh, D. R. (2012). Oxidative stress index as a novel biochemical marker in tuberculosis; with therapeutic benefit of antioxidant supplementation. *BMC Infectious Diseases*, 12(S1), 66. doi.org/10.1186/1471-2334-12-S1-P66
- Koro, F. K., Simo, Y. K., Piam, F. F., Noeske, J., Gutierrez, C., Kuaban, C. (2013). Population dynamics of tuberculous Bacilli in Cameroon as assessed by spoligotyping. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(1), 299-302.
- Koro Koro, F., Um Boock, A., Kaiyven, A. L., Noeske, J., Gutierrez, C., Kuaban, C., et al (2016). Genetic structure and drug susceptibility patterns of Mycobacterium tuberculosis complex strains responsible of human pulmonary tuberculosis in the major rearing region in Cameroon. *BioMed research international*. vol. 2016, Article ID 2904832, 12 pages, 2016. doi.org/10.1155/2016/2904832
- Kyu, H. H., Maddison, E. R., Henry, N. J., Mumford, J. E., Barber, R., Shields, C. (2018). The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 261-284.
- Lago, P. M., Boéchat, N., Migueis, D. P., Almeida, A. S., Lazzarini, L. C., Saldanha, M. M. (2012). Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16(5), 656-659.
- Lalloo, U. G., Ambaram, A. (2010). New antituberculous drugs in development. *Current HIV/AIDS Reports*, 7(3), 143-151.
- Lawn, S. D., Edwards, D. J., Kranzer, K., Vogt, M., Bekker, L. G., Wood, R. (2009). Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *Aids*, 23(14), 1875-1880.
- Lee, J. H., Chang, J. H. (2003). Changes of plasma interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-8 and other serologic markers during chemotherapy in patients with active pulmonary tuberculosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 18(3), 138-145.
- Levin, M. E., Hatfull, G. F. (1993). Mycobacterium smegmatis RNA polymerase: DNA supercoiling, action of rifampicin and mechanism of rifampicin resistance. *Molecular Microbiology*, 8(2), 277-285.

- Lin, H. H., Ezzati, M., Murray, M. (2007). Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 4(1), e20. doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020
- National Institutes of Health. (2017). LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. *Nih. gov* <https://livertox.nih.gov>.
- Lopez, B., Aguilar, D., Orozco, H., Burger, M., Espitia, C., Ritacco, V. (2003). A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes. *Clinical & Experimental Immunology*, 133(1), 30-37.
- Lozniewski, A., Rabaud, C. (2010). Résistance aux antibiotiques. *CCLIN Sud-Est*.
- Lotz, A., Ferroni, A., Beretti, J. L., Dauphin, B., Carbonnelle, E., Guet-Revillet, H. (2010). Rapid identification of mycobacterial whole cells in solid and liquid culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(12), 4481-4486.
- Lushchak, V. I. (2014). Classification of oxidative stress based on its intensity. *EXCLI Journal*, 13, 922-937.
- Mahon, R. N., Hafner, R. (2015). Immune cell regulatory pathways unexplored as host-directed therapeutic targets for Mycobacterium tuberculosis: an opportunity to apply precision medicine innovations to infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 61(suppl_3), S200-S216.
- Makhlof, H. A., Helmy, A., Fawzy, E., El-Attar, M., Rashed, H. A. G. (2008). A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. *Hepatology International*, 2(3), 353. doi.org/10.1007/s12072-008-9085-y
- Mansoor, N., Scriba, T. J., de Kock, M., Tameris, M., Abel, B., Keyser, A. (2009). HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guerin vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(7), 982-990.
- Marzuki, O. A., Fauzi, A. R. M., Ayoub, S., Kamarul Imran, M. (2008). Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Medical Journal*, 49(9), 688-693.
- Mates J. M., Perez-Gomes C. et Munez de castro I. (1999). Antioxydant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*. 32: 595-603.
- Matthews, K., Ntsekhe, M., Syed, F., Scriba, T., Russell, J., Tibazarwa, K. (2012). HIV-1 infection alters CD4+ memory T-cell phenotype at the site of disease in extrapulmonary tuberculosis. *European Journal of Immunology*, 42(1), 147-157.

- Méndez-Samperio, P. (2012). Immunological mechanisms by which concomitant helminth infections predispose to the development of human tuberculosis. *The Korean Journal of Parasitology*, 50(4), 281.
- Mendy, J., Togun, T., Owolabi, O., Donkor, S., Ota, M. O., Sutherland, J. S. (2016). C-reactive protein, Neopterin and Beta 2 microglobulin levels pre and post TB treatment in The Gambia. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 115. doi.org/10.1186/s12879-016-1447-9
- Mihret, A., Bekele, Y., Bobosha, K., Kidd, M., Aseffa, A., Howe, R. (2013). Plasma cytokines and chemokines differentiate between active disease and non-active tuberculosis infection. *Journal of Infection*, 66(4), 357-365.
- MINSANTE. *Guide technique de la Prise en charge de la tuberculose au Cameroun*. 2012.
- Mohod, K., Dhok, A., Kumar, S. (2011). Status of oxidants and antioxidants in pulmonary tuberculosis with varying bacillary load. *Journal of Experimental Sciences*, 2(6), 35-37.
- Mokondjimobe, E., Longo-Mbenza, B., Akiana, J., Ndalla, U. O., Dossou-Yovo, R., Mboussa, J. (2012). Biomarkers of oxidative stress and personalized treatment of pulmonary tuberculosis: emerging role of gamma-glutamyltransferase. *Advances in pharmacological sciences*, 2012. Article ID 465634. doi.org/10.1155/2012/465634
- Moses, A. O., Emmanuel, O. O., Ganiyu, A. O., Fidelis, A. A., Dickson, A. O. (2008). assessment of antioxidants and nutritional status of pulmonary tuberculosis patients in nigeria. *European Journal of General Medicine*, 5(4) 208-211.
- Mostowy, S., Behr, M. A. (2005). The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, 26(2), 207-216.
- Nahid, P., Saukkonen, J., Kenzie, W. R. M., Johnson, J. L., Phillips, P. P., Andersen, J, Campbell, T. B. (2011). Tuberculosis biomarker and surrogate endpoint research roadmap. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(8), 972-979.
- Nelson, S., Zhang, P., Bagby, G. J., Happel, K. I., Raasch, C. E. (2008). Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1), 56-67.
- Ndishimye, P., Seghrouchni, F., Domokos, B., Soritau, O., Sadak, A., Homorodean, D., Pop, C. M. (2015). Evaluation of interleukin-10 levels in the plasma of patients with various stages of tuberculosis. *Clujul Medical*, 88(2), 164-167.
- Niobe-Eyangoh, S. N., Kuaban, C., Sorlin, P., Thonnon, J., Vincent, V., Gutierrez, M. C. (2004). Molecular characteristics of strains of the Cameroon family, the major group of Mycobacterium tuberculosis in a country with a high prevalence of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11), 5029-5035.

- Nopponpunnth, V., Sirawaraporn, W., Greene, P. J., Santi, D. V. (1999). Cloning and expression of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium leprae dihydropteroate synthase in Escherichia coli. *Journal of Bacteriology*, 181(21), 6814-6821.
- North, R. J., Jung, Y. J. (2004). Immunity to tuberculosis. *Annual. Review of Immunology*, 22, 599-623.
- Notomi, T., Mori, Y., Tomita, N., Kanda, H. (2015). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *Journal of Microbiology*, 53(1), 1-5.
- Noubom, M., Nembot, F. D., Donfack, H., Mfin, P. S. K., Tchasse, F. (2014). Caracteristiques des patients tuberculeux à l'ouest cameroun: 2000-2009. *Pan African Medical Journal*, 16(1).doi: 10.11604/pamj.2013.16.39.2860
- Oh, J., Choi, R., Park, H. D., Lee, H., Jeong, B. H., Park, H. Y., Lee, S. Y. (2017). Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection*, 74(3), 272-280.
- O'Leary, S. M., Coleman, M. M., Chew, W. M., Morrow, C., McLaughlin, A. M., Gleeson, L. E. (2014). Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to Mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(12), 1430-1436.
- Olivier, C. (2000). L'intradermoréaction à la tuberculine. *Archives de Pédiatrie*, 7, S559-S564.
- Ostapowicz, G., Fontana, R. J., Schioødt, F. V., Larson, A., Davern, T. J., Han, S. H., Crippin, J. S. (2002). Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 137(12), 947-954.
- Ostrowski, S. R., Ravn, P., Hoyer-Hansen, G., Ullum, H., Andersen, A. B. (2006). Elevated levels of soluble urokinase receptor in serum from mycobacteria infected patients: still looking for a marker of treatment efficacy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 38(11-12), 1028-1032.
- Parrish, N. M., Carroll, K. C. (2011). Role of the clinical mycobacteriology laboratory in diagnosis and management of tuberculosis in low-prevalence settings. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(3), 772-776.
- Parsons, L. M., Somoskövi, Á., Gutierrez, C., Lee, E., Paramasivan, C. N., Abimiku, A. L., Nkengasong, J. (2011). Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor countries: challenges and opportunities. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(2), 314-350.
- Parwati, I., van Crevel, R., van Soolingen, D. (2010). Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infectious Diseases*, 10, 103-111.

- Pefura-Yone, E. W., Kengne, A. P., Kuaban, C. (2014). Non-conversion of sputum culture among patients with smear positive pulmonary tuberculosis in Cameroon: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 138. doi.org/10.1186/1471-2334-14-138
- Pefura-Yone, E. W., Kuaban, C., Assamba-Mpom, S. A., Moifo, B., Kengne, A. P. (2015). Derivation, validation and comparative performance of a simplified chest X-ray score for assessing the severity and outcome of pulmonary tuberculosis. *The Clinical Respiratory Journal*, 9(2), 157-164.
- Peresi, E., Silva, S. M. U. R., Calvi, S. A., Marcondes-Machado, J. (2008). Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(11), 942-949.
- Perwitasari, D. A., Atthobari, J., Wilffert, B. (2015). Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 47(2), 222-228.
- Philips, J.A., Ernst, J.P. (2012). Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annual Review of Pathology* 7, 353-84.
- Portevin, D., Gagneux, S., Comas, I., Young, D. (2011). Human macrophage responses to clinical isolates from the Mycobacterium tuberculosis complex discriminate between ancient and modern lineages. *PLoS Pathogens*, 7(3), e1001307. doi.org/10.1371/journal.ppat.1001307
- Prezzemolo, T., Guggino, G., La Manna, M. P., Di Liberto, D., Dieli, F., Caccamo, N. (2014). Functional signatures of human CD4 and CD8 T cell responses to Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 5, 180. doi.org/10.3389/fimmu.2014.00180
- Programme National de Lutte contre la Tuberculose. (2012) Guide technique de la prise en charge de la tuberculose : manuel du personnel soignant. Yaoundé : Ministère de la Santé Publique du Cameroun.
- Rafi, W., Ribeiro-Rodrigues, R., Ellner, J. J., Salgame, P. (2012). Coinfection-helminthes and tuberculosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 7(3), 239-244.
- Rajopadhye, S. H., Mukherjee, S. R., Chowdhary, A. S., Dandekar, S. P. (2017). Oxidative stress markers in tuberculosis and HIV/TB co-infection. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(8), BC24-BC28. doi: 10.7860/JCDR/2017/28478.10473
- Rakotosamimanana, N., Raharimanga, V., Andriamandimby, S. F., Soares, J. L., Doherty, T. M., Ratsitorahina, M., Richard, V. (2010). Variation in IFN- γ responses to different infecting strains of Mycobacterium tuberculosis in AFB smear positive patients and household contacts in Antananarivo, Madagascar. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17: 1094–1103.
- Ramappa, V., Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), 37-49.

- Rana, S. V., Sharma, S. K., Ola, R. P., Kamboj, J. K., Malik, A., Morya, R. K., Sinha, S. K. (2014). N-acetyltransferase 2, cytochrome P 4502 E 1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(1), 91-96.
- Rangaka, M. X., Gideon, H. P., Wilkinson, K. A., Pai, M., Mwansa-Kambafwile, J., Maartens, G., Titus, R. (2012). Interferon release does not add discriminatory value to smear-negative HIV-tuberculosis algorithms. *European Respiratory Journal*, 39(1), 163-171.
- Rangaka, M. X., Wilkinson, K. A., Glynn, J. R., Ling, D., Menzies, D., Mwansa-Kambafwile, J., Pai, M. (2012). Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(1), 45-55.
- Reddy, Y. N., Murthy, S. V., Krishna, D. R., Prabhakar, M. C. (2004). Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian Journal of Tuberculosis*, 51, 213-218.
- Requena-Méndez, A., Davies, G., Waterhouse, D., Ardrey, A., Jave, O., López-Romero, S. L., Moore, D. A. (2014). Effects of dosage, comorbidities, and food on isoniazid pharmacokinetics in Peruvian tuberculosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(12), 7164-7170.
- Richardson, M., Kirkham, J., Dwan, K., Sloan, D. J., Davies, G., Jorgensen, A. L. (2019). NAT2 variants and toxicity related to anti-tuberculosis agents: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(3), 293-305.
- Rockwood, N., du Bruyn, E., Morris, T., Wilkinson, R. J. (2016). Assessment of treatment response in tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(6), 643-654.
- Romero, M. M., Balboa, L., Basile, J. I., Lopez, B., Ritacco, V., De la Barrera, S. S., Alemán, M. (2012). Clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis differ in their ability to induce respiratory burst and apoptosis in neutrophils as a possible mechanism of immune escape. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. Article ID 152546. doi.org/10.1155/2012/152546
- Rozot, V., Vigano, S., Mazza-Stalder, J., Idrizi, E., Day, C. L., Perreau, M., Bart, P. A. (2013). Mycobacterium tuberculosis-specific CD8⁺ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *European Journal of Immunology*, 43(6), 1568-1577.
- Rozot, V., Patrizia, A., Vigano, S., Mazza-Stalder, J., Idrizi, E., Day, C. L., Bart, P. A. (2014). Combined use of mycobacterium tuberculosis-specific CD4 and CD8 T-cell responses is a powerful diagnostic tool of active tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 60(3), 432-437.
- Runyon, E. H. (1974). Ten mycobacterial pathogens. *Tubercle*, 55(3), 235-240.

- Russell, D. G. (2001). Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 2(8), 569-578.
- Russell, D. G. (2007). Who puts the tubercle in tuberculosis?. *Nature Reviews Microbiology*, 5(1), 39-47.
- Rutkowski, R., Pancewicz, S. A., Rutkowski, K., Rutkowska, J. (2007). Reactive oxygen and nitrogen species in inflammatory process. *Polski Mercuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 23(134), 131-136.
- Schaberg, T., Rebhan, K., Lode, H. (1996). Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 9(10), 2026-2030.
- Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T. K., Gorman, D. M. (2005). IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 23(5), 479-490.
- Sharma, S. K., Balamurugan, A., Saha, P. K., Pandey, R. M., Mehra, N. K. (2002). Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(7), 916-919.
- Shastri, M. D., Shukla, S. D., Chong, W. C., Dua, K., Peterson, G. M., Patel, R. P. (2018). Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. doi.org/10.1155/2018/7695364
- Shinnick, T. M., Good, R. C. (1994). Mycobacterial taxonomy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 13(11), 884-901.
- Sigal, G. B., Segal, M. R., Mathew, A., Jarlsberg, L., Wang, M., Barbero, S., Whitworth, W. C. (2017). Biomarkers of tuberculosis severity and treatment effect: a directed screen of 70 host markers in a randomized clinical trial. *EBioMedicine*, 25, 112-121.
- Singanayagam, A., Sridhar, S., Dhariwal, J., Abdel-Aziz, D., Munro, K., Connell, D. W., Lalvani, A. (2012). A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(6), 653-659.
- Singla, N., Gupta, D., Birbian, N., Singh, J. (2014). Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Tuberculosis*, 94(3), 293-298.
- Sinha, A. K. (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analytical Biochemistry*, 47(2), 389-394.

- Sola, C., Filliol, I., Legrand, E., Lesjean, S., Locht, C., Supply, P., Rastogi, N. (2003). Genotyping of the Mycobacterium tuberculosis complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. *Infection, Genetics and Evolution*, 3(2), 125-133.
- Squali, F. H., Arnaud, J., Richard, M. J., Renversez, J. C., Favier, A. (1997). Evaluation of oxidative stress and antioxidant defences in malnourished Moroccan children. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 41(3), 149-159.
- Steingart, K. R., Henry, M., Ng, V., Hopewell, P. C., Ramsay, A., Cunningham, J., Pai, M. (2006). Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(9), 570-581.
- Stenger, S., Modlin, R. L. (2002). Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Current Opinion in Immunology*, 14(4), 452-457.
- Sun, H. Y., Chen, I. L., Gau, C. S., Chang, S. C., Luh, K. T. (2009). A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(2), 102-111.
- Taha, D. A., Thanoon, I. A. (2010). Antioxidant status, C-reactive protein and iron status in patients with pulmonary tuberculosis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 10(3), 361-369.
- Tchatchouang, S., Tchokoté, A. W., Guiewi, G. M. M., Sidze, L. K., Tekwu, E. M., Tedom, J., Beng, V. N. P. (2015). Mycobacterium tuberculosis complex identification by polymerase chain reaction from positive culture in patients from Jamot and Mbalmayo district hospitals. *African Journal of Biotechnology*, 14(11), 971-978.
- Teixeira, R. L. D. F., Morato, R. G., Cabello, P. H., Muniz, L. M. K., Moreira, A. D. S. R., Kritski, A. L., Santos, A. R. (2011). Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(6), 716-724.
- Teschke, R., Danan, G. (2017). Drug-induced liver injury: is chronic liver disease a risk factor and a clinical issue?. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(4), 425-438.
- Titanji, V. P. K., Assam, J. P. A. (2016). Drug Sensitivity and Molecular Diversity of M. tuberculosis in Cameroon: A Meta-analysis. *Journal of Vascular Medicine and Surgery*, 4(3), 1000266. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6925.1000266>
- Toossi, Z., Wu, M., Rojas, R., Kalsdorf, B., Aung, H., Hirsch, C. S., Silver, R. F. (2012). Induction of serine protease inhibitor 9 by Mycobacterium tuberculosis inhibits apoptosis and promotes survival of infected macrophages. *Journal of Infectious Diseases*, 205(1), 144-151.

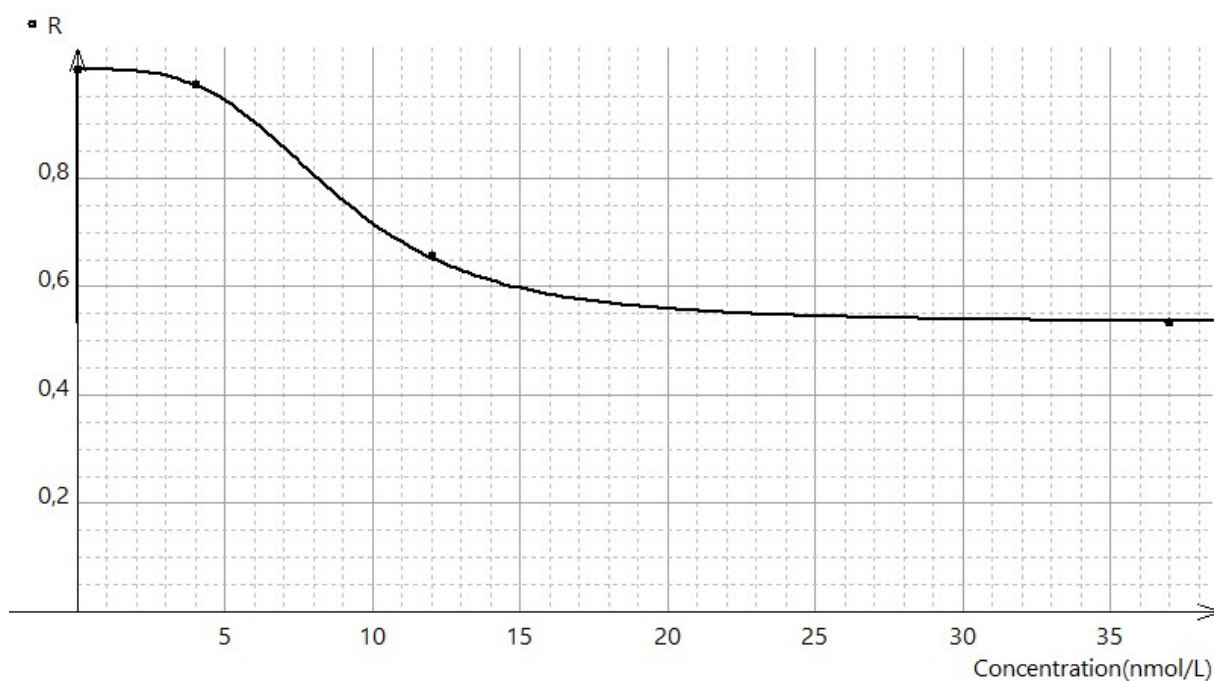
- Tost, J. R., Vidal, R., Cayla, J., Diaz-Cabanela, D., Jimenez, A., Broquetas, J. M. (2005). Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9 (5), 534-540.
- Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., De Lange, W. C., Van Der Ven, A. J., Dekhuijzen, R. (2008). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(2), 192-202.
- Tucci, P., González-Sapienza, G., Marin, M. (2014). Pathogen-derived biomarkers for active tuberculosis diagnosis. *Frontiers in Microbiology*, 5, 549. doi.org/10.3389/fmicb.2014.00549
- Ulrichs, T., Kaufmann, S. H. (2006). New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 208(2), 261-269.
- Ungo, J. R., Jones, D., Ashkin, D., Hollender, E. S., Bernstein, D., Albanese, A. P., Pitchenik, A. E. (1998). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(6), 1871-1876.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Van Acker, H., Coenye, T. (2017). The role of reactive oxygen species in antibiotic-mediated killing of bacteria. *Trends in Microbiology*, 25(6), 456-466.
- Van Crevel, R., Ottenhoff, Tom H.M., Van Der Meer, J. W. (2002). Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 294-309.
- Van Embden, J. D., Cave, M. D., Crawford, J. T., Dale, J. W., Eisenach, K. D., Gicquel, B., Shinnick, T. M. (1993). Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(2), 406-409.
- Veziris, N., Cambau, E., Sougakoff, W., Robert, J., Jarlier, V. (2005). Résistance aux antituberculeux. *Archives de Pédiatrie*, 12, S102-S109.
- Walker, N. F., Meintjes, G., Wilkinson, R. J. (2013). HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virology*, 8(1), 57-80.
- Walzl, G., Haks, M. C., Joosten, S. A., Kleynhans, L., Ronacher, K., Ottenhoff, T. H. (2015). Clinical immunology and multiplex biomarkers of human tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(4), a018515. doi: 10.1101/cshperspect.a018515

- Wang, N. T., Huang, Y. S., Lin, M. H., Huang, B., Perng, C. L., Lin, H. C. (2016). Chronic hepatitis B infection and risk of antituberculosis drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(7), 368-374.
- Wen, C. P., Chan, T. C., Chan, H. T., Tsai, M. K., Cheng, T. Y., Tsai, S. P. (2010). The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infectious Diseases*, 10(1), 156. doi.org/10.1186/1471-2334-10-156
- Who.int. Global tuberculosis report (2015).
- Wilson, D., Moosa, M. Y. S., Cohen, T., Cudahy, P., Aldous, C., Maartens, G. (2018). Evaluation of tuberculosis treatment response with serial C-reactive protein measurements. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(11). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy253>
- Wirth, T., Hildebrand, F., Allix-Béguec, C., Wölbeling, F., Kubica, T., Kremer, K., Meyer, A. (2008). Origin, spread and demography of the Mycobacterium tuberculosis complex. *PLoS Pathogens*, 4(9), e1000160. doi.org/10.1371/journal.ppat.1000160
- World Health Organization > Global Tuberculosis Report. Janvier 2017 [25/01/2018]; disponible: a l'url: <http://www.who.int/fr>
- World Health Organization. (2016). The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance.
- Yew, W. W., Leung, C. C. (2006). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology*, 11(6), 699-707.
- Yew, W. W., Chang, K. C., Chan, D. P. (2018). Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), e02637-17. doi: **10.1128/AAC.02637-17**
- Zakhm, F., Belayachi, L., Ussery, D., Akrim, M., Benjouad, A., El Aouad, R., Ennaji, M. (2011). Mycobacterial species as case-study of comparative genome analysis. *Cellular and Molecular Biology*, 57(supp), 1462-1469.
- Zhang, Y., Young, D. (1994). Molecular genetics of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 34(3), 313-319.
- Zhang, Y., Wade, M. M., Scorpio, A., Zhang, H., Sun, Z. (2003). Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(5), 790-795.
- Zumla, A., Otchere, I.D., Mensah, G.I., Asante-Poku, A., Gehre, F., Maeurer, M., Bates, M., Mwaba, P., Ntoumi, F., Yeboah-Manu, D. (2017). Learning from epidemiological, clinical, and immunological studies on Mycobacterium africanum for improving current understanding of host-pathogen interactions, and for the development and evaluation of diagnostics, host-directed therapies, and vaccines for

tuberculosis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 56, 126-129 .

ANNEXE

1-ANNEXE 1 : RESULTATS



DO : densité optique

Figure 51: Courbe d'étalonnage dosage de la néoptérine par la méthode ELISA

Tableau 12: Etalonnage pour l'analyse de la néoptérine

	Concentration (nmol/L)	Densité optique	R = $DO_x / DO_{(étalon\ 1)}$	Coordonnée sur le graphe
Etalon 1	0	2,913	1	A (0 ; 1)
Etalon 2	4	2,831	0,972	B (4 ; 0,972)
Etalon 3	12	1,912	0,656	C (12 ; 0,656)
Etalon 4	37	1,554	0,533	D (37 ; 0,533)

Au moment T1

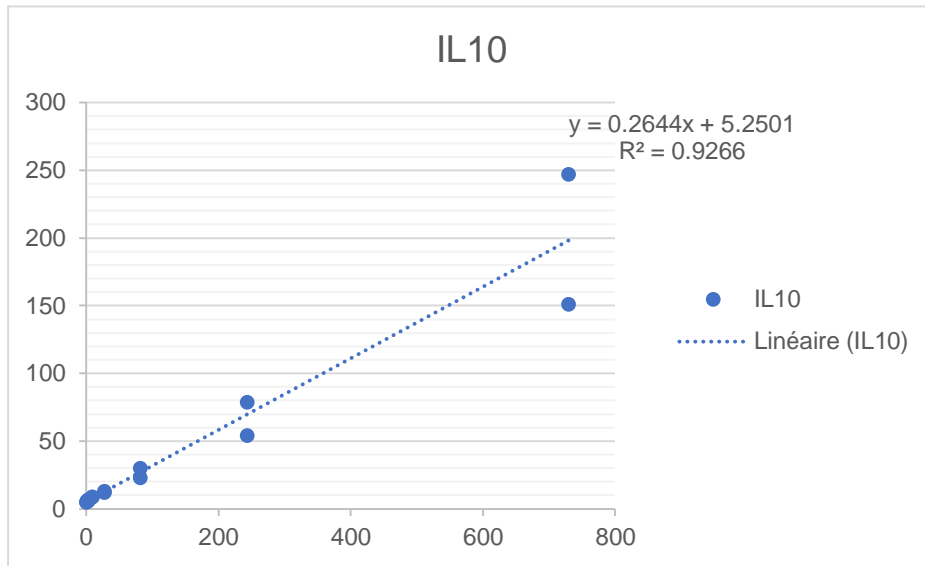


Figure 52 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T1

Au moment T2

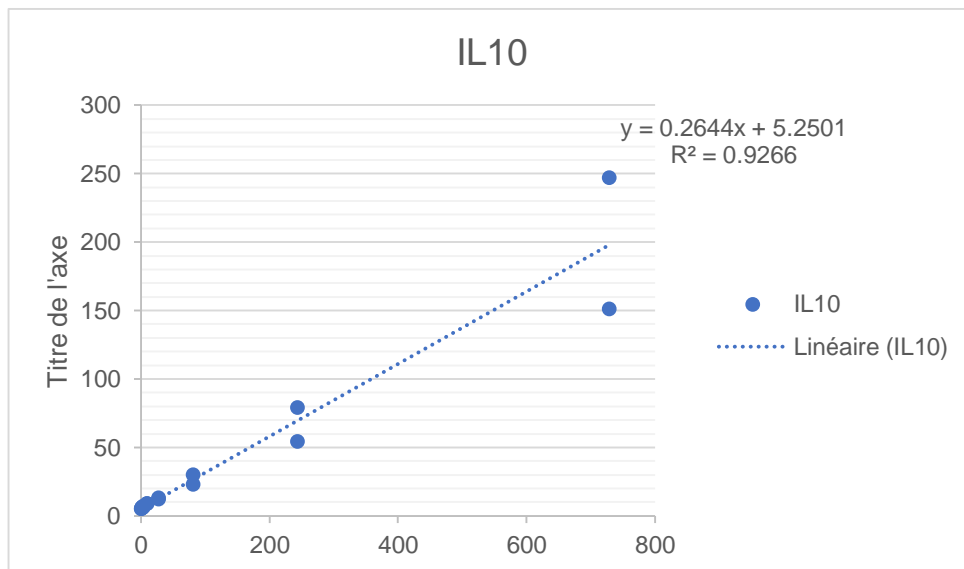


Figure 53 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T2

Au moment T3

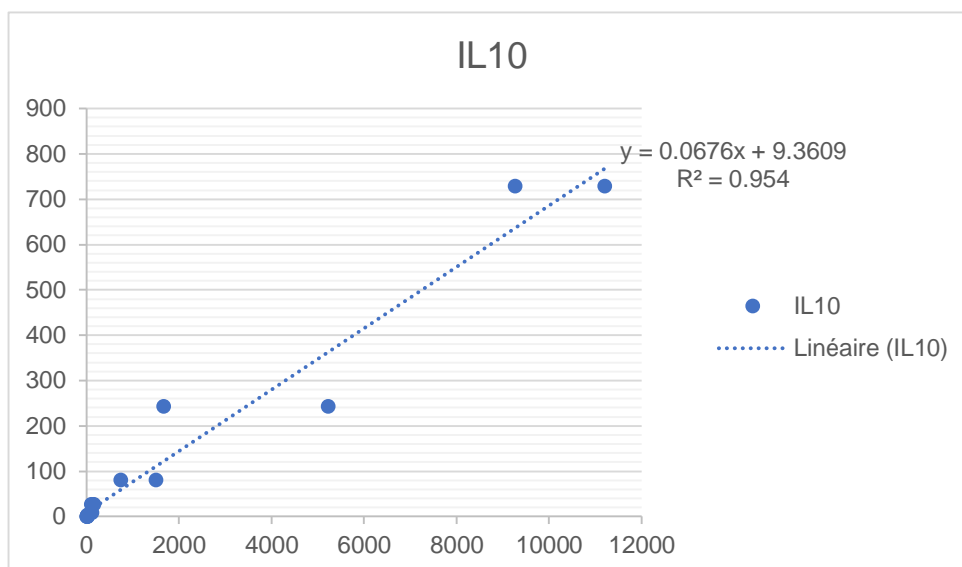


Figure 54 : courbe d'étalonnage de IL-10 à T3

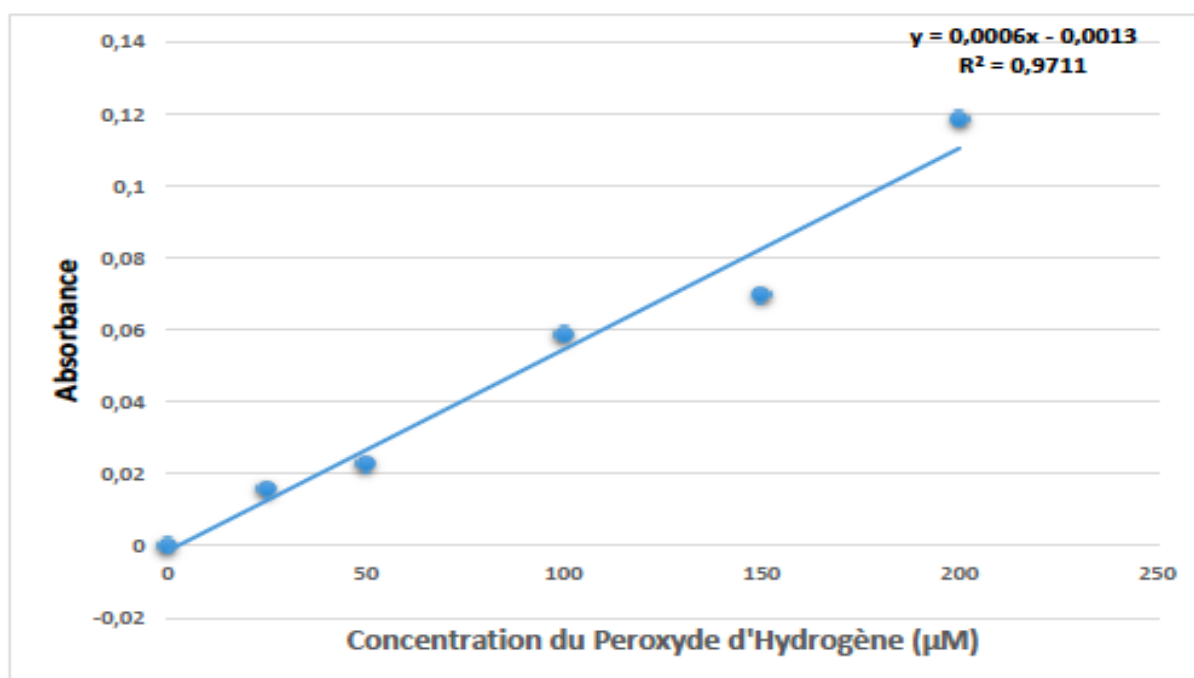


Figure 55 : Courbe d'étalonnage pour l'analyse de l'activité de la Catalase

Tableau XIII : Variation de la CRP au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	CRP> 3 mg/L T0	CRP> 3mg/L T2	CRP> 3mg/L T3
Effectif	70	56	37
minimum	6	3	3
25% percentile	16,68	8,14	3,34
Médiane	30,16	25,42	9,08
75%percentile	96	55,63	26,92
Maximum	209,7	138	108,9
Moyenne	55,17	34,6	18,71
Déviaton standard	54,14	33,23	24,35
CI	42,26-68,07	25,7-43,5	10,59-26,83

Tableau XIV : Evolution de la néoptérine au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	Néoptérine > 10nmol/l à T1	Néoptérine > 10nmol/l à T2	Néoptérine > 10nmol/l à T3	P
Effectif	29	12	55	
minimum	11,39	10,58	10,12	
25% percentile	23,17	11,26	18,08	
Médiane	47,79	33,65	40,84	
75%percentile	81,13	48,94	56,14	
Maximum	107,5	84,53	91,62	
Moyenne	51,7	33,38	39,41	0,093
Déviaton stand.	30,63	23,13	21,91	
CI	40,05-63,36	18,69-48,08	33,48-45,33	

Tableau XV : Evolution de IL-10 au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	T1	T2	T3
Nombre valeurs	75	75	75
Minimum	3.684	2.909	8.762
25% Percentile	3.701	2.922	8.766
Médiane	3.725	2.942	8.771
75% Percentile	3.775	2.982	8.781
Maximum	4.321	3.418	8.892
Moyenne	3.777	2.984	8.781
Deviation stand.	0.1441	0.1151	0.02942
Erreur Std.	0.01664	0.01329	0.003397
inf 95% CI	3.744	2.957	8.775
Sup. 95% CI	3.811	3.01	8.788

Tableau XVI : Evolution de IL-10 en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

VIH	T1		T2		T3		
	positif	négatif	positif	négatif	positif	négatif	
IL-10	Moyenne	3.781	3.777	2.986	2.983	8.782	8.781
UI/mL	Ecart type	0.05219	0.01735	0.04169	0.01386	0.01066	0.003544
	Valeur P	0.569		0.56		0.57	

Tableau XVII : Evolution de l'activité de la catalase au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	Catalase (UI) T1	Catalase(UI) T2	Catalase(UI) T3
Minimum	2982	1417	2582
25% Percentile	3441	2044	2937
Médiane	3611	2509	3072
75% Percentile	3756	3022	3207
Maximum	4107	3672	3429
Moyenne	3588	2541	3049
Ecart-type	244,8	590,7	204,4
Erreur Std.	28,26	68,21	23,61
Inf 95% CI	3531	2405	3001
sup 95% CI	3644	2677	3096
Valeur P		<0,0001	

Tableau XVIII : Evolution de l'activité de SOD au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	SOD T1	SOD T2	SOD T3
Minimum	0	0,01	0
25% Percentile	0,03	0,03	0,03
Mediane	0,04	0,04	0,05
75% Percentile	0,06	0,06	0,09
Maximum	0,09	0,11	0,16
Moyenne	0,04147	0,04693	0,06267
Ecart-type	0,02154	0,02187	0,04061
Erreur Standard	0,002487	0,002525	0,00469
Inf. 95% CI	0,03651	0,0419	0,05332
Sup. 95% CI	0,04642	0,05197	0,07201
Valeur P		0,0112	

Tableau XIX : Evolution de l'activité de SOD et Catalase en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

		Sérologie VIH					
		Mois 1		Mois 2		Mois 5	
		Négative	Positive	Négative	Positive	Négative	Positive
Catalase (UI)	Moyenne	3594	3586	2591	2576	3060	3055
	Ecart -type	32,46	39,3	74,92	141,1	25,2	45,46
	Valeur P	0,281		0,467		0,55	
SOD (UI)	Moyenne	0,04	0,04	0,0477	0,049	0,061	0,053
	Ecart-type	0,002	0,004	0,002	0,005	0,005	0,008
	Valeur P	0,541		0,678		0,9	

Tableau XX : Evolution de catalase et SOD selon les formes de tuberculose au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

		Siège de la tuberculose					
		Mois 1		Mois 2		Mois 5	
		Pulmonaire	Extra-pulmonaire	Pulmonaire	Extra-pulmonaire	Pulmonaire	Extra-pulmonaire
Catalase (UI)	Moyenne	3590	3574	2578	2303	3067	2929
	Ecart type	29.96	87.98	75.27	133.3	24.05	76.08
	Valeur P	0.415		0.701		0.419	
SOD (UI)	Moyenne	0.04138	0.042	0.04769	0.042	0.05954	0.083
	Ecart type	0.002584	0.008537	0.002601	0.008794	0.004549	0.01862
	Valeur P	0.619		0.262		0.413	

Tableau XXI : Evolution de ALAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	ALAT1	ALAT2	ALAT3
Minimum	1	1	1
25% Percentile	2	3	3
Médiane	4	6	6
75% Percentile	8	9,25	12
Maximum	48	37	78
Moyenne	6,867	7,77	12,29
Ecart-type	8,518	7,409	17,41
Erreur Std.	0,9835	0,8613	2,01
Inf. 95% CI	4,907	6,054	8,288
Sup. 95% CI	8,826	9,487	16,3
Valeur P		0,043	

Tableau XXII Evolution de ASAT au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

	ASAT1	ASAT2	ASAT3
Number of values	75	75	75
Minimum	2	1	1
25% Percentile	7	13	8
Médiane	10	23	10
75% Percentile	22	36	17
Maximum	103	107	49
Moyenne	18,6	28,49	14,56
Ecart-type	19,52	21,04	11,68
Std. Error	2,254	2,429	1,349
Inf. 95% CI	14,11	23,65	11,87
Sup. 95% CI	23,09	33,33	17,25
Valeur P		<0,0001	

Tableau XXIII : Evolution de ALAT et ASAT en fonction du statut VIH au cours du traitement antituberculeux de 1ere ligne

		Sérologie VIH					
		Mois 1		Mois 2		Mois 5	
		Négative	Positive	Négative	Positive	Négative	Positive
ALAT (UI/L)	Moyenne	6,691	6,917	7,982	6,273	13,07	12,67
	Ecart-type	1,23	1,63	1,113	0,8851	2,378	6,307
	Valeur P	0,46		0,34		0,53	
ASAT (UI/L)	Moyenne	16,6	26,25	28,31	35,33	15,16	12,42
	Ecart type	2,207	8,931	2,879	6,719	1,742	2,268
	Valeur P	0,328		0,456		0,641	

Tableau XXIVV : Profil des enzymes hépatiques en fonction de la forme de tuberculose au cours du temps

		T 1		T 2		T 3	
		Pulmonaire	Extra-pulmonaire	Pulmonaire	Extra-pulmonaire	Pulmonaire	Extra-pulmonaire
ALAT (UI/L)	Moyenne	6.83	7.1	7.76	7.8	13.32	5.6
	Ecart type	1.07	2.49	0.96	1.67	2.29	1.002
	Valeur P	0.71		0.82		0.91	
ASAT (UI/L)	Moyenne	18.51	19.2	28.85	26.2	14.74	13.4
	Ecart type	2.49	5.17	2.56	7.7	1.52	1.99
	Valeur P	0.41		0.66		0.33	

	Profession : Sans employ =1 Etudiant/élève =2 Secteur public =3 Secteur privé =4 Indépendant =5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	Statut marital : Célibataire = 1 Concubin(e) =2 Marié(e) =3 Veuf(ve) =4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	Niveau d'étude: Primaire =1 Secondaire =2 Universitaire/ supérieur =3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Section 2 :Interrogatoire				
		Alimentaire	Médicament teuse	Autre
	Antécédent d'affection :1 = Oui 2 = Non	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Si oui, préciser laquelle en cause :			

	Sérologie VIH: 1 = positive 2 = negative Type de VIH:	<input type="checkbox"/>
	Année de dépistage VIH(années):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Alcoolisme 1 = oui, 2 = non	<input type="checkbox"/>
	Tabagisme 1 = oui, 2 = non	<input type="checkbox"/>

Section 3 : Examens cliniques

Signes :	Pretraitem ent	02 mois	04 mois	06 mois
A. Poids B. IMC C. Acuité visuelle D. Autres(préciser) _____ _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Section 4 : Traitement antituberculeux

Q401	Signes : A. Isoniazide : B. Rifampicine : C. Pirizynamide : D. Ethambutol : E. Autres(préciser)_____ _____	Pretraitement	02 mois	04 mois	06 mois
			_	_	_
		_	_	_	_
		_	_	_	_
		_	_	_	_

Section 5 : Stress oxydatif

	Activité SOD:	Pre	02 mois	04 mois	06 mois
		_	_	_	_
	A. _____	_	_	_	_
		_	_	_	_
	Activité catalase:				
	A. :	_	_	_	_
		_	_	_	_

Section 6 : Immunologie

Q701	Biologie : A. IL-10 B. Neopterine C. CRP	Pre	02 mois	04 mois	06 mois
Section 7 :Fonction hépatique					
Q901	AST: ALT	Pre	02 mois	02 mois	06 mois
			02 mois	02 mois	02 mois

3- ANNEXE 3 : PUBLICATIONS

1-Domngang Noche C., Ngo Dieu L., Chuisseu Djamen P. , Fotsing Kwetche P., Pefura-Yone W., Mbacham W., Etoa FX. **2019**. Variation of some antioxidant biomarkers in Cameroonian patients treated with first-line anti-tuberculosis drugs. *Int. J. Biol. Chem. Sci*; **13**(4): 2245-2258.

DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v13i4.29>

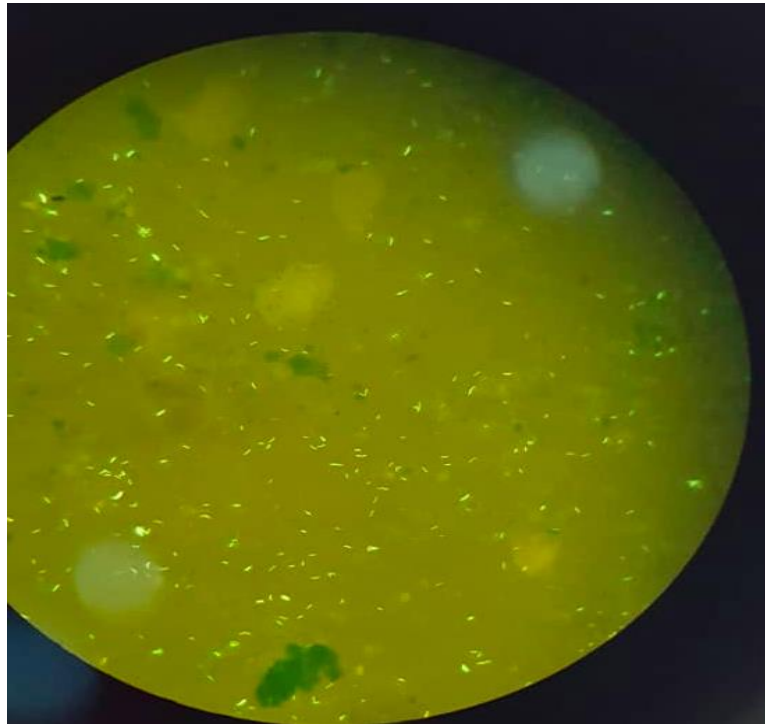


Figure 56 : Coloration a l'auramine réalisée à l'Hôpital Jamot de Yaoundé



Figure 57 : Equipement pour Test TB LAMP
(EINKEIN)



Figure 58 : Microscope a fluorescence ZEISS pour examen microscopique