REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**
En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : microbiologie appliquée

Par :
-ZOUAOUI Chaima , -BRAHIMI Khawla

-SKENDER Leila

Thème :

Etude rétrospective de la tuberculose de la région de Beni Slimane

Soutenue publiquement le : 25 /05 /2024, Devant le jury composé de :

KAABOUB Laid	**MCB**	U Médéa	Président
FOUDIL Mohamed	**MCA**	U. Médéa	Examinateur
BANAJI Mohamed el amine	**MCB**	U. Médéa	Encadreur

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Nous rendons grâce à Allah, le Clément, le tout Miséricordieux, pour la chance qui nous a donnée pour poursuivre nos études supérieures, et pour le courage qu'il nous a donné pour mener à bien ce travail. Gloire à Allah.

Nous tenons à exprimer notre profond respect à notre promoteur MS ***BENNADJI Mohamed el Amine****, pour nous avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail, pour son encadrement et pour ses précieux conseils, ses orientations scientifiques, assurés pendant l'expérimentation*

Nos remerciements vont aussi aux membres du jury qui ont consacré leur temps précieux pour juger notre travail

Notre profond respect et nos remerciements s'adressent également à l'ensemble des membres de service d'unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR) dans la région de Beni Slimane, pour leur aide, leurs conseils et pour les moyens qu'ils ont mis à notre disposition, et leur assistance à la réalisation de ce stage.

Enfin, nous souhaitons adresser tous nos profonds remerciements à tous ceux qui de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Louange à Dieu seul,

Ce modeste travail est dédié spécialement

À mon cher papa "Bachir "pour son amour et son dévouement.

À ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

« À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous. Puisse ce travail vous témoigne mon affection et mon profond amour>>

À mon chère frère "Abd el razak " et son épouse à mes chères sœurs et son époux à mes chère neveux et mes nièce qui je le sais, ma réussite est très importante à leurs yeux, Que Dieu vous garde pour moi.

« À vous, mes princesses et mes princes je souhaite une vie pleine de bonheur, de joie et de réussite >>

À MES CHERS ONCLES, TANTES, LEURS EPOUX ET EPOUSES A MES CHERS COUSINS COUSINES.

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-PERES ET Mes GRANDE MERE

J’aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A mes chère amis de toujours surtout intimité Firouze et Ahlam. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Je suis très reconnaissante, et je ne vous remercierai jamais assez pour votre amabilité et votre aide précieuse

A mon binôme Khawla pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension pendant tout le projet.

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

ZOUAOUI Chaima

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne sauri point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et la présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon père feu.

Qui m'a élevé pour éduquer, obéir et aimer le bien et pour le gout à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur. Je demande à Dieu sa miséricorde et son pardon, et d'être aux plus hauts niveaux du Paradis.

J'adresse mes sincères remerciements à mon frère Mahdi et mes sœurs qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon parcours universitaire.

J'adresse mes remerciements à mes oncles et tantes.

A tous les amis surtout Ferouz et Ahlame que j'ai connu jusqu'à maintenant, merci pour leurs amours et leurs encouragements, puisse Dieu conserver notre amitié.

Sans oublier mon binôme Chaima pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Merci pour tous ceux qui ont joué un rôle dans la réussite de mes études.

BRAHIMI Khawla

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents, leur présence et leur générosité du cœur m'apportent beaucoup de force pour arriver à mes buts, que cet humble travail leur soit le témoin de mon admiration, de mon affection et exprime ma tendresse mes cher sœurs Ines et Imen

Toute la famille SKENDER, A tous mes collègues, A tous ma promo

SKENDER Leila

Liste des figures

Figure *N°*		Page
Figure 01	Nombre de cas estimés de la tuberculose dans le monde en 2011	**5**
Figure02	Évolution du taux de la tuberculose	**7**
Figure 03	Phénotype de Mycobacterium tuberculosis	**11**
Figure 04	Représentation schématique de la paroi cellulaire de Mycobacterium Tuberculosis.	**12**
Figure 05	Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination par voie sanguine et lymphatique à partir de la lésion initiale pulmonaire	**18**
Figure 06	Organisation du granulome primaire	**19**
Figure 07	Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d'origine asiatique. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et évacuation de matériel caséeux. D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie.	**25**
Figure 08	Observation microscopique de frottis faisant apparaitre des BAARs par la coloration de Ziehl-Neelsen (A) et par la coloration à l'Auramine O (B	**32**
Figure 09	Colonies jaunes rugueuses de Mycobacterium tuberculosis en culture sur milieu solide	**34**
Figure 10	Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras.	**42**
Figure 11	prélèvement de crachat	**51**
Figure 12	Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras.	**54**
Figure 13	Etapes de préparation de frottis	**55**
Figure 14	Etapes de coloration des frottis avec fushine de Ziehl	**56**
Figure 15	Etapes de décoloration des frottis**.**	**57**
Figure 16	Contre coloration des frottis par bleu de méthylène.	**58**
Figure 17	observation microscopique	**59**
Figure 18	résultat positive d'IDR d'enfant	**63**
Figure 19	lame positive	**64**

Figure 20	culture positive	**66**
Figure 21	nombre de cas de la tuberculose entre 2000 à 2024	**68**
Figure 22	répartition de cas de la tuberculose selon la région à Beni Slimane de 2000 à 2024	**69**
Figure 23	répartition de cas de la tuberculose selon le sexe (2000/2024)	**70**
Figure 24	répartition des cas de la tuberculose selon les tranches d'âge à Beni Slimane de 2000-2024	**72**
Figure 25	répartition des cas de tuberculose selon la localisation à Beni Slimane de (2000-2024)	**74**

Liste des tableaux

Tableau N°		Page
Tableau 1	Antituberculeux pour le traitement chez l'adulte (A) et chez l'enfant (E)	**45**
Tableau 2	Expression des résultats de la microscopie	**65**
Tableau 3	Enregistrement des résultats de la culture	**66**
Tableau 4	Nombre de cas de tuberculose déclarés à Beni Slimane durant la période de 2000 à 2024	**67**
Tableau 5	répartition des cas selon la région touchée par la tuberculose au niveau de Beni Slimane (2000/2024).	**68**
Tableau 6	répartition des cas de tuberculose selon le sexe au niveau de Beni Slimane (2000-2024)	**70**
Tableau 7	répartition des selon les tranches d'âge touchée par tuberculose au niveau de Beni Slimane (2000-2024).	**71**
Tableau 8	répartition des cas de tuberculose selon la localisation à Beni Slimane de (2000/2024)	**73**
Tableau 9	le nombre de rechute de 2000 à 2024	**74**
Tableau 10	code de lecture de frottis colorés à l' Auramine recommandé par l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoire.	Annexe
Tableau 11	code de lecture des frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen recommandée par l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoire.	Annexe

Liste d’abréviation :

TM : Tuberculose maladie

ITL : infection de tuberculose maladie

VIH : immunodéficience humaine

BK : Bacille de Koch

TB : Tuberculose

IDR : intradermo réaction

MT : Tuberculose milliaire

TFN : Tumor Necrosis Factor

CD : cellule dendritique

BCG : Bacille Calmette et Guérin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Remerciement

Dédicaces

Listes des figures

Liste des tableaux

Abréviation

Sommaire

Résumé

Partie bibliographique

1 INTRODUCTION : 1

2 Chapitre I 3

2.1 Généralité de Tuberculose..... ….3

2.1.1 Définition : 3

2.1.2 Histoire naturelle de la tuberculose :..... 3

2.1.3 Epidémiologie :..... 4

2.1.3.1 Dans le monde : 4

2.1.3.2 En Algérie :..... 6

3 Chapitre II..... 8

3.1 Caractère bactériologique de Mycobacterium tuberculosis : 8

3.1.1 Infection tuberculose :..... 8

3.1.2 Le complexe tuberculeux : 8

3.1.2.1 Mycobacterium tuberculosis :..... 9

3.1.2.2 Mycobacterium bovis et Mycobacterium bovis BCG :..... 9

3.1.2.3 Mycobacterium africanum :..... 9

3.1.2.4 Mycobacterium microti : 9

3.1.2.5 Mycobacterium caprae : 9

3.1.2.6 Mycobacterium pinnipedii :..... 10

3.1.2.7 Mycobacterium Canetti : 10

3.2 Caractère de l'agent responsable de la tuberculose : Mycobacterium tuberculosis : …….10

3.2.1 Caractère morphologique : 10
3.2.2 Caractère génétique :..... 13
3.2.3 La Croissance : 13
3.2.4 Virulence : 14
3.2.5 Mode de contamination..... 15
4 Chapitre III 17
4.1 La tuberculose maladie 17
4.1.1 Physiopathologie..... 17
4.1.1.1 Formation de granulome..... 17
4.1.1.2 Evaluation de nécrose caséeuse : 19
4.1.2 Symptôme :..... 20
4.1.2.1 Signes généraux : 20
4.1.2.2 Signes cliniques respiratoires :..... 20
4.1.2.3 Signes cliniques extra-respiratoires.....**Error! Bookmark not defined.**1
4.1.3 Les formes cliniques de la tuberculose : 21
4.1.3.1 La primo-infection tuberculeuse : 21
4.1.3.2 Tuberculose latente : 22
4.1.3.3 Tuberculose maladie (active):..... 22
4.1.3.4 Tuberculose pulmonaire : 22
4.1.3.5 Tuberculose extra pulmonaire : 23
4.1.3.6 Tuberculose zoonotique : 28
5 Chapitre IV..... 30
5.1 Diagnostic de tuberculose : 30
5.1.1 Prélèvements :..... 30
5.1.2 Diagnostic clinique 31
5.1.3 Diagnostic bactériologique :..... 31
5.1.3.1 L'examen microscopique 31
5.1.3.2 La culture :..... 32
5.1.3.3 L'identification des cultures de bacilles de la tuberculose : 35

5.1.3.4 Identification des espèces de mycobactéries à partir de cultures positives : ……..37

5.1.3.5 Nouvelles méthodes antigéniques par immunochromatographie :..... 38

5.1.3.6 Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse : 38

5.1.4 Diagnostic moléculaire :..... 38

5.1.4.1 Technique d'amplification génique, la polymérase Chain réaction (PCR) : …….....39

5.1.4.2 Xpert MTB/RIF (Genexpert) :..... 40

5.1.4.3 Les tests de production d'IFNγ :..... 40

5.1.5 Intradermoréaction à la tuberculine(IDR) :..... 41

5.1.6 Les tests de sensibilité ou antibiogrammes :..... 42

5.1.7 Tuberculose multi résistante :..... 43

5.1.8 Facteurs de risque de tuberculose :..... 43

5.1.9 Traitement de la tuberculose maladie :..... 44

5.1.9.1 Traitements associés :..... 46

5.1.9.1.1. Corticothérapie ……46

5.1.9.1.2. Chimio prophylaxie ……46

5.1.10 Vaccination par le BCG :..... 46

5.1.11 Résistance du complexe tuberculeux aux antibiotiques antituberculeux : ……47

5.1.1.1.1 Résistance naturelle :..... 47

5.1.1.1.2 La résistance acquise aux antituberculeux :..... 48

Partie expérimentale :

1.Objectif 49

2.Période et lieu d'étude 49

3.Données récoltées..... 49

4.. Matériels et Méthodes : 49

4.1.. Matériels biologique..... 49

4.1.1-. Échantillon: 49

4.2.- Matériels de laboratoire 50

4.2.1-.Instruments et appareillages..... 50
4.2.2. Réactifs et colorants..... 51
4.2.3.. Milieu de culture..... 51
4.3.. Méthodes 51
4.3.1..prélèvements..... 51
4.3.1.1les crachats 51
4.3.2.2.Tubage gastrique 52
4.3.2.. Les examens 52
4.3.2.1. Le test intradermo réaction (IDR)..... 52
4.3.2.2 Examen microscopique direct de crachat :..... 55
4.3.2.3.. examen bactériologique par la culture..... 61
5-1--Résutat……67
5.1.1.Test intradermo-reactio (IDR) :..... 63
5.1.2.Examen microscopique direct de crachat :..... 64
5.1.3.examen bactériologique par la culture :..... 66
5.2.Résultats de l'étude réteospective :..... 67
5.2.1.Nombre des cas de la tuberculose entre 2000 et 2024 :..... 67
5.2.2.Répartition des cas de tuberculose selon la région (2000/2024) :..... 68
5.2.3.Répartition de cas selon le sexe :..... 70
5.2.4.Répartition de cas de la tuberculose selon l'âge : 71
5.2.5.Répartition de cas de tuberculose selon la localisation : 73
5.2.6 RECHUTE……..75
Discussion ……..76
CONCLUSION:……...80
Recommandations……81
Référence bibliographique
Annexe

Résumé :

Une étude rétrospective de la tuberculose a été menée au niveau d'unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR) de la région de Beni Slimane. L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence de la maladie sur les 24 années (Janvier 2000-Mars 2024). Le bacille tuberculeux a été recherché par observation microscopique des crachas, test intradermo réaction(IDR), biopsies ganglionnaire et pleurale et la culture.

Nos résultats ont montré que le nombre de tuberculose extra-pulmonaire est plus fréquente soit un pourcentage 68.54% par rapport la tuberculose pulmonaire par un pourcentage 31.46%. Parmi les tuberculoses extra-pulmonaires, la localisation ganglionnaire est la forme la plus fréquente. La population de sexe féminin était la plus touchée par la tuberculose avec taux 56.92%, les tranches d'âges la plus touchée était entre (21ans-30ans) avec taux30.24%.

La tuberculose reste redoutable et fortement contagieuse ce qui nécessite un dépistage permanent et continu afin d'éradiquer cette maladie.

Mots clés:

Tuberculose, BCG, pulmonaire, *Mycobacterium tuberculosis*, Beni Slimane

Abstract :

A retrospective study of tuberculosis was carried out at the tuberculosis and respiratory disease surveillance unit (USTMR) in the Beni Slimane region. The main objective of this study is to determine the prevalence of the disease over 24 years (January 2000-March 2024). The tuberculosis Bacillus was searched by a microscopic observation of sputum, intradermal reaction test (IDR), lymph node and pleural biopsies and culture.

Our results showed that the number of extra-pulmonary tuberculosis is more frequent, i.e. a percentage of 68.54% by compared to pulmonary tuberculosis by a percentage of 31.46%. Among extra-pulmonary tuberculosis, lymph node localization is the most common form. The female population was the most affected by tuberculosis with a rate of 56.92%, the age groups most affected were between (21 years-30 years) with a rate of 30.24%.

Tuberculosis remains highly contagious, which requires permanent and continuous screening and testing in order to eradicate the disease

Keywords:

Tuberculosis, BCG, pulmonary, *Mycobacterium tuberculosis*, Beni Slimane

الملخص:

تم اجراء دراسة استرجاعية لمرض السل على مستوى وحدة مراقبة السل و امراض الجهاز التنفس (USTMR)في منطقة بني سليمان. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار المرض على مدى 24 عام (جانفي 2000-مارس 2024).تم البحث على عصية السل عن طريق المراقبة المجهرية للبلغم، اختبار التفاعل داخل الادمة (IDR) ، العقدة اللمفاوية، الخزعات الجنبية و الزرع.

اظهرت النتائج ان عدد حالات السل خارج الرئة هي الاكثر شيوعا بنسبة68.54% مقارنة بالسل الرئوي الذي يكون بنسبة 31.46%. من بين حالات السل خارج الرئة، يعد توطين العقد اللمفاوية هو الشكل الاكثر شيوعا. وكانت الاناث الاكثر تأثرا بمرض السل بنسبة 56.92%، والفئات العمرية الاكثر اصابة بين (21 سنة-30 سنة).

ويعد مرض السل مرض شديد العدوى، مما يتطلب اجراء فحص دائم ومستمر للقضاء عليه.

الكلمات المفتاحية:

السل، BCG، الرئوي، عصية كوخ، بني سليمان

INTRODUCTION :

La tuberculose, maladie transmissible et l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde et Jusqu'à l'émergence de la pandémie de COVID19,(mondiale de la Santé 2022)**.**

Elle est causée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, dont la propagation se fait par voie aérienne, lorsque les personnes atteintes de tuberculose toussent par exemple. La maladie touche généralement les poumons (tuberculose pulmonaire) mais peut également avoir d'autres localisations (tuberculose extra pulmonaire). Environ un quart de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium. Tuberculosis*(mondiale de la Santé 2020)

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 10 millions des personnes ont contracté la tuberculose en 2019, nombre qui a diminué très lentement au cours des dernières années**(OMS, 2020).**

En Algérie, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire et demeure une priorité du système de santé .D'ailleurs, réaffirme-t-il, l'Algérie est toujours engagée pour mettre fin à cette maladie à l'horizon2035(Anon s.).

La tuberculose est une maladie qui peut être guérie et évitée. Environ 85 % des personnes qui développent la tuberculose peuvent être traitées avec succès par un schéma thérapeutique de 6 mois, qui a pour autre avantage de réduire la transmission ultérieure de l'infection. Depuis 2000, les traitements antituberculeux ont permis d'éviter plus de 60 millions de décès, bien que l'accès soit encore loin de l'objectif de la couverture sanitaire universelle (CSU) et que des millions de malades restent non diagnostiqués et non traités. Les personnes atteintes d'une infection à tuberculose latente peuvent bénéficier d'un traitement préventif. Le nombre de personnes développant l'infection et la maladie (et, par conséquent, le nombre de décès liés à la tuberculose) peut également être réduit par une action multisectorielle visant à agir sur

les déterminants de l'infection tels que la pauvreté, la sous-nutrition, l'infection à VIH, le tabagisme et le diabète.**(Mondiale de la Santé 2020)**

Notre étude est une analyse rétrospective des cas de tuberculose humaine recensés les vingt-quatre années (de janvier 2000 à mai 2024). Notre objectif est déterminé la prévalence de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire colligés au niveau de l'établissement public de santé de proximité (E.P.S.P) de Beni Slimane.

Partie bibliographique

Chapitre I
Généralité sur la Tuberculose

I-1-Définition :

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au bacille de koch (BK**)**(Jabri et al. 2016a) ,provoquée par une mycobactérie du groupe tuberculosis, essentiellement Mycobacterium tuberculosis, plus rarement bovis ou africanum. C'est un bacille intracellulaire facultatif, de métabolisme aérobie strict et de croissance lente .L'homme est le réservoir habituel de *Mycobacterium tuberculosis* **(Maillet, Janssen, et Fraisse 2020)**

La tuberculose se propage par voie aérienne lorsque des personnes atteintes de tuberculose projettent la bactérie dans l'air (en toussant par exemple). Cette maladie touche généralement les poumons (tuberculose pulmonaire), mais peut toucher d'autres organes. La plupart des personnes (près de 90 %) qui développent la maladie sont des adultes et plus souvent des hommes que des femmes. Près d'un quart de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium. tuberculosis***(mondiale de la Santé 2022)**.

I-2-Histoire naturelle de la tuberculose :

La tuberculose Décrit pour la première fois en 1969 par le microbiologiste français Georges Canetti, chercheur à l'Institut Pasteur qui consacra sa vie à l'étude de la tuberculose. Chaque année, le prix Georges, Jacques et Elias Canetti récompense des chercheurs de l'Institut Pasteur(Anon s. d.-d)

L'histoire naturelle de la tuberculose peut se décomposer en plusieurs stades La primo-infection tuberculeuse correspond au premier contact de l'organisme avec le Bacille de Koch. Elle évolue de façon exceptionnelle d'emblée vers une tuberculose maladie. En effet, dans 95 % des cas, malgré la contamination, le Bacille de Koch reste à l'état quiescent: c'est l'infection de tuberculose latente, les sujets restent asymptomatiques. Ces personnes bien qu'infectées par *Mycobacterium tuberculosis*, n'ont pas de Tuberculose maladie et ne sont pas contagieuses. L'infection de tuberculose latente a pour conséquence une positivité du test cutané à la tuberculine (intradermo-réaction ou IDR) ou du test de libération de l'interféron gamma (IGRA). Cette situation est un état d'équilibre qui peut être bousculé par un événement intercurrent, notamment la survenue d'une immunodépression. Environ 10 % de la population infectée et ayant donc une infection de tuberculose latente évoluera vers une Tuberculose maladie. Celle-ci survient plusieurs mois à plusieurs années après la contamination. Le risque de développer une Tuberculose maladie diminue avec le temps et il est plus élevé dans les deux années qui suivent la contamination (7,5%): 5%développerontlamaladie dans la première année suivant la contamination et il s'agit en fait de cas de tuberculose d'emblée évolutive, alors que 2,5 % la développeront dans la deuxième année suivant la contamination. Au-delà de deux ans après la contamination le risque de développer une Tuberculose maladie est estimé à 2,5 %. Ce risque est majoré en cas d'immunodépression (traitement immunosuppresseur, infection par le VIH) ainsi que chez les enfants.**(De Laroche et al. 2020).**

I-3-Epidémiologie :

I-3-1-Dans le monde :

À l'échelle mondiale, la tuberculose est l'une des 10 principales causes de décès, et la principale cause de décès dû à un agent infectieux unique (devant le VIH/sida)**(Maillet et al. 2020).**

Le bacille de koch est responsable de 9,6 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie. Il faut compter près de 2 milliards de personnes soit un tiers de la population

mondiale constitue le réservoir du bacille. La tuberculose est responsable de 1,5 millions de mort dans le monde dont95 % relèvent des pays à revenu faible et intermédiaire**(Jabri et al. 2016a).**

En 2019, le nombre de décès dus à la tuberculose a été estimé à 1,2 million (intervalle : 1,1–1,3 million) chez les personnes négatives pour le VIH (en baisse par rapport au 1,7 million de décès en 2000), auxquels s'ajoutent 208 000 décès supplémentaires (intervalle : 177 000 –242 000)6 chez les personnes positives pour le VIH (en baisse par rapport aux 678 000 décès en 2000).

Les hommes (âgés de ≥15 ans) représentaient 56 % de l'ensemble des personnes développant la tuberculose en 2019 ; les femmes et les enfants (âgés de <15 ans) représentaient respectivement 32 % et 12 % des cas. Sur l'ensemble des cas de tuberculose, 8,2 % étaient des personnes vivant avec le VIH.

Sur le plan géographique, la plupart des cas de tuberculose en 2019 se trouvaient dans les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est (44 %), de l'Afrique (25 %) et du Pacifique occidental (18 %), avec des pourcentages plus faibles observés dans les Régions OMS de la Méditerranée orientale (8,2 %), des Amériques (2,9 %) et de l'Europe (2,5 %)**(mondiale de la Santé 2020).**

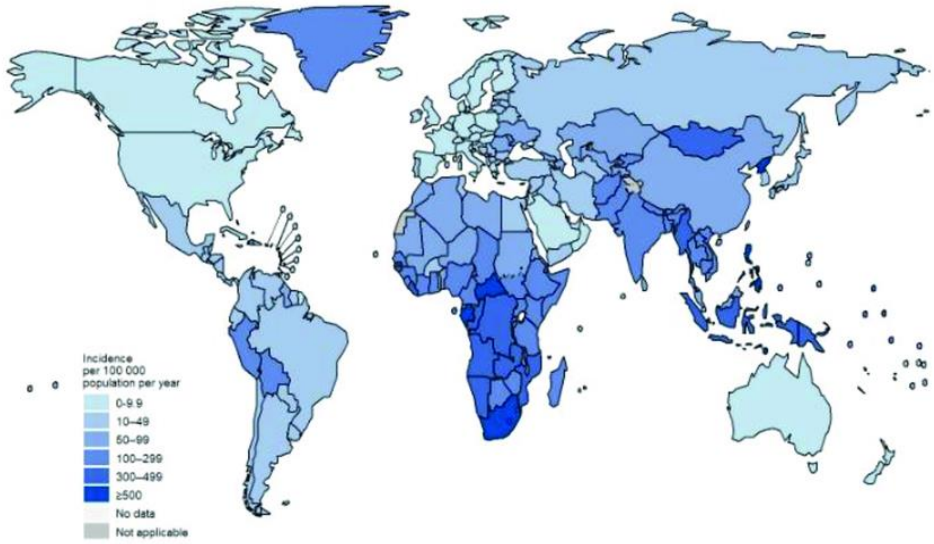


Figure 1 :Incidence de la tuberculose dans le monde en 2020(OMS,2021)

I-3-2-En Algérie :

L' épidémiologie de la tuberculose est largement influencé par les condition de la vie et l'application des mesures techniques de la lutte contre la tuberculose .En Algérie la situation épidémiologique a évolué en plusieurs étape ,suivant le développement de conditions socioéconomique générale et des services de santé ainsi que l'évolution des conception mondiales de lutte contre la tuberculose . Méthodes les sources de l'analyse de la situation épidémiologique se réfèrent aux résultats de certaines enquêtes tuberculiniques et épidémiologiques ainsi que le recueil du système d'information couvrant tout le territoire national à partir de l'année 1982.

Plusieurs périodes de l'évolution de situation épidémiologique de la tuberculose ont été identifiées et qui correspondent à des changements socioéconomiques ou dans la prise en charge de la maladie Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose tournait autour de 300 cas pour 100 000 habitants. Au lendemain de l'indépendance et jusqu'à la fin des années 80, il y a eu une réduction considérable du Risque Annuel de l'infection, de la morbidité liée à la maladie et la régression spectaculaire de la tuberculose de l'enfant. À partir de 1990, la courbe de l'évolution de la tuberculose connaît une stagnation puis une élévation de l'incidence de la tuberculose à cause de nombreux problèmes. À partir de l'année 2000, la relance des activités du programme antituberculeux a permis de constater une régression de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016. Durant cette période l'incidence de la tuberculose extra pulmonaire déclarée augmente rapidement dépassant de loin celle de la source de la maladie (TP) ces dernières années**.(Alihalassa 2018)**

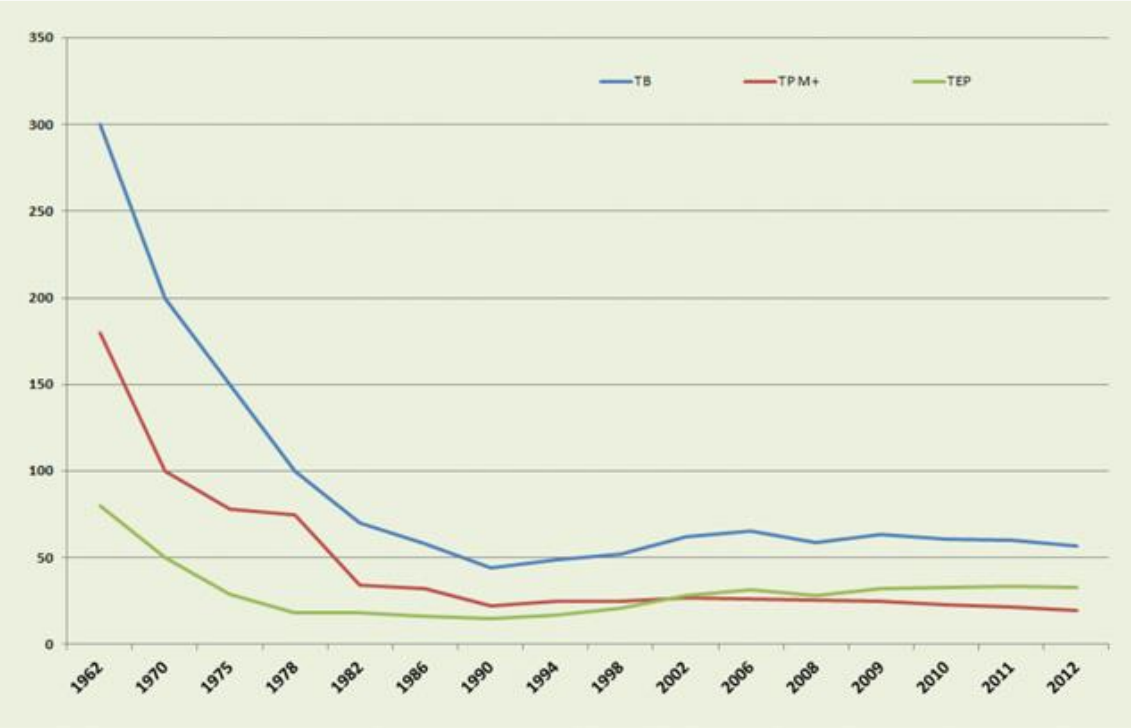


Figure 02 : évolution du toux de la tuberculose **(Alihalassa 2018).**

Chapitre II
Caractère bactériologique de *Mycobacterium tuberculosis* :

II-1-Infection tuberculose :

La tuberculose est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne. Elle se transmet d'homme à homme. Le germe responsable est le bacille de la tuberculose ou *Mycobacterium tuberculosis* **(Ait-khaled et Enarson 1999).**Les personnes infectées se répartissent en deux groupes, selon qu'elles sont atteintes d'une infection tuberculeuse latente (ITL) un état clinique asymptomatique non transmissible ou d'une tuberculose active, qui se caractérise par la présence de symptômes cliniques dus à une infection pouvant être présente dans de nombreux organes. Bien que *Mycobacterium tuberculosis,* la bactérie qui cause la tuberculose, puisse infecter plusieurs parties de l'organisme, la tuberculose pulmonaire est la principale forme transmissible. Notre perception de l'infection à *Mycobacterium. tuberculosis*, comme un état clairement binaire pouvant être soit actif ou latent, a récemment changé, les vues plus modernes envisageant l'infection plutôt comme un spectre d'états pathologiques **(Gallant, Duvvuri, et McGuire 2017).**

Mycobacterium tuberculosis est également associé à plusieurs autres maladies humaines, telles que des complications pulmonaires, des maladies auto-immunes et des syndromes métaboliques. En outre, il n'a été récemment constaté que l'infection à Mycobacterium. tuberculosis peut également interagir réciproquement avec le microbiome humain, qui a un lien étroit avec l'équilibre immunitaire et la santé **(Chai, Zhang, et Liu 2018).**

II-2-Le complexe tuberculeux :

La famille des Mycobacteriaceae englobe un groupe diversifié de bactéries qui présentent différents traits de pathogénicité chez les animaux et les humains et

présente divers réservoirs hôtes et dynamiques de croissance dans la culture **(Kanabalan et al. 2021)**.

II-2-1Mycobacterium tuberculosis:

La tuberculose est une maladie infectieuse secondaire à la multiplication de bactéries faisant partie du genre *Mycobacterium* **(Ait-khaled et Enarson 1999).** Il s'agit de la cause prédominante de la tuberculose humaine et sans doute du pathogène bactérien humain le plus efficace. **(Asiimwe 2008).**

II-2-3-Mycobacterium bovis et Mycobacterium bovis BCG **:**

La tuberculose bovine, causée par *Mycobacterium. bovis* (ou les autres membres du complexe tuberculosis), peut être une zoonose **(CISSE et al. 2008)**.

II-2-3-Mycobacterium africanum :

Mycobacterium. africanum , qui provoque la tuberculose chez l'homme uniquement dans certaines régions d'Afrique **(Delogu, Sali, et Fadda 2013)**. Il peut se transmettre de manière rare à l'homme par le lait non pasteurisé ou non bouilli**(Ait-khaled et Enarson 1999).**

II-2-4-Mycobacterium microti :

Mycobacterium microti fait partie du complexe *Mycobacterium tuberculosis (*MTC). *Mycobacterium microti* est généralement considéré comme un agent pathogène des petits rongeurs, bien que des infections sporadiques chez une gamme d'autres mammifères, y compris les animaux domestiques et l'homme**(Palgrave et al. 2012).**

II-2-5-Mycobacterium caprae :

Mycobacterium. Caprae a été initialement décrit comme l'agent causal de la tuberculose chez les chèvres. Cependant, cet agent pathogène a été isolé d'autres espèces domestiques (bovins, ovins, porcins) et sauvages (cerf élaphe, sanglier et renard roux), *Mycobacterium. caprae* a été principalement signalé dans les pays européens, principalement dans les régions du centre et du sud du continent**(Reis et al. 2020).**

II-2-6-Mycobacterium pinnipedii :

Mycobacterium pinnipedii cause la tuberculose chez les espèces de pinnipèdes libres et en captivité dans le monde entier**(Kriz et al. 2011)**. Une infection à *Mycobacterium. Pinnipedii* a également été décrite chez l'homme **(Kriz et al. 2011).**

II-2-7-Mycobacterium Canetti :

Mycobacterium Canetti est responsable de tuberculose ganglionnaire non transmissible et de tuberculose pulmonaire chez les personnes exposées dans la Corne de l'Afrique. **(Aboubaker Osman, Garnotel, et Drancourt 2017).**

II-3-Caractère de l'agent responsable de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis :*

II-3-1-Caractère morphologique :

Mycobacterium. Tuberculosis est une bactérie acido-résistante, micro aérobie, a sporulée et immobile, sensible à la chaleur et aux UV, détruite en 5 min par l'alcool à 70% =. Les bacilles sont en forme de bâtonnets légèrement incurvés de 0,2 à 0,6 µm de diamètre sur 1,0 à 10 µm de longueur (Fig. 1B) ou droits qui peuvent se ramifier. Ces mycobactéries sont des pathogènes intracellulaires cultivables, à aspect rugueux, avec une croissance très lente de 20 – 21 jours (1ère colonie au 7ème jour) par incubation à 37°C sur les milieux solides (Fig. 1A) et de 10-15 jours (1ère trouble bactérien au 3ème jours) pour les milieux liquides**(Klotoe 2018a).**

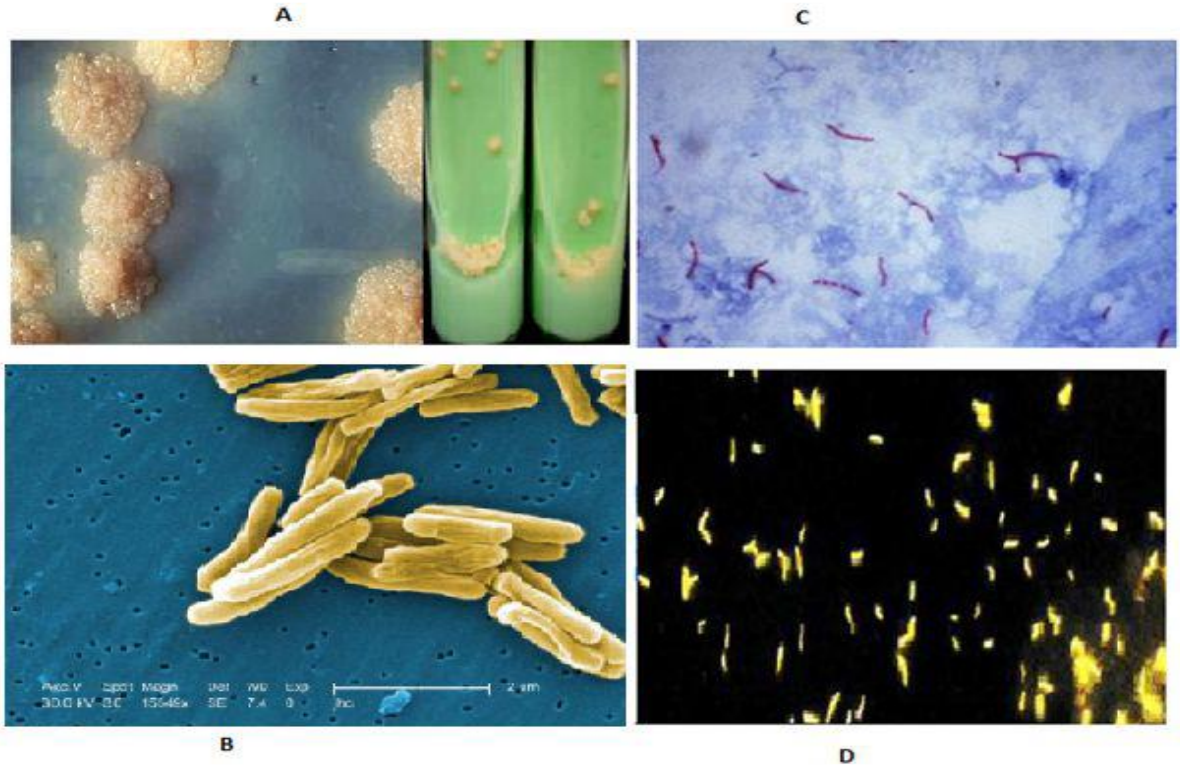


Figure 03: Phénotype de *Mycobacterium tuberculosis*.

A- colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu solide Löwenstein-Jensen (boites de://bacte Pétri x5 et pente en flacon x1)

B- Vue au microscope électronique à balayage de Mycobacterium tuberculosis, Coloration Ziehl-Neelsen de *Mycobacterium tuberculosis* (microscopie optique x1000), Décoloration à l'Auramine de *Mycobacterium tuberculosis* (microscopie à fluorescence x1000**(Klotoe 2018).**

Mycobacterium. Tuberculosis est peu colorée par les colorants ordinaires et à la coloration de Gram à cause de la forte teneur en lipides de sa paroi cellulaire. Elle est donc colorée par deux méthodes : la coloration de Ziehl-Neelsen (Fig. 1C) et la coloration à l'Auramine (Fig. 1D) mais la coloration de Ziehl-Neelsen est généralement utilisée. La méthode de Ziehl-Neelsen permet de mettre en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants (B.A.A.R.) après coloration (fuchsine phéniquée à chaud, décoloration par acide-alcool, recoloration par le bleu de méthylène). Les bacilles apparaissent roses sur fond bleu. Lors de la coloration à l'Auramine, l'Auramine se fixe sur le bacille et le rend fluorescent. Après traitement à l'acide-l 'alcool, les bacilles sont observés au microscope à fluorescence utilisant une diode

électroluminescente (LED). Les bacilles apparaissent fluorescents, brillants sur le fond noir de la préparation(**Klotoe 2018a).**

La paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* est très riche en lipides, ce qui la rend particulièrement imperméable à de nombreux agents et lui conférant une résistance aux antibiotiques et agents thérapeutiques. La paroi cellulaire mycobactérienne est constituée d'une couche de peptidoglycane liée de manière covalente à une couche d'arabinogalactane (un polysaccharide) relié par des liaisons esters aux acides gras à longues chaînes ou acides mycoliques**(Klotoe 2018a).**

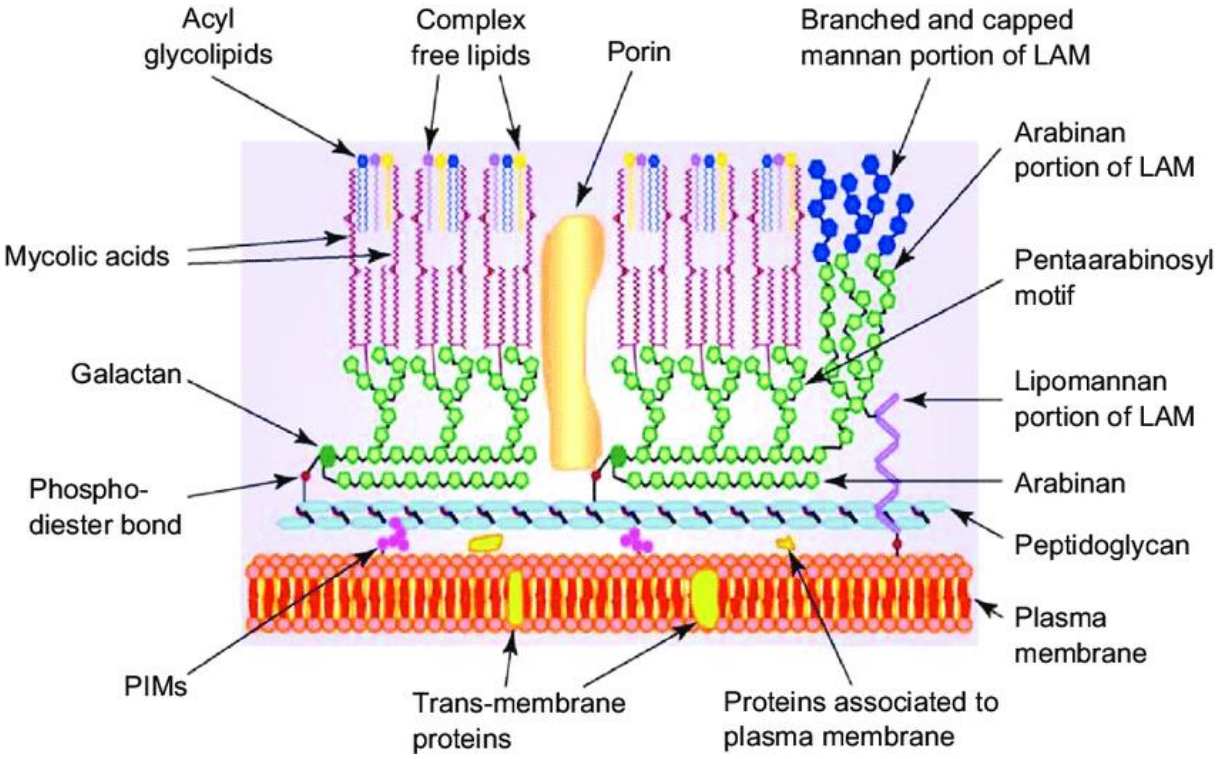


Figure 04: Représentation schématique de la paroi cellulaire de *Mycobacterium Tuberculosis* **(Klotoe 2018).**

L'enveloppe mycobactérienne se compose de la membrane plasmique (PM), du périplasme (Peri), de la mycomembrane (OM) et d'une capsule. La membrane plasmique mycobactérienne a une composition classique en phospholipides alors que

la paroi (composé du mAGP et de la mycomembrane) et la capsule ont une composition complexe en lipides, glycoconjugués et protéines. Au-dessus de la membrane plasmique, le périplasme (Peri) contient une couche granuleuse (GL) composée de protéines**(Geraud 2021).**

La capsule mélange de polysaccharides, protéines et lipides, avec une composition différente entre mycobactéries pathogènes et non-pathogènes **(Sani, Houben et al. 2010).** Chez les espèces pathogènes, la présence de certains glycanes dans la capsule est fondamentale pour l'interaction avec le macrophage et pour inhiber la réponse pro-inflammatoire. La capsule représente aussi une barrière passive qui empêche la diffusion de macromolécules à l'intérieur de l'enveloppe bactérienne. Elle secrète des enzymes impliquées dans la détoxification d'intermédiaires d'oxygène réactifs (catalase, peroxydase, superoxyde dismutase) qui sont impliqués dans la résistance de la bactérie aux mécanismes microbicides de l'hôte**(Segala 2012).**

II-3-2-Caractère génétique :

Le génome d'une souche *Mycobacterium tuberculosis* de référence utilisée jusqu'à nos jours, la souche H37Rv a été séquencé et annoté en 1998. Il s'agit d'un génome constitué d'un chromosome unique et circulaire de 4.411.532 paires de bases, comprenant 3995 phases de lecture et formant environ 4000 gènes. L'ADN de *Mycobacterium. tuberculosis* présente un taux élevé en guanine et en cytosine (65,6%) sauf dans quelques régions particulières telles que les gènes qui codent pour les protéines transmembranaires. Une grande partie des gènes (6% du génome) semble coder pour des enzymes impliqués dans la synthèse et la dégradation de lipides. Plus de 50% des protéines codées ont des fonctions connues actuellement**(Ratovonirina 2017).**

II-3-4-La Croissance :

La culture de ces bactéries exige des milieux de culture spéciaux. Sur les milieux solides, seuls les milieux contenant du sérum, de la glycérine, de la pomme de terre glycérinée, de l'œuf ou de l'albumine bovine permettent une culture abondante. Ainsi, les milieux de culture les plus utilisés pour la détection de la bactérie sont les milieux solides de Löwenstein-Jensen riches en œuf, les milieux gélosés ou liquides de Middle brook (7H9, 7H10, 7H11) contenant de l'acide oléique, de l'albumine, du dextrose et de la catalase (OADC). Elles forment des colonies rugueuses de couleur crème **(Klotoe 2018b).**

Les bouillons liquides doivent absolument être supplémentés d'un détergent anionique doux, habituellement le tween 80, afin d'empêcher ces bactéries à paroi très hydrophobe de s'agglomérer et de former une culture hétérogène. Dans les meilleures conditions, le temps de doublement moyen du bacille de Koch est d'environ 24 heures, tant in vitro que chez des animaux infectés. Il faut donc compter un peu plus de trois semaines avant de voir apparaître les premières colonies sur gélose. Une fois à maturité, celles-ci montrent une texture rugueuse et leur taille est relativement importante **(Rodrigue 2008).**

II-3-5-Virulence :

La paroi mycobactérienne est, en effet, particulièrement riche en lipides et contient des molécules uniques dans le monde bactérien telles que les acides mycoliques, acides gras à très longues chaines (C80) propres aux *Mycobacteriaceae*. L'organisation unique de cette paroi et sa richesse en composés singuliers fortement hydrophobes lui confère une grande imperméabilité à de nombreux antibiotiques et participe à la virulence des mycobactéries.
La paroi mycobactérienne se situe à l'interface avec l'hôte et représente un réservoir de facteurs de virulence. Le rôle des acides mycoliques dans la virulence *de*

Mycobacterium Tuberculosis est par exemple très bien documenté. Il a été démontré que leurs fonctions oxygénées étaient importantes pour le maintien de la perméabilité

de la mycomembrane et que leur perte entrainait une atténuation de la virulence mycobactérienne chez la souris. Les acides mycoliques peuvent aussi être décorés de motifs cyclopropanes et la perte de la machinerie cellulaire responsable de cette modification entraine une atténuation sévère de la virulence de la bactérie chez la souris. De façon similaire, la mutation de gènes impliqués dans la synthèse d'un autre composant de la paroi, le phosphatidylinositol mannoside, entraine un effet notable sur la pathogénicité de *Mycobacterium. Tuberculosis*. On peut aussi noter d'autres

molécules composant la paroi mycobactérienne et impliqué dans la virulence de la bactérie. Le lipoarabinomannane et son précurseur synthétique, le lipomannane, sont tous deux des composants de la paroi impliqué dans différents mécanismes tel que l'inhibition de la maturation du phagosome **(Geraud 2021).**

II-4-Mode de contamination

L'infection tuberculeuse se transmet essentiellement par voie aérienne à partir d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère orolaryngée .Lorsque le patient tousse ou éternue, il émet des particules infectantes. Il s'agit des « gouttelettes de Flugge »qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont susceptibles d'être inhalées par les sujets contacts. Ces gouttelettes contiennent des bacilles infectants qui persistent jusqu'à 9 heures après leur émission. Chez l'homme, le pouvoir pathogène s'observe avec un faible nombre de bacilles infectants, il est de l'ordre de 10 bacilles .La transmission d'un même clone de bactéries d'un patient à l'autre a été prouvée grâce à l'étude génotypique des mycobactéries **(Toujani et al. 2015).**

Le bacille peut rester quiescent dans l'organisme et ainsi constituer une infection tuberculeuse latente. Chez d'autres sujets, le bacille est responsable d'une infection clinique immédiate ou d'une réactivation plus tardive : c'est la tuberculose maladie. Cette réactivation se produit chez 5 à 15% des patients, en fonction de facteurs de risques individuels (âges extrêmes, immunodépression, diabète...) et de facteurs de risque en rapport avec les caractéristiques de la contamination (contage récent, importance de l'inoculum...)**(Moreea 2021).**

L'atteinte respiratoire est la plus fréquente au cours de la tuberculose maladie. L'infection peut évoluer par dissémination bronchogène avec atteinte parenchymateuse, dont l'atteinte caractéristique due à l'évolution du granulome est la caverne.

Le partage de la même chambre par plusieurs personnes et le confinement de l'air sont des facteurs qui favorisent la transmission de l'infection. Ce risque augmente avec la durée de l'exposition. En effet, la fréquence des infections augmente au-delà d'une dizaine d'heures consécutives de contact, toutefois, il n'existe pas de seuil minimal de durée mettant à l'abri du risque de transmission. Un contact unique est à risque en cas de manœuvres médicales.

Inversement, la ventilation des locaux réduit le risque de transmission. Les autres modes de contamination telle la voie digestive ou cutané muqueuse sont exceptionnelles. Le center for disease control (CDC) d'Atlanta a rapporté deux cas de contamination par injection percutanée de produits souillés **(Toujani et al. 2015).**

Chapitre III
La tuberculose maladie

III-1-Physiopathologie

III-1-1-Formation de granulome :

M. tuberculosis est propagé par les résidus de condensation (« droplets nuclei »), particules infectantes aéroportées, expulsées par la toux d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire. Ces minuscules résidus déshydratés peuvent rester en suspension quelques heures après émission. Une fois inhalées, les particules infectieuses se déposent dans les voies respiratoires. La majorité des bacilles sont piégés dans le mucus de la partie supérieure des voies aériennes puis sont évacuées par les mouvements ciliaires. Les bactéries dans les particules qui échappent au système mucociliaire atteignent les bronchioles terminales et les alvéoles où elles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. La phagocytose initie une cascade d'événements qui aboutit soit à un contrôle efficace de l'infection, suivi à une infection tuberculeuse latente, soit à une progression vers la tuberculose maladie. Le résultat dépend essentiellement de la qualité des défenses de l'hôte et de l'équilibre entre les défenses de l'hôte et la mycobactérie qui se modulent réciproquement **(Veziris et al. s. d.).**

Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ et 3 cytokines et/ou interleukines : Tumor Necrosis Factor α (TNFα), Interféron γ (IFNγ) et l'interleukine 12 (IL12) sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse (Figure 1). Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNFα (traitement par anti-TNFα de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en CD4+ et CD8+. Là encore, l'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée (délai de maturation 15 jours environ).

En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, participent à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine. Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires (Figure 2) voire disséminée de la Tuberculose et est favorisée par l'immunodépression. La forme ganglionnaire (Figure 3) est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente.

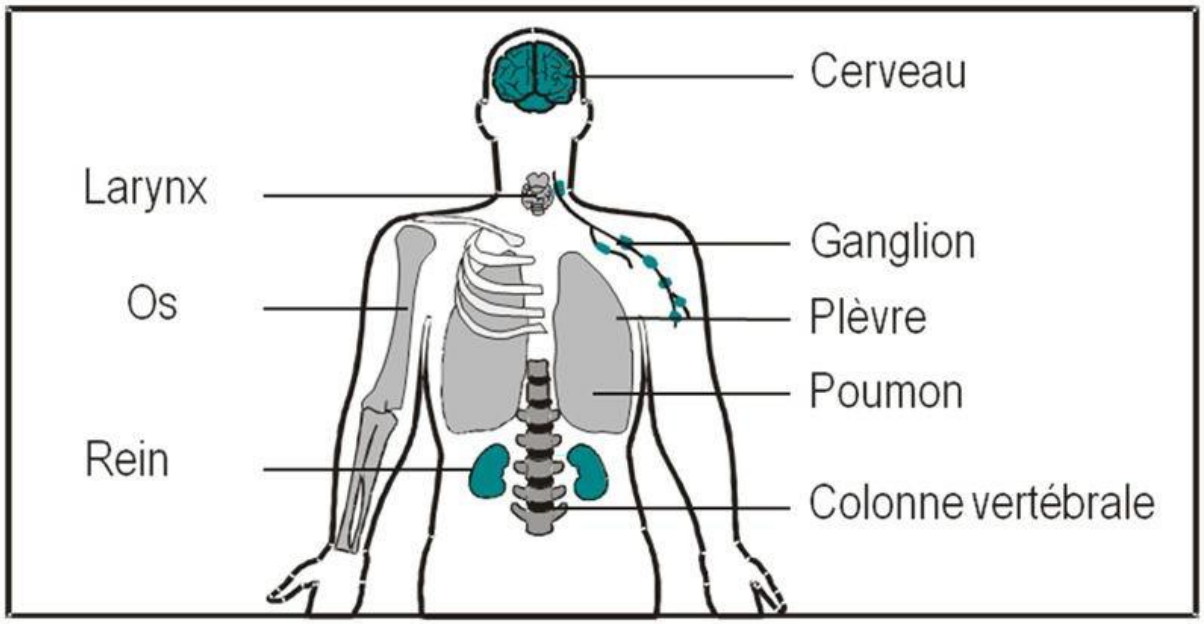


Figure 05 : Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination par voie sanguine et lymphatique à partir de la lésion initiale pulmonaire

L'infiltration tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection). L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la nécrose caséeuse (cf. glossaire) qui est très

évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques(Anon s. d.-a).

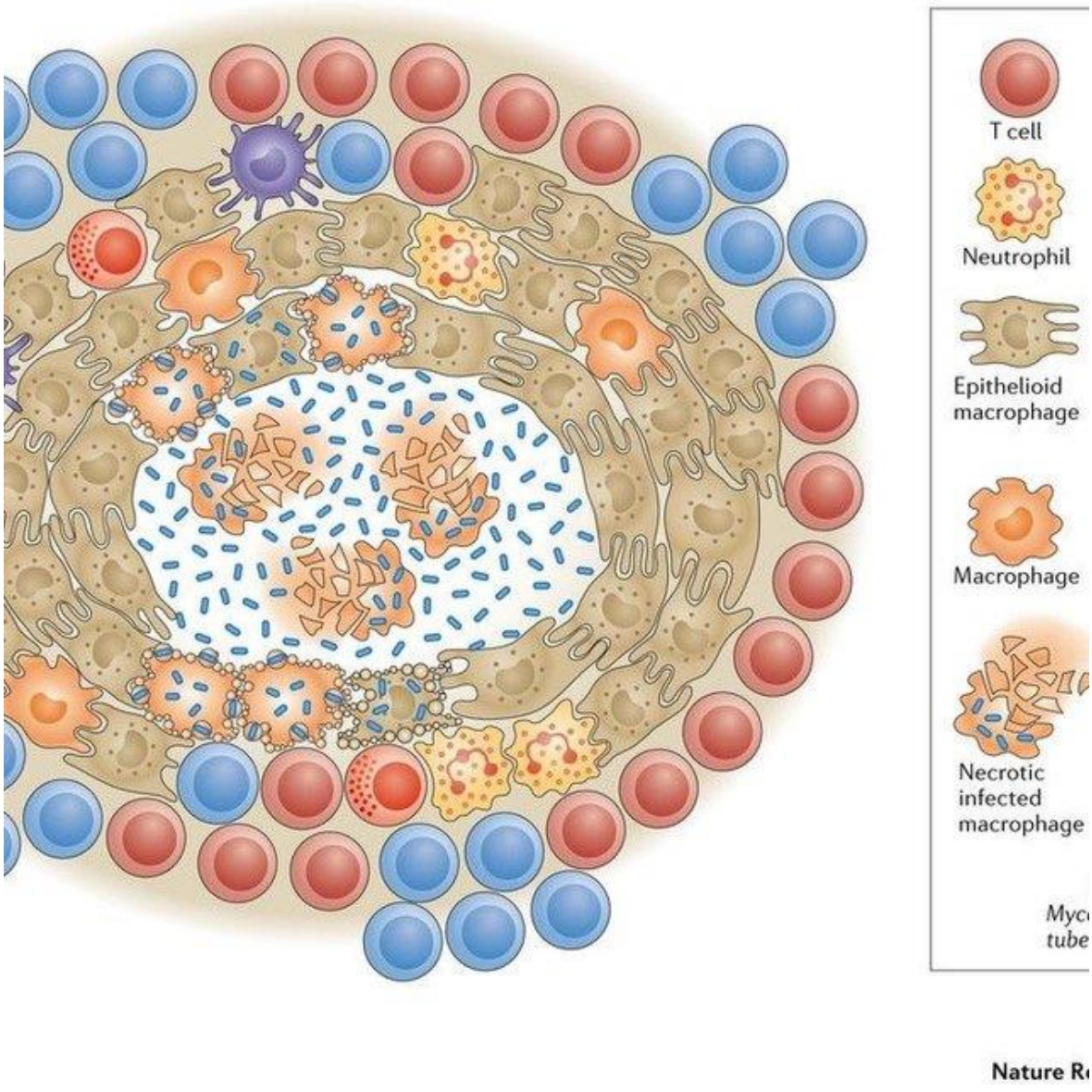


Figure 06: Organisation du granulome primaire

III-1-2-Evaluation de nécrose caséeuse :

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséeuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroit et le foyer se calcifie (calcifications

parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente. Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maitrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une Tuberculose maladie est de 10% sur toute une vie. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le comptage. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie

La nécrose caséeuse s'accumule dans le granulome et se ramollit ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire. Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des lésions cavitaires ouvertes, les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une multiplication intense du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte. Sa multiplication est fonction de la tension en oxygène du milieu environnant. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds. Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de Tuberculose sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire qui contient environ 10°8 bacille tuberculeux (Anon s. d.-b).

III-2-Symptômes :

III-2-1-Signes généraux :

L'altération de l'état général

L'asthénie est fréquente et peut persister tout au long du traitement. L'amaigrissement.

Le début de la maladie. La fièvre, Elle peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées.

III-2-2-Signes cliniques respiratoires :

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui ne cède pas aux traitements symptomatiques. Les hémoptysies ne surviennent que dans 10 % des cas,. La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie ou une atteinte pleurale. Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes.

III-2-3-Signes cliniques extra-respiratoires

Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie :

• signes urinaires d'une tuberculose rénale

• atteinte épididymaire d'une tuberculose génitale masculine

• stérilité d'une tuberculose génitale féminine

•adénopathie clinique fluctuante et parfois même douloureuse, d'une tuberculose ganglionnaire

• douleur lombaire ou articulaire d'une tuberculose osseuse

• dyspnée et douleur thoracique d'une péricardite tuberculeuse

• troubles de la conscience et hyponatrémie d'une tuberculose méningée

•ictère d'une tuberculose hépatique miliaire ou par compression des voies biliaires**. (Anon s. d.)**

III-3-Les formes cliniques de la tuberculose :

III-3-1La primo-infection tuberculeuse :

La primo-infection tuberculeuse (PIT) traduit le premier contact de l'organisme avec le BK et c'est de loin la forme la plus fréquente puisqu'un tiers de la population mondiale est infecté par le BK. Dans la grande majorité des cas, elle est asymptomatique et se traduit par un simple virage des réactions cutanées

tuberculiniques. La PIT est dite alors latente .Dans environ 10 % des cas, la PIT est symptomatique ou patente, associée à des manifestations cliniques et/ou radiologiques. Elle peut se manifester, par une toux, une asthénie, un fléchissement de l'état général avec une fièvre modérée. Un érythème noueux ou une Kératoconjonctivite phlycténulaire peuvent être retrouvés. Des anomalies biologiques peuvent être présentes avec une accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation du taux de la protéine C-réactive ou une leucocytose minime **(Toujani et al. 2015).**

Que la primo infection soit symptomatique ou asymptomatique, le virage de la réaction tuberculinique (test Intradermique Réaction,-IDR positif) et la positivité du test IGRA (Interféron-Gamma Release Assay) est la seule preuve de primo infection tuberculeuse). La primo infection est aussi caractérisée par des anomalies radiologiques telles qu'une adénopathie médiastinale suivie d'une opacité nodulaire du chancre d'inoculation formant un complexe gangliopulmonaire qui sera ultérieurement calcifié **(Klotoe 2018).**

III-3-2-Tuberculose latente :

La tuberculose latente est la forme dormante de la maladie sans manifestation de signes cliniques accompagnée d'une absence d'anomalies sur la radiographie thoracique et une réponse positive aux tests immunologiques IDR et IGRA .La tuberculose « latente » ou « dormante » est très répandue: 1/3 de la population mondiale serait infectée par le bacille. **(Klotoe 2018).**

III-3-3-Tuberculose maladie (active):

La tuberculose active se définit comme l'activation, la multiplication et la propagation des bacilles tuberculeux dans l'organisme lorsque le système immunitaire du sujet infecté est défaillant. Seules 10% des personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* et qui n'ont pas été traitées pour une tuberculose latente développeront une tuberculose maladie au cours de leur vie. Le sujet infecté présente des signes cliniques tels qu'une toux persistante (>3 semaines), une douleur thoracique ou

difficulté respiratoire, des expectorations parfois teintées de sang, la fatigue, la fièvre, l'amaigrissement et des transpirations nocturnes (**Klotoe 2018a**)**.**

III-3-4-Tuberculose pulmonaire :

La tuberculose pulmonaire survient chez un sujet précédemment infecté en cas de contage massif et/ou de déficience immunitaire par l'un des trois mécanismes suivants :

• soit de manière rare par aggravation progressive du foyer initial de la primo-infection ;

• soit par réactivation endogène de bacilles restés quiescents après la primo-infection. En l'absence de traitement et d'immunodéficience ce risque a été estimé à 5 à 10% dans les 3 à 5 ans qui suivent la primo-infection, et à 5% pour le reste de la vie

• soit par réinfection exogène : les bacilles à l'origine de cette tuberculose proviennent d'une nouvelle contamination **(Ait-Khaled, Enarson, et Initiative 2003).**

La répartition des différents mécanismes dépend de la densité des sources d'infection dans une collectivité : dans les pays où le nombre de sources d'infection est élevé la réinfection exogène est fréquente ; dans les pays où les sources d'infection sont moins nombreuses la réactivation endogène est le mécanisme le plus important de survenue de la tuberculose post-primaire**(Ait-Khaled et Enarson s. d.)**.

III-3-5-Tuberculose extra pulmonaire :

La tuberculose extra pulmonaire se définit classiquement par l'atteinte d'un organe autre que les poumons .Cette définition incluent les formes disséminés.
Elle peut être isolé ou associé à une atteinte pulmonaire **(Gassama 2004).**

1-Tuberculose pleurale :

La localisation pleurale est la deuxième atteinte en termes de fréquence après le ganglionnaire avec plus de 21 % des localisations enregistrées en Algérie en 2018 **(Adila et al. 2020).**

Les pleurésies tuberculeuses avec les tuberculoses ganglionnaires, sont les formes les plus fréquentes de Tuberculose extra pulmonaire. Elles peuvent apparaître dans les mois qui suivent une primo-infection ou tardivement, lors d'une réactivation, et sont, dans ce cas, souvent satellites d'une atteinte pulmonaire. La contamination de la plèvre est secondaire à la rupture dans la cavité pleurale d'un foyer caséeux pulmonaire ou d'une adénopathie, ou encore à une dissémination hématogène **(Ketata et al. 2015).**

2-Tuberculose ganglionnaire :

C'une des localisations les plus fréquents .Anciennement maladie de l'enfant, elle concerne actuellement surtout les adultes jeunes, préférentiellement les immigrés et les immunodéprimés dans les pays du nord.

Il s'agit d'adénopathies périphériques le plus souvent cervicales (70% à80%) rarement axillaires , inguinales ou épitrochléennes .La tuberculose ganglionnaire cervicales traverses mais également les régions maxillaires, sous mentales .Dans un premier temps se développe de façon insidieuse une tuméfaction non douloureuse sans modification du revêtement cutané ; avec la progression de l'infection , les ganglion deviennent induré , fluctuants et se fistulisent dans 10% des cas laissant sourdre ils sont multiples **(Gassama 2004).**

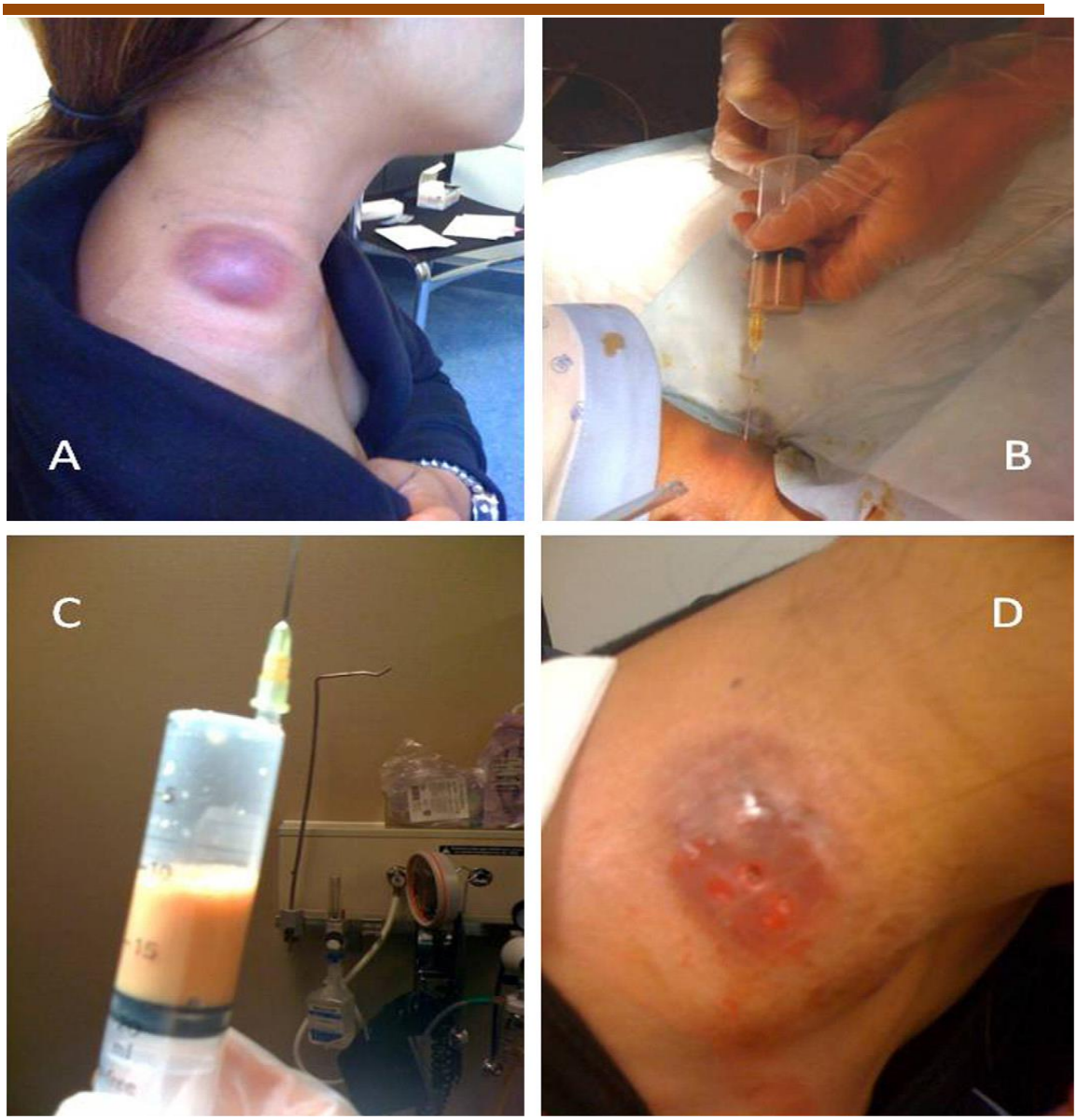


Figure 07 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d'origine asiatique. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et évacuation de matériel caséeux. D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie **(Mazza-Stalder, Nicod, et Janssens 2012).**

3-Tuberculose miliaire :

La miliaire tuberculeuse (MT) est une forme grave de tuberculose. Elle constitue une urgence thérapeutique. Elle est due à la dissémination par voie hématogène ou lymphatique du bacille tuberculeux. Elle peut survenir au décours d'une primo-infection ou à l'occasion d'une tuberculose commune, habituellement

chez le vieillard, les enfants de moins de 2 ans et les patients immunodéprimés **(Toujani et al. 2015).**

4-Tuberculose abdominale :

La tuberculose abdominale, qui représente environ 10 % des Tuberculose extra pulmonaire, concerne surtout le péritoine et l'intestin. Les atteintes des viscères pleins, foie, rate, pancréas et surrénales ,s'observent plutôt au cours des miliaires tuberculeuses .La contamination de l'abdomen peut se faire par la déglutition d'expectorations contenant du Bacille de Koch, une dissémination hématogène, ou l'ingestion de produits laitiers souillés .Enfin, une contamination du péritoine par contiguïté à partir des ganglions ou des organes génitaux est possible .La tuberculose abdominale atteint le plus souvent l'adulte entre l'âge de 35 et 45 ans, sans prédominance de sexe. On retrouve une atteinte pulmonaire associée dans environ la moitié des cas**(Ketata et al. 2015)**

5-La péritonite tuberculose :

La péritonite tuberculeuse est l'atteinte abdominale la plus fréquente. Elle résulte soit de la réactivation d'une tuberculose latente suite à la dissémination hématogène d'un foyer pulmonaire, soit de la rupture d'un ganglion mésentérique, soit encore de l'extension d'une infection urogénitale ou intestinale. **(Mazza-Stalder et al. 2012)**

6-Tuberculose gastro-intestinale :

La tuberculose peut intéresser toutes les portions du tube digestif, mais elle siège préférentiellement au niveau de la région iléo-cæcale, probablement en raison de la richesse en tissu lymphatique, de la stase physiologique et de la réduction de l'activité digestive qui caractérisent cette région. Les lésions sont de trois types : ulcéreux, hypertrophique ou ulcéro-hypertrophique. **(Ketata et al. 2015)**

7-Tuberculoses du système nerveux central :

Elles font également partie des tuberculoses les plus graves, elles sont avant tout responsables de méningites mais réalisent également des atteintes du cerveau ou de la moelle épinière. (Anon s. d.-g)

8-Tuberculose méningée (méningite tuberculeuse) :

La méningite apparaît souvent en l'absence d'infection sur d'autres sites extra-pulmonaires. La méningite tuberculeuse apparaît habituellement entre la naissance et l'âge de 5 ans. À n'importe quel âge, la méningite est la forme la plus grave de tuberculose. C'est la seule forme de tuberculose dont on a montré qu'elle était prévenue dans l'enfance par la vaccination par BCG.**(Anon s. d.).**

9-Péricardite tuberculeuse :

La localisation péricardique reste rare de l'ordre de 1,5 % de toutes les localisations extra respiratoires de la tuberculose. Survenant le plus souvent chez le sujet jeune, elle pourrait être à l'origine de complications mortelles**(Nacef, Graba, et Saighi 2014).**

10-Tuberculose osto articulaire :

L'atteinte ostéoarticulaire survient chez 1–3 % des sujets infectés par le bacille. Selon une enquête réalisée à Alger, elle représente 5,2 % parmi les tuberculoses extra-pulmonaires**(Métahri et al. 2016).**

La tuberculose ostéoarticulaire est la quatrième localisation extra-pulmonaire**(Benchanna et al. 2020)**. Cette pathologie reste fréquente dans les zones d'endémie tuberculeuse et n'est pas exceptionnelle dans les pays développés chez l'immigrant ou le sujet immunodéprimé. Il s'agit d'une tuberculose paucibacillaire, le

plus souvent due à la réactivation de bacilles de Koch (BK) latents. On distingue les arthrites ou ostéoarthrites et les ostéomyélites. **(Pertuiset 2004)**

11-Tuberculose osseuse :

La plus fréquente localisation ostéoarticulaire est la spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott. Elle correspond à une atteinte vertébrale et discale avec formation d'abcès froids paravertébraux pouvant entraîner des déformations rachidiennes et des tassements vertébraux ainsi que des complications neurologiques par compression. Des ostéoarthrites tuberculeuses touchant les structures périphériques sont également décrites.

Dans la majorité des cas, elles se présentent sous la forme d'une monoarthrite chronique, touchant plus fréquemment la hanche ou le genou. Des abcès froids peuvent se développer au contact de l'articulation et se fistuliser. Des co-infections à germes banals peuvent coexister, voire même être le mode de révélation de l'infection tuberculeuse sous-jacente. **(Billy et Perronne 2004).**

12-Tuberculose urogénitale :

La tuberculose urogénitale est une localisation assez rare de l'infection par le bacille tuberculeux. La symptomatologie clinique était dominée par la fièvre et l'altération de l'état général dans tous les cas, suivie par les brûlures mictionnelles dans six cas et la douleur lombaire dans deux cas. Trois patients avaient une tuberculose pulmonaire associée. L'évolution était favorable dans tous les cas **(Morad et al. 2015)**

Autres formes, rares :

La tuberculose laryngée

L'otite tuberculeuse

Une atteinte tuberculeuse des glandes surrénales

Différentes atteintes oculaires tuberculeuses ont été décrites, requérant un examen ophtalmologique systématique devant Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte 85 toute tuberculose : **(Billy et Perronne 2004).**

III-3-6-Tuberculose zoonotique :

La tuberculose est une cause majeure de mortalité humaine à travers le monde et la principale cause de mortalité par une maladie infectieuse. La plupart des cas humains de tuberculose sont dus à l'espèce bactérienne *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculose zoonotique est une forme de tuberculose chez les humains principalement provoquée par une espèce étroitement apparentée, *Mycobacterium. Bovis*, qui appartient au complexe *Mycobacterium. Tuberculosis*. L'organisme est adapté à des animaux d'élevage hôtes, chez lesquels l'infection est appelée tuberculose bovine. Il peut aussi entraîner l'apparition d'une tuberculose chez d'autres espèces animales, notamment chez la faune sauvage. La principale voie de transmission de *Mycobacterium. Bovis* aux humains est indirecte. Cette transmission s'opère le plus souvent par consommation de lait ou d'autres produits laitiers contaminés n'ayant pas subi de traitement thermique. De manière moins courante, cette bactérie peut être transmise par la consommation de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite. La transmission directe par voie aérienne de *Mycobacterium. Bovis* a également été rapportée. Celle-ci a été observée d'animaux ou de produits animaux infectés vers des êtres humains, ainsi qu'entre des personnes**(mondiale de la Santé 2017).**

La recrudescence des formes de ces formes Tuberculose extra pulmonaire notamment en Algérie pourrait être liée, du moins en partie, à l'espèce bovine du bacille tuberculeux. Très peu de données concernant la prévalence de la TB d'origine zoonotique subsistante en raison de l'incapacité des méthodes usuelles à distinguer les espèces du complexe *Mycobacterium. Tuberculosis* (CMTB). Nous avons à travers cette étude évalué la proportion des cas de tuberculose d'origine zoonotique dans un échantillon de cas de la région ouest algérienne**(Ghermi et al. 2024).**

Chapitre IV
Diagnostic de tuberculose :

IV-1-Prélèvements :

Afin de diagnostiquer une tuberculose il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est fonction du siège de la maladie. Pour la tuberculose pulmonaire on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et au lavage broncho-alvéolaire. Pour la tuberculose extra pulmonaire, il y a les liquides de ponction pleurale, péritonéale, lombaire, péricardique, articulaire, ganglionnaire, l'hémoculture, selles, les urines, le pus et les cultures des tissus divers. Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du Bacille de koch notamment sa multiplication lente**(Jabri et al. 2016a).**

IV-2-Diagnostic clinique :

L'interrogatoire est une étape clé dans le diagnostic de la tuberculose. Il permet de connaître les conditions de vie du patient et de savoir s'il arrive d'une zone d'endémie ou s'il a été en contact avec d'autres personnes contaminées ou à risque de l'être. De plus, certaines pathologies augmentent le risque de développer la tuberculose, telles qu'une infection au VIH, un cancer, un diabète, une greffe, une insuffisance rénale, un traitement par anti-Tumor Necrosis factor α ou corticoïde pris de façon prolongée.

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et peuvent être :

• généraux (altération de l'état général, fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes, asthénie) ;

• respiratoires (toux persistante, dyspnée, hémoptysie, douleurs thoraciques) ;
• extra-respiratoires (adénopathie, douleurs articulaires, troubles de la conscience…).
L'imagerie et plus particulièrement la radiographie pulmonaire est systématique en cas de suspicion de tuberculose. Elle permet d'observer des nodules, des infiltrats et des cavernes.
La tomodensitométrie thoracique et l'imagerie extra6thoracique sont préconisées lorsque la radiographie pulmonaire est difficile à interpréter ou si une forme extra-pulmonaire est suspectée.**(Dupont, Mahaza, et Apaire-Marchais 2020).**

IV-3-Diagnostic bactériologique :

IV-3-1-L'examen microscopique :

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acido-alcoolo-résistance des mycobactéries, après les avoir colorés à la fuschine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'Auramine). L'examen microscopique met donc en évidence des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) sans faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques. L'expérience montre toutefois que, dans la majorité des cas et en particulier dans les pays en voie de développement, ces Baar sont des bacilles de la tuberculose. L'examen microscopique est peu sensible. Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 103−4/ml de produit soumis à l'examen.

Malgré ces faiblesses, l'examen microscopique est essentiel car il permet de faire, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates pour l'entourage. Avec quelques heures de plus, la certitude du diagnostic peut être obtenue si l'on dispose des outils génétiques d'identification adaptés (voir plus loin).

Dans les pays en voie de développement, où culture et méthodes moléculaires sont difficiles à implanter, il est fondamental. La sensibilité, qui dans ce contexte est

cruciale, peut être sensiblement améliorée en répétant l'examen deux ou trois fois, en veillant à la bonne qualité du prélèvement et à celle de l'observation microscopique.

Les crachats doivent être prélevés le matin, à raison de 5 ml minimum et être non salivaires. La technique de coloration fluorescente doit être préférée à la technique de Ziehl-Neelsen. Aujourd'hui, elle peut facilement être implantée grâce à la nouvelle technologie light-emitting diodes (LED) dans laquelle des diodes, qui dispensent de la chambre noire, ne produisent pas de rayonnement UV et dont la durée de vie est très longue [5], remplacent avantageusement les lampes à vapeur de mercure. Le microscopiste doit être bien entraîné**(Truffot-Pernot et Veziris 2011).**

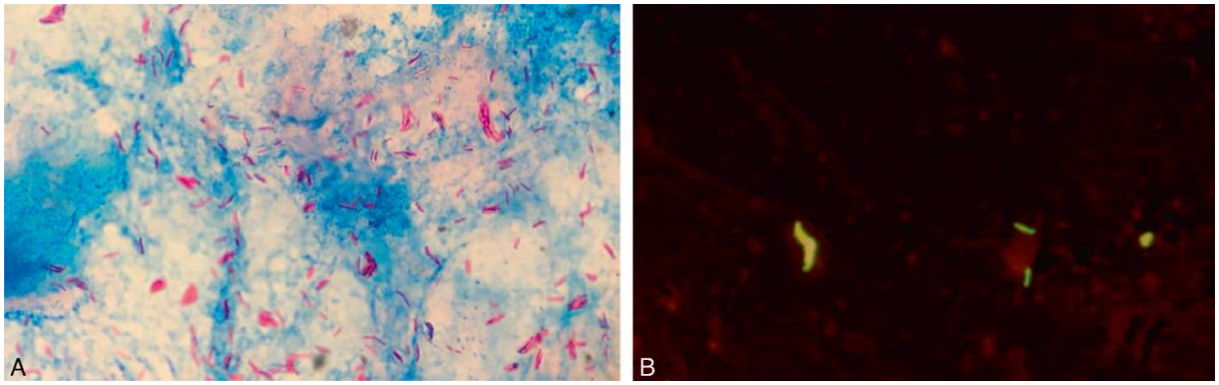


Figure 08: Observation microscopique de frottis faisant apparaitre des BAARs par la coloration de Ziehl-Neelsen (A) et par la coloration à l'Auramine O (B).

IV-3-2-La culture :

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou gold standard. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 %. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extra pulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct**(Jabri et al. 2016).**

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: 10–20 % pour les prélèvements extra pulmonaires et 65 % pour les pulmonaires. De ce fait, 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 pauci-bacillifère et donc éventuellement contagieux. Un examen microscopique négatif n'élimine pas un diagnostic de tuberculose. De même, il ne prédit pas une guérison dans le cadre d'un suivi de traitement antituberculeux.

En l'absence de clinique ou d'imagerie thoracique en faveur d'une tuberculose pulmonaire active, ou en l'absence de contact avec un sujet immunodéprimé, ou encore de notion de tuberculose multirésistants, 3 examens microscopiques négatifs permettent de lever un isolement respiratoire instauré initialement devant une suspicion de tuberculose pulmonaire.

L'examen microscopique positif présente lui aussi des limites. Bacilles tuberculeux et mycobactéries atypiques ne peuvent être différenciés. Par ailleurs, ne renseignant pas sur le caractère vivant ou mort des bacilles, l'examen direct positif n'est pas un bon marqueur d'efficacité thérapeutique, d'échec thérapeutique ou de rechute tuberculeuse **(Guillet-Caruba, Martinez, et Doucet-Populaire 2014)**

1-Milieu solide :

En raison de la croissance lente des mycobactéries, il est souvent indispensable d'attendre plusieurs semaines, pour obtenir le résultat. Sur milieu solide de Löwenstein-Jensen, les colonies sont détectées en moyenne en trois à quatre semaines, en deux si le prélèvement est très riche en bacilles (examen microscopique positif) mais parfois en six ou plus si le prélèvement est pauci bacillaire (examen microscopique négatif).**(Truffot-Pernot et Veziris 2011).**

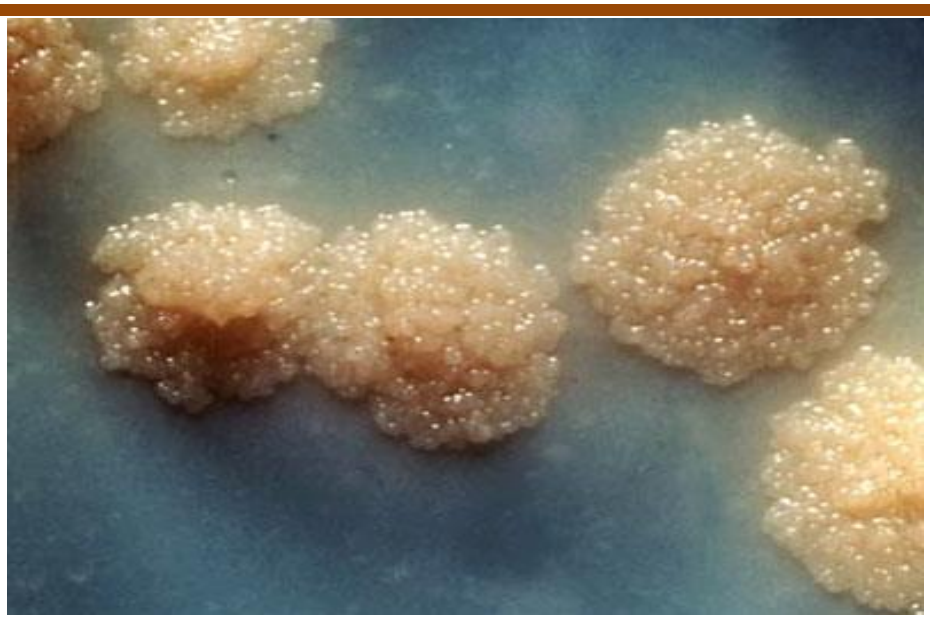


Figure 09 : Colonies jaunes rugueuses de Mycobacterium tuberculosis en culture sur milieu solide**(Jabri et al. 2016).**

2-Milieu liquide :

Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants. Parmi ceux-ci, on peut citer :

•la méthode Mycobacterial growth indicator tube (MGIT) :c'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec960TB). Il a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue.

•la méthode BacT/Alert : c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon.

•la méthode Versa TREK : il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression. La technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en

surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne**(Jabri et al. 2016)**.

Les souches de *Mycobacterium tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et des tests biochimiques (accumulation de niacine, catalase thermolabile, présence de nitrate réductase). Des sondes nucléiques permettent maintenant l'identification des bacilles de la tuberculose en quelques heures. Bien adaptées à l'identification de mycobactéries obtenues en culture, quel que soit le milieu de culture utilisé, ces méthodes ne sont pas adaptées à la détection directe de bacilles dans les prélèvements. L'identification précise des espèces *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis* et *africanum* est une importante information épidémiologique. C'est pourquoi, après identification du complexe tuberculosis par sonde nucléique, il est recommandé de préciser l'espèce au sein du complexe par des tests biochimiques, au moins par le test à la niacine et/ou des tests moléculaires de développement récent, ciblant les régions de différence des bacilles de la tuberculose. Les souches de bacilles de la tuberculose ne présentant pas les caractéristiques typiques (morphologiques, biochimiques ou moléculaires) de *Mycobacterium tuberculosis* devraient être adressées à un Centre National de Référence pour confirmer l'identification**(Anon 2004).**

IV-3-3-L'identification des cultures de bacilles de la tuberculose :

1-Techniques moléculaires :

Les tests d'hybridation moléculaire utilisant des sondes complémentaires de séquences génomiques spécifiques sont actuellement les plus utilisés pour identifier le complexe tuberculosis et le différencier des mycobactéries atypiques en quelques heures**(Slim-Saidi et al. 2015)**. Elle remplace avantageusement l'étude des caractères culturaux et biochimiques qui, pour être complète, demandait souvent plusieurs semaines.

Les sondes Accuprobe®, complémentaires d'un fragment spécifique d'ARN, et les bandelettes Genotype Mycobacterium® (HainScience) ou INNO LiPA Mycobacteria (Innogenetics) dont les cibles respectives sont l'ARN 23S ou l'espace 16S-23S de l'ARN, permettent d'identifier *Mycobacterium tuberculosis complex* en culture, dans un délai de quelques heures seulement, avec une excellente sensibilité (≈100 %) et une excellente spécificité (≈95 %). Leurs performances, lorsqu'on les applique directement au prélèvement pour l'identification des bacilles observés à l'examen microscopique sont moins bonnes (dépendantes du nombre de bacilles observés), voire insuffisantes avec les sondes Accuprobe qui fonctionnent sans amplification de la cible.

Ces bandelettes assurent, avec l'identification de *Mycobacterium. Tuberculosis complex,* celle des espèces de mycobactéries atypiques les plus fréquemment rencontrées (35 avec les bandelettes Génotype Mycobacterium). En revanche, elles ne permettent pas d'identifier les espèces au sein *de Mycobacterium. Tuberculosis complex*. Pour ce faire, on dispose d'une autre bandelette, la bandelette Génotype MTBC® (Hain Science) basée sur une PCR multiplex dont les cibles sont le gène de l'ARN 23S (pour M. tuberculosis complex), la région RD1 (pour *Mycobacterium. bovis*) et le gène gyrB (pour *Mycobacterium. africanum, tuberculosis et. Canetti*)**(Truffot-Pernot et Veziris 2011).**

2-Techniques antigéniques :

La détection par immunochromatographie de la protéine MPT64 sécrétée spécifiquement par les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* (à l'exclusion de quelques souches de M. bovis BCG dont la souche Pasteur) dans le milieu de culture pendant la phase de croissance, est aujourd'hui à la portée de tous les laboratoires, sous la forme d'un cassette disponible dans le commerce, en test unitaire (SD TB Ag MPT64 Rapid®, Standard Diagnostics, Séoul, République de Corée, BD MGITTM TBc Identification Test, Becton Dickinson).

Les manipulations sont très simples et le matériel nécessaire réduit au minimum (une micropipette). Les résultats sont obtenus en 15 minutes environ, à partir des colonies ou des cultures en milieu liquide. En milieu liquide, la technique permet d'identifier les bacilles de la tuberculose, le jour même de la détection de la culture de mycobactéries (présence de BAAR) par les automates, ce que l'hybridation ne peut pas toujours faire (communication personnelle). La fiabilité des résultats est aussi bonne que celle des résultats de l'hybridation. Le fabricant recommande de ne pas utiliser le test directement sur prélèvement, pour l'identification des bacilles observés à l'examen microscopique.

Enfin, l'identification par spectrométrie de masse (MALDI-TOF) est, comme pour les autres genres bactériens, en développement et pourrait, du fait de la simplicité d'utilisation, remplacer dans le futur les méthodes existantes**(Truffot-Pernot et Veziris 2011).**

IV-3-4-Identification des espèces de mycobactéries à partir de cultures positives :

Le système Génotype MTBC (Hain Life Sciences) permet d'identifier les différentes espèces au sein du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce test est basé sur la mise en évidence de différences dans le gène (gyrase B) par amplification de l'ADN et hybridation du produit d'amplification avec des sondes spécifiques. Ce test a été d'un apport énorme pour les laboratoires de diagnostic car il a permis de passer d'une identification des espèces par tests biochimiques sur plusieurs semaines, avec parfois des difficultés d'interprétation, à une méthode très fiable et réalisable en une journée. D'autres tests basés sur le même principe permettent d'identifier les mycobactéries atypiques. Le séquençage du gène de l'ARNr16S est aussi une méthode très performante pour l'identification des mycobactéries atypiques. Cette technique a été largement validée et utilisée dans les laboratoires pouvant avoir accès à un séquenceur mais elle n'est parfois pas assez discriminante. Par exemple M. kansasii et M. gastri ont la même séquence du gène de l'ARNr 16S, le même problème étant retrouvé pour plusieurs espèces de mycobactéries à croissance rapide.

Dans ce cas, les systèmes d'hybridation sont une valeur ajoutée car ils permettent l'identification précise des espèces**(Ninet et al. 2011).**

IV-3-5-Nouvelles méthodes antigéniques par immunochromatographie :

Il existe deux types de tests immun chromatographiques pour la recherche du complexe *tuberculosis.*

-Le premier test d'identification après culture repose sur la détection de l'antigène MPT64, protéine incriminée dans la virulence et sécrétée par les mycobactéries du complexe tuberculosis (sauf quelques souches de BCG dont la souche vaccinale Pasteur). Ce kit de détection unitaire est réalisé en 15 minutes à partir de culture en milieu solide ou liquide. La sensibilité et la précision sont de l'ordre de 99 %. Ce test permet d'identifier le complexe *tuberculosis*, hors BCG, dès la positivité de la culture.

-Le deuxième test par immuno chromatographie est réalisé directement sur les urines du patient suspect de tuberculose et repose sur la détection de lipoarabinomannane (LAM), composant majoritaire de la paroi bactérienne. Ce test peu couteux, rapide et facile est utilisé dans les pays en voie de développement à forte incidence de coïnfection tuberculose-VIH où il présente une valeur prédictive positive (VPP) de 80%. Du fait de sa faible spécificité et d'un faible taux de prévalence, ce test ne peut être utilisé en France**(Guillet-Caruba et al. 2014).**

Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse :

Ces dernières années, la spectrométrie de masse de type matrice-assistée par désorption laser-ionisation-temps de vol (MALDI-TOF) a permis de faciliter et d'accélérer l'identification des espèces bactériennes. Cette technique est en cours de développement pour les mycobactéries et permet l'identification du complexe tuberculosis ainsi que l'identification de la majorité des mycobactéries atypiques à

partir des cultures. 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 de milieu solide contre 77 % à partir de milieu liquide. Certains composants du milieu liquide interféreraient sur la qualité des spectres et parfois l'inoculum bactérien serait trop faible. L'innocuité de cette technique a été vérifiée et semblerait être un point important. Les colonies ou la fraction de milieu liquide utilisée sont prétraitées par choc thermique ou par de l'éthanol.

La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF a récemment été couplée dans la technologie iPLEX Gold (Sequenom) à une analyse de polymorphismes génétiques permettant à la fois de différencier les espèces du complexe tuberculosis mais aussi de rechercher l'appartenance à un groupe phylogénétique à des fins épidémiologiques**(Guillet-Caruba et al. 2014).**

IV-4-Diagnostic moléculaire :

Les avancées technologiques dans la mise en évidence de la tuberculose reposent en grande partie sur la biologie moléculaire, ainsi que la détection rapide des résistances auxantibacillaires.

IV-4-1-Technique d'amplification génique, la polymérase Chain réaction (PCR) :

Pour détecter *Mycobacterium. Tuberculosis* on peut obtenir en quelques heures une multitude de séquences nucléotidiques, copies d'un seul exemplaire d'une séquence cible du bacille par une technique d'amplification génomique. On utilise ensuite des sondes spécifiques qui permettent d'identifier les différentes mycobactéries. Cette technique est appelée la « réaction polymérase en chaîne » ou PCR. Elle permet de détecter et d'identifier en 24 à 48 heures la présence de *Mycobacterium Tuberculosis* dans un produit pathologique. Elle est cependant de faible sensibilité par rapport à la culture (en moyenne 80%), et sa spécificité est de 97% à 98%.

Cette technique délicate, nécessitant un équipement sophistiqué et très coûteux, est réservée aux travaux de recherche**(Ait-khaled et Enarson 1999).**

IV-4-2-Xpert MTB/RIF (Genexpert) :

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du *Mycobacterium tuberculosis* en même temps que les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine) en moins de2 heures. Sa sensibilité est supérieure à 95 % lorsqu'il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif. Cela peut s'expliquer par le fait que l'extraction des acides nucléiques se fait automatiquement dans la cartouche, il n'y a ni perte ni contamination par de l'ADN. Sa spécificité est très élevée (97 % à 100 %). Son apport dans le diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire est intéressant puisque sa sensibilité est de 77,3 % et sa spécificité est de 98,2 %. Il a été noté une meilleure détection dans les urines et les selles avec une sensibilité qui avoisine les 100 % versus 69 % pour les tissus. Cependant ,un examen Genexpert négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose**(Jabri et al. 2016b).**

IV-4-3-Les tests de production d'IFNγ :

Sont réalisés in vitro sur des prélèvements sanguins. Ils consistent à mettre en évidence la production d'IFNγ par les lymphocytes T à la suite d'un contact avec des antigènes spécifiques de M. tuberculosis. Actuellement, deux tests sont disponibles : le Quantiferon® TB Gold Plus et le T-Spot-Tuberculose. Le premier est réalisé à partir d'un prélèvement de sang total et s'appuie sur la technique d'immuno enzymologie enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) alors que le deuxième est effectué sur des cellules mononucléées de sang périphérique et utilise la méthode immuno enzymatique enzyme-linked immunospot (Elispot). Ces tests sont utilisés pour le diagnostic d'une infection tuberculeuse latente et d'autres indications, mais ne permettent pas de confirmer la présence de bacilles vivants ou, au contraire, leur éradication chez l'individu. En présence d'un résultat négatif, une infection

tuberculeuse latente ou une tuberculose maladie ne peuvent être exclues**(Dupont et al. 2020)**.

IV-4-Intradermoréaction à la tuberculine(IDR) :

Elle consiste à injecter de la tuberculine en intradermique strict au niveau de l'avant-bras. Une hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactéries est recherchée. La lecture du test, réalisée par un professionnel de santé dans les 48 à 72 heures suivantes, repose sur la mesure de l'induration au point d'injection. L'interprétation tient compte de l'âge du patient et de son statut vaccinal**(Dupont et al. 2020).**

En effet, dans les zones à forte endémicité de tuberculose, la majorité des IDR positives sont le témoin d'une authentique infection tuberculeuse à Mycobacterium tuberculosis. Dans ce cas, le seuil de positivité est estimé à5 mm Au contraire, lorsque la prévalence de la tuberculose est faible, le risque qu'une IDR positive soit le reflet d'un contact avec *M. tuberculosis* est plus faible avec un seuil de positivité plus élevé Quoique simple, sensible et peu coûteux, ce test présente certaines insuffisances. L'IDR peut être faussement positive en cas de vaccination par le BCG, d'infections à mycobactéries atypiques ou suite à un effet « booster »induit par la répétitivité de l'IDR chez un sujet antérieurement « négatif ». L'IDR peut être faussement négative au cours d'authentiques infections tuberculeuses .Ceci peut être attribué à une anergie tuberculinique encas de virose, d'une hémopathie maligne, d'un traitement immunosuppresseur, d'une infection par le VIH, ainsi qu'aux âges extrêmes ou en cas de malnutrition. Des faux-négatifs peuvent aussi se voir en phase pré-allergique ou à l'occasion d'une erreur technique de réalisation de l'IDR. **(Toujani et al. 2015)**





Figure 10: Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras.

Le résultat est lu par mesure du diamètre d'induration (en mm) selon le plus grand diamètre au point d'injection à la 72ème heure après l'inoculation. La rougeur n'est pas prise en compte. Le développement de l'induration est lent (hypersensibilité retardée, elle prend 48 à 72 heures). L'induration est liée à l'infiltration de la peau par les macrophages et les LT. La positivité de l'IDR témoigne d'un contact avec le bacille tuberculeux ou une vaccination par le BCG(Anon s. d.-b)

IV-5-Les tests de sensibilité ou antibiogrammes :

Les tests de sensibilité ou antibiogrammes sont utilisés pour déterminer la sensibilité ou la résistance d'une souche bacillaire d'un malade aux différents antituberculeux.

Ces tests sont délicats en raison de l'existence dans les souches sensibles de bacilles mutants résistants. En effet la majorité des bacilles d'une souche bacillaire sensible sauvage (qui n'a jamais été en contact avec des antituberculeux) d'un tuberculeux pulmonaire cavitaire sont des bacilles sensibles, mais quelques rares bacilles sont résistants aux différents antituberculeux : ce sont des mutants résistants. Ces bacilles apparaissent dans une souche sensible par un phénomène de mutation chromosomique, sans avoir été en contact avec un antituberculeux, dès que la population bacillaire est très importante. Les cavernes pulmonaires sont les seules lésions de tuberculose suffisamment riches en bacilles pour que se produisent ces mutations.

On distingue :

• l'antibiogramme indirect : qui se fait après l'obtention de colonies en culture avant de procéder au test ; les résultats ne peuvent être obtenus qu'après 2 à 3 mois après le prélèvement.

• l'antibiogramme direct : qui se fait directement sur le prélèvement, s'il est très riche en bacilles (c'est à dire si le frottis fait à partir de ce prélèvement est fortement positif). Les résultats sont alors disponibles en 4 à 6 semaines**(Ait-khaled et Enarson 1999).**

IV-6-Tuberculose multi résistante :

La tuberculose multi résistante représente 1,5 % de l'ensemble des cas de tuberculose en Algérie, elle est due à des bacilles résistants au moins aux deux antituberculeux majeurs, en l'occurrence l'isoniazide et la rifampicine. Elle pose de nombreux problèmes en raison d'un traitement long et responsable d'effets secondaires graves**(Adimi et Nafti 2014).**

IV-7-Facteurs de risque de tuberculose :

Les risques de survenue d'une Tuberculose sont influencés par l'interaction complexe entre différents facteurs environnementaux, propres à l'hôte et au bacille. La TB est considéré comme une « maladie sociale » car elle se propage préférentiellement chez les communautés défavorisées et les individus désocialisés. Elle touche essentiellement les populations urbaines, les personnes âgées, les sujets en situation de précarité et les migrants. La promiscuité, le nombre important de personnes vivant par pièce ainsi que la durée de l'exposition augmente le risque de développer une Tuberculose. Ainsi, le risque de contamination est plus important lorsque l'exposition a lieu au sein du cercle familial. Les comorbidités éventuelles

(infection VIH, diabète, insuffisance rénale, immunodépression, hémopathie, malnutrition.) majorent le risque de développer la maladie.

Ces études montrent que certaines souches bacillaires infectent un nombre plus grand de personnes autour d'un cas contact. À côté de ces facteurs classiques, d'autres facteurs ont été récemment incriminés. Ainsi, le tabagisme, en induisant une inflammation bronchique et en altérant les macrophages alvéolaires, semble être responsable d'une augmentation du risque d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie. De même, l'utilisation de combustibles de la biomasse est associée à un risque accru de développer la maladie. Récemment de nombreux travaux ont mis l'accent sur l'impact d'un déficit ou d'une carence en vitamine D sur le risque accru de développer une Tuberculose **(Majid et al. 2015)**.

IV-8-Traitement de la tuberculose maladie :

Pour être efficace, le traitement de la tuberculose doit être actif sur les bacilles extra- mais aussi intracellulaires. Il comporte toujours une association de plusieurs antibiotiques afin de prévenir la sélection de mutants résistants. Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas (1 demi-heure avant ou 2 heures après).

Traitement standard de la tuberculose maladie :

Il dure 6 mois : une phase initiale de 2 mois suivie d'une phase de continuation de 4 mois. À la phase initiale, on associe quatre antibiotiques : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB). Cette association antibiotique est recommandée en traitement de première intention quelle que soit l'atteinte organique et hors de tout contexte de suspicion de multi résistance. À la phase de continuation, si possible après l'obtention des résultats de l'antibiogramme, deux antibiotiques sont maintenus pendant les 4 mois suivants : INH et RMP. Tout au long du traitement, les posologies sont à vérifier pour les ajuster à l'évolution du poids.

Si le PZA n'est pas utilisé ou prématurément interrompu, alors la phase de continuation dure 7 mois, soit une durée totale de 9 mois. Il est à noter que M. bovis présente une résistance naturelle au PZA, ce qui rend cet antituberculeux inutile dans le cas particulier d'une infection par ce germe. De même, tout événement indésirable qui entrave le déroulement normal et continu du traitement standard doit faire considérer la prolongation du traitement au moins jusqu'au neuvième mois : résistance, intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de 1 an après la négativation des cultures de crachats).

La stratégie de traitement des formes extra pulmonaires est identique au schéma standard de 6 mois. Cependant, bien qu'il n'y ait pas d'élément de preuve, la durée du traitement peut être prolongée au-delà de 6 mois, en prolongeant autant que nécessaire la phase de continuation : en cas de forme extra pulmonaire grave, en particulier osseuse ou neuroméningée (9 à 12 mois), co-infections par le VIH (6 à 9 mois) **(Billy et Perronne 2004)**.

Tableau 01: Antituberculeux pour le traitement chez l'adulte (A) et chez l'enfant (E)**(Billy et Perronne 2004) .**

IDR diamètre d'induration en millimètres (mm)	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
IDR < 5 mm	IDR négative Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable Pas de traitement (1) Surveillance à 3 mois		
5 mm ≤ IDR ≤ 9 mm	IDR positive En faveur d'une réaction due au BCG Pas de traitement Surveillance à 3 mois	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection E : avis spécialisé (2) A : pas de traitement	En faveur d'une tuberculose infection, mais non en faveur d'une infection récente E : traitement* A : pas de traitement
10 mm ≤ IDR ≤ 14 mm	IDR positive En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé (3)	En faveur d'une tuberculose infection E : traitement* A : traitement* si contexte en faveur d'une infection récente	
IDR ≥ 15 mm	IDR positive E : en faveur d'une tuberculose infection récente A : tuberculose infection probablement récente Traitement*		

IV-8-1-Traitements associés :

1-Corticothérapie :

Elle a peu de place dans le cadre de la tuberculose pulmonaire. Aucune donnée n'a prouvé l'efficacité des corticoïdes pour prévenir une sténose en cas de tuberculose endobronchique. Elle n'améliore pas l'évolution de la pleurésie tuberculeuse qui bénéficie, en revanche, d'une évacuation la plus complète possible au début de l'évolution.15 Elle serait bénéfique à court terme au cours de la miliaire asphyxiante et des tuberculoses étendues cachectisantes, sans changer l'évolution à long terme

2-Chimio prophylaxie :

Elle concerne les sujets infectés par le BK mais asymptomatiques. Elle repose sur le principe que dans ces cas, la population bacillaire est faible et donc le risque de sélection de mutants résistants est nul. Elle a pour but d'éviter le développement d'une tuberculose maladie. Elle concerne les patients dont l'intradermoréaction à la tuberculine est devenue positive en dehors d'une vaccination par le BCG. Elle concerne également les patients présentant des séquelles de tuberculose jamais traitée. Le traitement repose sur l'isoniazide seul à la dose de 5 mg/kg pendant 6 mois chez le sujet immunocompétent. Elle peut être remplacée par l'association rifampicine/isoniazide pendant 3 mois.

Chez le sujet séropositif pour le VIH ayant une intradermoréaction positive, l'administration d'isoniazide est recommandée pendant 12 mois, tandis que le sujet séropositif dont l'intradermoréaction est négative ne semble pas bénéficier d'une chimio prophylaxie.

IV-9-Vaccination par le BCG :

C’est essentiellement le dépistage et le traitement précoce des patients susceptibles d’être contagieux qui permettent d’éviter la dissémination de la maladie ; en revanche, l’impact de la vaccination est controversé. Elle permettrait surtout d’éviter les formes graves de la maladie : miliaire ou méningite. Son taux de protection est d’environ 50 %. Son intérêt a diminué avec la décroissance de l’incidence de la tuberculose et serait négligeable quand l’incidence approche 10/100000.

Le BCG a l’inconvénient de rendre l’intradermoréaction difficilement interprétable. Au mieux, la vaccination est réalisée après 6 mois et avant 10 ans, mais la vaccination s’effectue avant en cas de population à risque ; en revanche, chez le grand enfant, l’adolescent et l’adulte, l’efficacité de la vaccination est mal connue. Les réactions tuberculiniques sont contrôlées 3 à 12 mois après la vaccination. En cas de réaction négative, on recommande une revaccination par voie intradermique mais des réactions négatives ne signifient pas l’absence de protection. Il n’y a pas de parallélisme entre ces deux éléments**(Dombret 2004)**

IV-10-Résistance du complexe tuberculeux aux antibiotiques antituberculeux :

IV-10-1-Résistance naturelle :

Les mycobactéries du complexe tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis, bovis, africanum*) et les autres mycobactéries sont, par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, naturellement résistantes aux principales families d'antibiotiques comme les b-lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides.

Au sein des mycobactéries, le phénotype de sensibilité et de résistance naturelle aux antibiotiques est spécifique d'une espèce de mycobactérie. Les mycobactéries atypiques sont résistantes h la plupart des antituberculeux spécifiques

(isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, PAS), c'est-à-dire des antibiotiques spécifiquement actifs sur les mycobactéries du complexe tuberculosis.

La paroi des mycobactéries est une des causes de cette multi résistance naturelle. La perméabilité de cette paroi, mesurée pour les b-lactamines, est 100 h 1000 fois plus faible que celle de Escherichia coli, et même 10 fois plus faible que celle de Pseudomonas aeruginosa, espèce pourtant très imperméable. Cette imperméabilité naturelle est liée h la structure de la paroi, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais la très faible perméabilité de la paroi ne peut expliquer ~ elle seule le haut niveau de résistance à certains antibiotiques (b-lactamines, cyclines...).

D'autres mécanismes naturels sont impliqués et potentialisés par la faible perméabilité. La production d'enzymes hydrolysant les antibiotiques, comme les b-lactamases de classe A fi activité à "pénicillinase " et les enzymes modifiant les aminosides de type aminoglycosyl acétyle transférases, a été décrite chez *Mycobacterium. Tuberculosis*. Une moindre affinité de la cible pour un antibiotique est observée dans le cas des quinolones**(Veziris et al. 2005)**.

IV-10-2-La résistance acquise aux antituberculeux :

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. N’a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement.

Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique ce qui entraine une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol), soit dans le gène codant une

enzyme dite activatrice car transformant antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide).

La fréquence de ces mutations est appréciée par la proportion de mutants résistants au sein d'une population bactérienne sensible. Cette proportion pour les souches dites << normales >> ou << sauvages > varie de 1/10°5 pour l'isoniazide h 1/10°8 pour la rifampicine et l'ofloxacine. Cela veut dire qu'au sein d'une caverne tuberculeuse qui contient 10°8 bacilles, il y a, avant traitement, 100 à 1000 bacilles résistants à l'isoniazide, 100 résistants à la streptomycine, et un résistant h la rifampicine. La survenue de chaque mutation étant indépendante, la proportion de double mutant est égale au produit des proportions de chaque mutant pris isolement soit 1/10°5 x 10°8 = 1/10°13, ce qui en fait un évènement très peu probable. C'est pourquoi l'association de 2 antibiotiques, la streptomycine et l'isoniazide, l'isoniazide et la rifampicine empêche la sélection des mutants résistants l'un comme à l'autre.

Ceci explique la sélection de mutants résistants lorsqu'un de ces antibiotiques est utilisé en monothérapie, et ceci d'autant plus que la lésion infectieuse est riche en bacilles.

Dans les formes paucibacillaires (méningite tuberculeuse, primo-infection, tuberculose à culture négative), la probabilité d'existence des mutants résistants étant très faible, le risque d'échec par sélection est minime**(Veziris et al. 2005).**

Partie expérimentale:

I-Objectif :

Notre travail est une étude rétrospective épidémiologique de la tuberculose humaine, d'une part, elle a pour but d'avoir une idée sur la situation actuelle de la tuberculose humaine dans la région dans Beni Slimane. Dans la wilaya de Médéa.
D'autre part, Nous sommes intéressés à l'aspect épidémiologique de la maladie, afin d'estimer le sérodiagnostic et les modes de contamination prédominants, également elle a un but d'identifier les caractéristiques de la tuberculose humaine au niveau d'unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR).

I-1-Période et lieu d'étude:

Le stage relatif à l'étude rétrospective a été déroulé dans un établissement sanitaire public Direction de la santé publique, d'une durée respectivement d'une trois mois, 2463 cas de tuberculose humaine enregistré au niveau d'unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR) de la région de Beni Slimane sur une période de 24 ans du 01/01/2000 au 31/03/2024.

II-2-Données récoltées :

- Les données épidémiologiques des cas humains atteints de la tuberculose en fonction de : l'âge, le sexe, la prévalence et le type durant les 24 années d'étude, ces données ont été recueillies d'unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR).
- Ces données ci-dessus, sont traitées en premier lieu dans les fichiers et classées sous forme des tableaux, puis transformées sous forme des graphiques : d'histogrammes, diagrammes circulaires, diagrammes en barres et les courbes. En utilisant Excel 2010.

II. Matériels et Méthodes :

II.1. Matériels biologique :

II.1.1. Échantillon:

Ont été inclus dans cette étude tous les prélèvements adressés au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires de l'EPH de la commune de BENI SLIMANE recueillis de patients suspects d'être atteints de la tuberculose. Ces prélèvements recueillis dans les services attachés au médecin ayant posé le diagnostic, ont été acheminés directement au laboratoire ou conservés dans un réfrigérateur à (+ 4 ° C) durant une période ne dépassant pas les 3 à 4 jours.

Les prélèvements ont été accompagnés d'une fiche identifiant les échantillons à analyser (nom du patient, âge, date, service) ainsi que le formulaire de demande d'examen pour chacun des échantillons indiquant clairement s'il s'agit d'un examen pour la recherche du bacille de Koch ou le suivi bactériologique du traitement.

II.2. Matériels de laboratoire :

Les instruments, appareillages, réactifs et colorants les milieux de cultures utilisés da la présente sont cités ci-dessous :

II.2.1.Instruments et appareillages :

Les appareils et les instruments utilisés sont les suivants :

- Gants stériles
- Bavette
- Boites stériles
- Centrifugeuse
- Hotte de protection
- Anse de platine
- Bec benzène
- Microscope optique
- Pipeteur manuel

II.2.2.Réactifs et colorants :

Les différents colorants et réactifs utilisés sont :

- L’eau distillée
- Fuchsine
- D’acide sulfurique
- Alcool
- Bleu de méthylène

II.2.3. Milieu de culture :

Le milieu de culture utilisé pour *Mycobactérie tuberculoses* est Löwenstein-Jensen.

II.3. Méthodes :

II.3.1.prélèvements :

Les prélèvements analysés ont été recueillis dans les services attachés au médecin ayant posé un diagnostic de suspicion de la tuberculose et ayant parvenu au niveau d’unité de surveillance de la tuberculose et des maladies respiratoires (USTMR).

1-les crachats :

Les crachats ont été prélevés pendant trois jours successifs. Chaque matin, le patient se présente à jeun. Trois échantillons d’expectorations (crachats) en quantité suffisante ont été collectés dans des boites stériles.



Figure 11 : Prélèvement de crachat.

2-Tubage gastrique :

Le tubage gastrique est une technique réalisée en milieu hospitalier chez des patients hospitalisés qui n'arrivent pas à expectorer. Il permet de recueillir les sécrétions bronchiques dégluties pendant le sommeil. Il consiste à recueillir à l'aide d'une sonde naso-gastrique et d'une seringue introduis par voie nasale 5 à 10 ml de liquide dans un tube stérile. Par la suite, ils seront traités comme des crachats.

II.3.2. Les examens :

Les examens sont les suivants:

II.3.2.1. Le test intradermo réaction (IDR) :

L'injection intradermique de tuberculine dans la peau d'un sujet infecté par le bacille tuberculeux ou vacciné au BCG provoque une réaction inflammatoire d'intensité maximale en 72 heures, qui est une réaction d'hypersensibilité retardée.

Une réaction positive à la tuberculine constitue l'un des critères diagnostiques essentiels de la tuberculose de l'enfant et des localisations extra pulmonaires de l'adulte, ainsi que le critère essentiel de la tuberculose latente de l'enfant et de l'adulte. C'est pourquoi elle doit être réalisée et mesurée de façon rigoureuse par un personnel formé à cet effet.

Le test tuberculinique standardisé, recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée.

Tuberculine et matériel :

La tuberculine se présente sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon de 2 ml contenant 5 unités de tuberculine PPD (purifie protéine dérivative) par 0.1ml.

Chaque flacon correspond à 20 doses et peut être conservé à long terme au réfrigérateur et surtout à l'abri de la lumière. Il ne doit jamais être placé au congélateur.

L'administration de tuberculine à un sujet nécessite une technique appropriée avec un matériel adéquat :

Ce matériel comprend une seringue à tuberculine standard graduée au centième de millilitre et une aiguille courte (27-gaugr) à biseau court. Elles permettent de prélever 0.1ml de solution de tuberculine à partir du flacon, soit 5 Ul. La solution dans la seringue doit être injectée dans les 20 mn qui suivent sa préparation.

Technique de l'intradermo-réaction :

La tuberculine est injectée au patient au niveau de la face antérieur de l'avant-bras dans une zone de peau indemne de toutes lésions cutanées (y compris la cicatrice de BCG), à la jonction du tiers supérieur et des deux tiers inferieurs l'avant- bras. Avant l'injection la peau est nettoyée avec un coton imbibé d'eau, d'éther ou d'eau oxygénée, puis séchée à l'air libre.

La personne qui pratique le test saisit à pleine main la face postérieure de l'avant-bras afin de bien tendre la peau, puis elle fait l'injection avec l'autre main en enfonçant l'aiguille tangentiellement dans le derme de la face antérieur de l'avant-bras, le biseau de l'aiguille étant vers le haut.

Dès que la partie supérieur du biseau a disparu dans le derme, la tuberculine est injectée lentement jusqu'à épuiser la totalité de la dose (0.1ml). Si l'aiguille est bien placée dans le derme, il y a une résistance élastique à l'injection, et il se forme autour de la pointe de l'aiguille, une papule dermique blanche surélevée donnant un aspect en « peau d'orange ».

Si la seringue contient plusieurs doses de tuberculine, il est important de surveiller pour chaque sujet la course du piston au cours de l'injection pour injecter exactement 0.1ml de la solution de tuberculine plutôt que de surveiller le diamètre de la papule.



Figure 12 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras.

Lecture du test tuberculinique

La lecture du test tuberculinique est faite 72 heures après l'injection, les jours ouvrables de la semaine : par exemple l'injection de tuberculine a lieu le dimanche à 10 heures, la lecture du test aura lieu le mercredi suivant à 10heures.

Pour mesurer le résultat, la papule produire par le test est pipée avec la pulpe de l'index pour en apprécier les contours qui seront marqués avec un stylo marqueur à pointe fine.

La mesure concerne le diamètre transversal de la papule indurée et non pas le diamètre vertical de la papule ni celui de l'érythème qui entoure cette papule. La mesure se fait à l'aide d'une réglette transparente graduée en millimètres. Le résultat du test est toujours exprimé en millimètres.

Lorsque la papule est surmontée de phlyctènes (lésions bulleuses), ces dernières doivent être mentionnées en clair en plus du résultat du test exprimé en millimètres.

Si une mauvaise technique est suspectée, le test peut être refait immédiatement sur une zone de peau située à au moins 5 cm du premier.

II.3.2.2.Examen microscopique direct de crachat :

Coloration de Ziehl- Nielsen :

Fixation du frottis :

Etalement de sec est fixée 2 a 3 passages rapides ce la lame dans la flamme, le frottis étant sur la face supérieur de la lame non directement exposées à la flamme.



Figure 13: étape de préparation des frottis

Coloration :

1 er temps : coloration par le fushine

Placer la lame sur un support en métal ou en verre.

La recouvrir en totalité de fuchsine phéniquée de Ziehl filtrée (entonnoir chargé d'une feuille de papier filtre). Chauffer doucement la face inférieur de la lame jusqu'à émission de vapeurs, au moyen de la flamme d'un coton monté sue une tige métallique trempé dans l'alcool et flambé.

Laisser agir 10 minutes tout en répétant le chauffage de la lame 2 fois toutes les 3 minutes. Eviter l'ébullition et le dessèchement du colorant. Si nécessaire, ajouter de la fuchsine pour que la lame soit toujours recouverte.

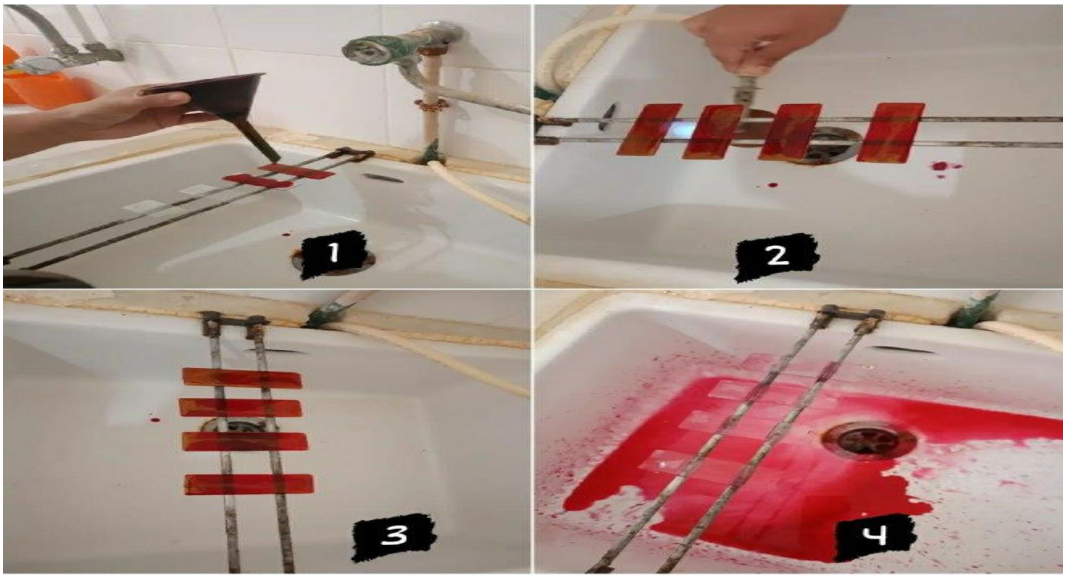


Figure 14: Etapes de coloration des frottis avec fushine de Ziehl.

2 éme temps : Décoloration à l'acide-alcool

Rejeter le colorant. Laver immédiatement à l'eau ordinaire, autant que possible à l'aide d'un flacon et non sous le jet du robinet qui pourrait détacher le frottis.

Recouvrir d'acide sulfurique dilué au ¼ et laisser agir pendant 3minute.

Laver à l'eau courante. Recouvrir d'alcool à 90° et laisser agir pendant 5minute, puis laver.

Le frottis est alors incolore ou légèrement teinté en rose.

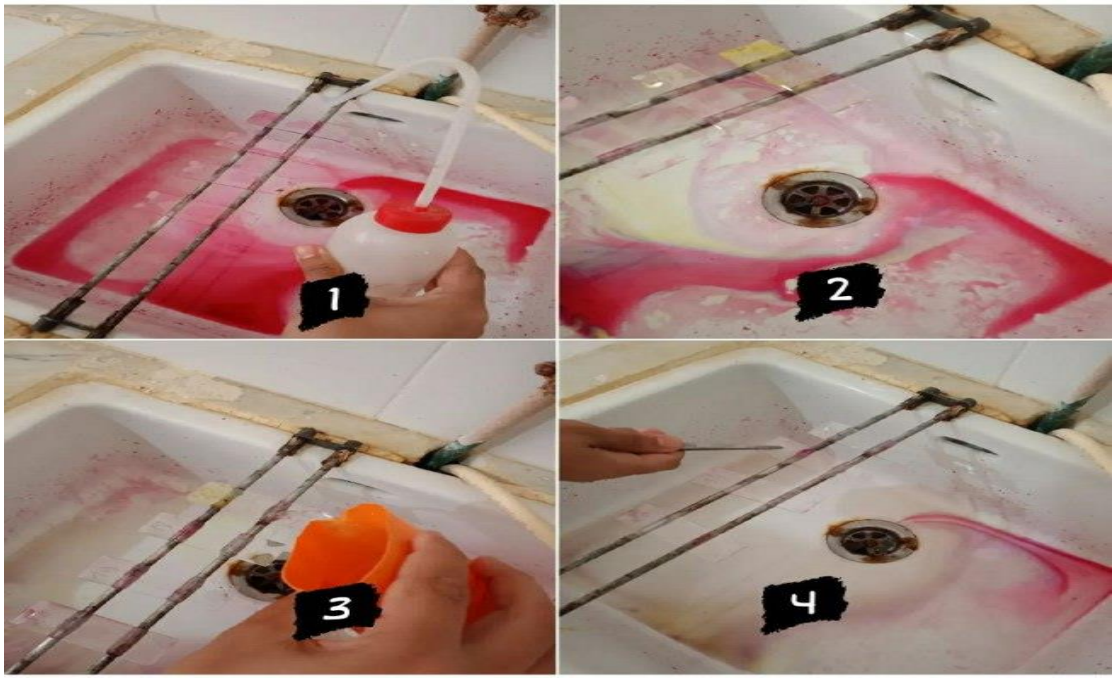


Figure 15: Etapes de décoloration des frottis**.**

3 éme temps : Recoloration au bleu de méthylène

Couvrir la lame d'une solution de bleu de méthylène filtré sur papier et laisser agir pendant 30 secondes.

Laver à l'eau. Laisser sécher complétement avant de commencer l'examen au microscope.

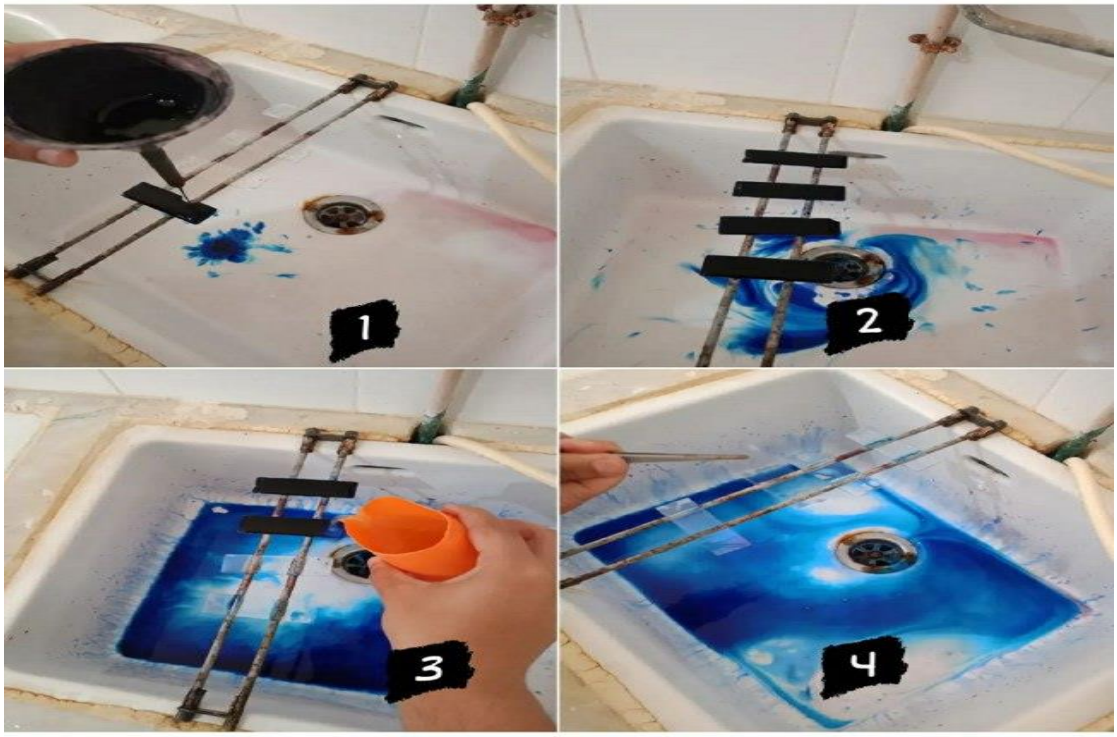


Figure 16: Contre coloration des frottis par bleu de méthylène.

Examen microscopique des lames

La lame coloré est examinée avec un objectif à immersion (*100) et des oculaires de grossissement moyen (*6 ou * 8).

Déposer à l'aide d'un flacon compte-gouttes, une goutte d'huile à immersion synthétique sur un coin du frottis. En déposant la goutte d'huile sur la préparation, éviter de toucher la lame pour ne pas transporter des bacilles sur les préparations suivantes.



Figure 17: observation microscopique

Faire la mise au point à l'aide de la vis macro métrique puis de la vis micrométrique et commencer l'observation.

L'examen se fait d'une manière systématique en observant successivement les champs microscopiques de trois longueurs de frottis. L'ensemble des trois longueurs correspond à 300 champs microscopiques environ.

Les bacilles acido alcoolo résistants apparaissent comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, isolés rassemblés par paires ou en amas, plus ou moins granuleux, se détachant nettement sur le fond bleuté de la préparation. Compter tous les bacilles ainsi observés sur 10,20 ou 100 champs selon que le frottis est très riche (+++) moyennement riche (++) ou pauvre (+).

Le nombre totale de bacilles acido résistants visibles est reporté sur le registre soit par le nombre de champs examinés (100 champs ou 300 champs) soit par le champ quand leur nombre est important et plus ou moins le même dans tous les champs examinés.

L'appréciation quantitative permet de noter sue les frottis répétés pendant la phase initiale du traitement, la raréfaction progressive ou la persistance de bacilles dans l'expectoration d'un malade sous traitement.

Si l'on ne découvre pas de bacille en cours d'examen, on explore au moins 300 champs avant de déclarer la lame négative.

La lecture terminée, on reporte le résultat sur le registre sur la ligne correspondant au n° du malade.
Avant de passer à la lecture de la lame suivante et après avoir remonté l'objectif, on essuie la lentille de l'objectif avec un chiffon sec.
Lorsque toutes les lames de la journée sont lues, la lentille de l'objectif et le chariot sont essuyés de toute trace d'huile, le microscope est éteint et débranché de sa prise de courant. Il est protégé de la poussière par une housse de plastique ou de tissu.
Les lames lues doivent être classées par ordre de numéro de série dans des boites spéciales et conservées jusqu'au du superviseur chargé du contrôle de qualité.

II.3.2.3.Examen bactériologique par la culture

II.3.2.2.1.décontamination des échantillons pour mise en culture

Méthode de Petr off à la soude avec neutralisation

Placer 2 ml d'expectoration dans un tube à centrifuger stérile, bouché à vis.
Ajouter 2 ml de NaOH à 4% et 3 gouttes de solution à 0.2 % de bleu de bromothymol.
Agiter pendant 15 minutes sue agitateur de Kahn.
Porter 30 minutes à l'étuve.
Neutraliser jusqu'à virage au vert avec quelques gouttes de SO4H2 à 15%
Centrifuger à 3000 tours minute pendant 15 minutes et jeter le surnageant
Ensemencer 4 tubes de Löwenstein - Jensen à raison de 0.2 à 0.3 ml par tube
Jeter délicatement le surnageant
Ensemencer le culot sur 2 tubes de Löwenstein-Jensen.
Décontamination des prélèvements autres que les expectorations.

Tubage gastrique et aspiration bronchique :

On prélève les mucosités contenues dans le liquide soit par aspiration à la pipette pasteur soit par centrifugation. Ces mucosités sont ensuite traitées par la technique à la soude comme les crachats.

II.3.2.2.2.lecture et expression des résultats de la culture :

Comme cela a été mentionné, le milieu de culture est toujours le milieu de Löwenstein-Jensen (milieu de l'œuf) ou son variant enrichi de pyruvate comme le milieu de Coletsos plus favorable à la culture des mycobactéries plus exigeantes comme *M. bovis*.

Les tubes ensemencés sont placés à l'étuve à 37 °C horizontalement et non fermés hermétiquement pour permettre l'évaporation de la partie liquide de l'inoculum. Au bout de 2 ou 3 jours, puis à la fin de la première semaine, on examine les tubes pour les boucher et dépister des contaminations éventuelles qui entrainent une modification de teinte du milieu (jaunissement ou verdissement) ou la pousse de mycobactérie atypiques à la croissance rapide.

Les milieux de culture contaminés sont écartés, les tubes avec mycobactéries à la croissance rapide sont sortis pour indentification. Les tubes négatifs sont remis à l'étuve.

Dans les cas où tout est contaminé, la réponse est envoyée immédiatement et un autre prélèvement est demandé. Au cas où l'échantillon initial a été conservé au réfrigérateur. Il est ressorti et contaminée une deuxième fois.

Les lectures sont faites, ultérieurement une fois par semaine. La culture est positive lorsqu'après 16 à 21 jours on note la présence de colonies de couleur crème beige, rugueuses, de 2 à 3 mm de diamètre.

L'aspect des colonies est différent quand il s'agit de *Mycobacterium bovin* (petites lisses et brillantes).

Une première réponse quantitative est établie au médecin traitant après la lecture du 28 éme jours que la culture soit positive ou négative.

Si la culture est positive

Le nombre de colonie par tube est compté et un résultat quantitatif est donné. Mais parfois, les colonies sont incomptables et forment un tapis uniforme sur la totalité de la surface des tubes. Dans ce cas, on répond par « culture positive confluente ». Les cultures positives sont mises de côté pour indentification biochimique et un antibiogramme éventuel.

Si la culture est négative

Au 28ème jours, une réponse au médecin traitant est établie, les tubes de culture sont remis à l'étuve pendant encore 15 jours, certaines bacilles se multiplient lentement.

. 2éme lecture : si après 42 jours d'incubation la culture devient positive, la réponse au médecin est faite comme précédemment. Par contre, si elle est toujours négative, les tubes sont remis à l'étuve pour 1 mois supplémentaire.

Certains bacilles bovins, certains bacilles humains isolés de patients sous traitement antituberculeux mais encore positifs, et certains mycobactérie atypique pathogènes à croissance très lente peuvent apparaitre après le 42éme jour d'incubation.

. 3éme lecture : Au 70jour si aucune pousse n'est notée, la culture est déclarée définitivement négative et les tubes sont jetés.

I-Résutats :

I-1-Test intradermo-reactio (IDR) :

Lecture à la 72 ème heure par la mesure du diamètre de l'induration

Et une positivité de L'IDR :

Egal ou superieur à13 mm chez les adultes et superieur à 10 mm chez les enfants [le sejet vacciné par le BCG (présence d'une cicatrice de BCG)].

Egal ou superieur à 10 mm chez le sujet non vacciné (abcence de cicatrice de BCG) ou qui a une vaccination incertaine.

Parmi les résultats positives, cette figure représenté l'un de ces résultats d'IDR



Figure 18: résultat positive d'IDR d'enfant (photo original)

Le diamétre d'IDR chez les enfants égal ou superieur à 10 mm et le daimetre de cette figure est 22 mm donc la résultat est positive.

2-Examen microscopique direct de crachat :

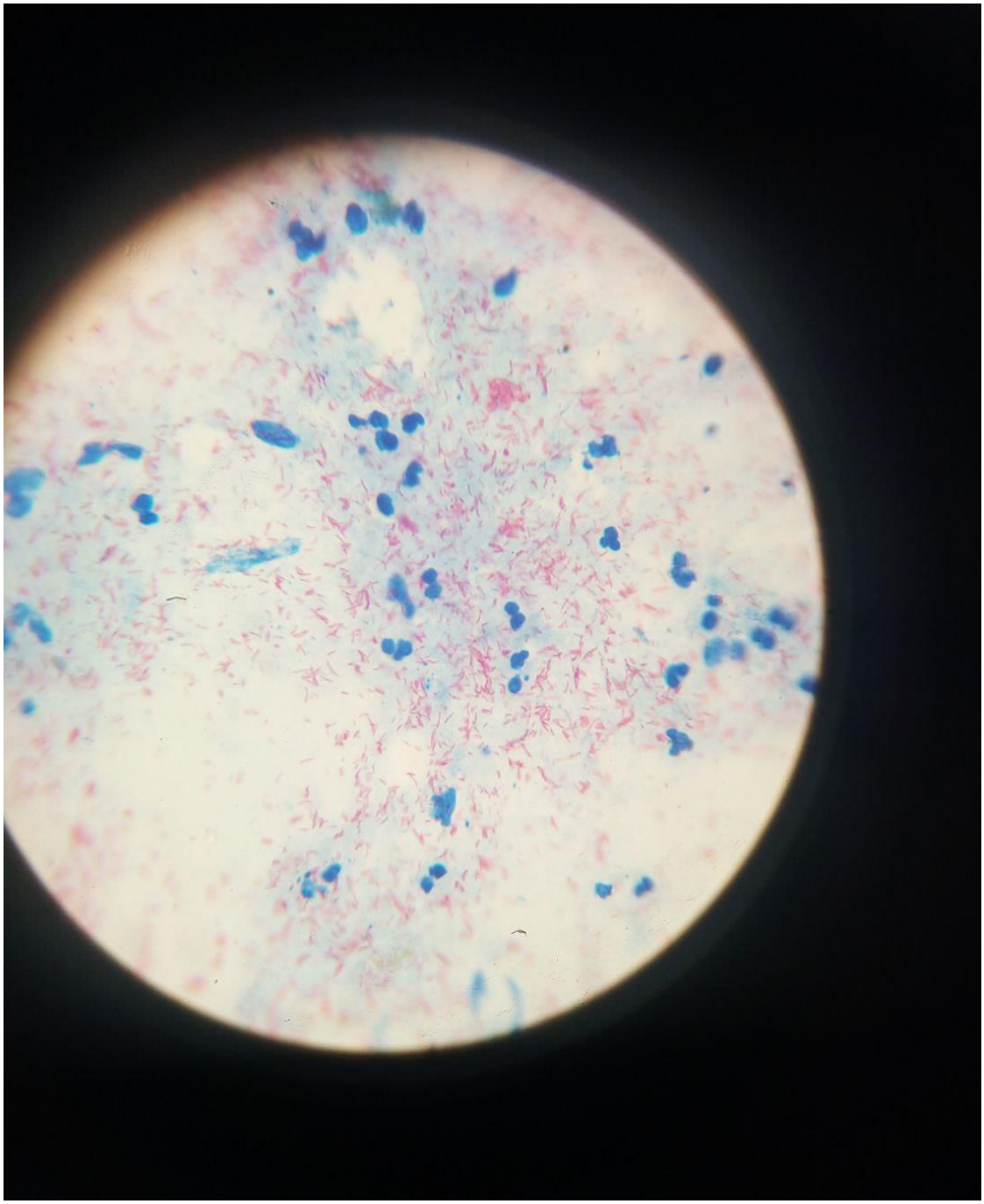


Figure 19: lame positive (photo oroginal).

L'aspect d'un frottis coloré correctement est bleu clair sous l'effet du bleu de méthylène. Si la couleur est bleu foncé, le frottis est trop épais, dans ces conditions il n'est pas possible de lire un texte au travers de la lame.

Les bacilles acido-résistants se présentent en rouge vif ou en rosé sur un fond contre coloré en bleu. Leur forme est très variable (filaments courts ressemblant à des coques ou filaments allongés). Ils peuvent être colorés de façon uniforme ou inégale et peuvent même paraître granuleux. Ils apparaissent isolément ou en amas de taille variable. Ils se présentent typiquement comme des bâtonnets incurvés, longs et effilés. Suivi d'une lecture microscopique, les résultats se traduisent sur le tableau suivant cinq éventualités peuvent se présentées :

La réponse doit toujours être faite en terme de présence ou absence de B.A.A.R et non en terme de bacilles tuberculeux, de bacilles lépreux, ou de toute autre espèce mycobactérienne.

Tableau 02 : Expression des résultats de la microscopie

	Résultats = nombre de BAARs	Interprétation
Lame négative	0BAARs/ 300champs	(-)
Lame douteuse	1à9BAARs/300 champs	examen à refaire
Lame faiblement positive	10à99 /100 champs	(+)
Lame moyennement positive	0à10BAARs/champs	(++)
Lame fortement positive	Supérieur à 10BAARs/champ	(+++)

3-examen bactériologique par la culture :

Sur milieu Löwenstein-Jensen, les colonies de M. tuberculosis apparaissent après 2 à 3 semaines d'incubation en fonction de la densité microbienne de l'échantillon. Les colonies sont lisses et crèmes sur les cultures jeunes, puis atteignent plus de 5 mm de diamètre et deviennent beiges, rugueuses, à bords irréguliers en chou-fleur.



Figure 20: culture positive (https://alam-dz.com/upload/3CN2019/11-MASMOUDI.pdf)

Après la mise en culture les résultats doivent être interpréter selon le nombre des colonies.

Tableau 03 : Enregistrement des résultats de la culture.

Résultats	***Enregistrements***
Pas de colonie	***Négative***
1-19 colonies	***Nombre de colonie***
20 à 100 colonies	***Positive 1+ ou +***
100-200 colonies	***Positive 2+ ou ++***

Colonies confluentes	***Positive 3+ ou +++***
Culture contaminée	***Culture contaminée, refaire un nouveau prélèvement***

I-2-Résultats de l'étude réteospective :

1-Nombre des cas de la tuberculose entre 2000 et 2023 :

Tableau 04: Nombre de cas de tuberculose déclarés à Beni Slimane durant la période de 2000 à 2024

L'année	**Cas de la tuberculose**	**Prévalence**	**L'année**	**Cas de la tuberculose**	**Prévalence**
2000	**124**	**5.03%**	**2012**	**92**	**3.73%**
2001	**94**	**3.81%**	**2013**	**91**	**3.69%**
2002	**84**	**3.41%**	**2014**	**72**	**2.92%**
2003	**62**	**2.51%**	**2015**	**81**	**3.28%**
2004	**48**	**1.94%**	**2016**	**85**	**3.45%**
2005	**75**	**3.04%**	**2017**	**91**	**3.70%**
2006	**80**	**3.24%**	**2018**	**119**	**4.83%**
2007	**104**	**4.22%**	**2019**	**182**	**7.38%**
2008	**72**	**2.93%**	**2020**	**192**	**7.79%**
2009	**101**	**4.10%**	**2021**	**123**	**4.99%**
2010	**109**	**4.42%**	**2022**	**138**	**5.60%**
2011	**99**	**4.01%**	**2023**	**112**	**4.54%**
Total	**2463**	**100%**	**Total**	**2463**	**100%**

A partir de nombre de cas de tuberculose déclarée pendant la période 2000 à 2024.

En 2000, le taux de tuberculose était élevée 124 cas (5.03%) puis diminuer jusqu'à 48 cas (1.94%) en 2004. La tuberculose enregistrer une prévalence plus élevée depuis les années

2019 pour 182 cas soit 7.38% et 2020 pour 192 cas soit 7.79 %. Pour les restes années la prévalence de tuberculose est presque similaire pour les cas déclarés.

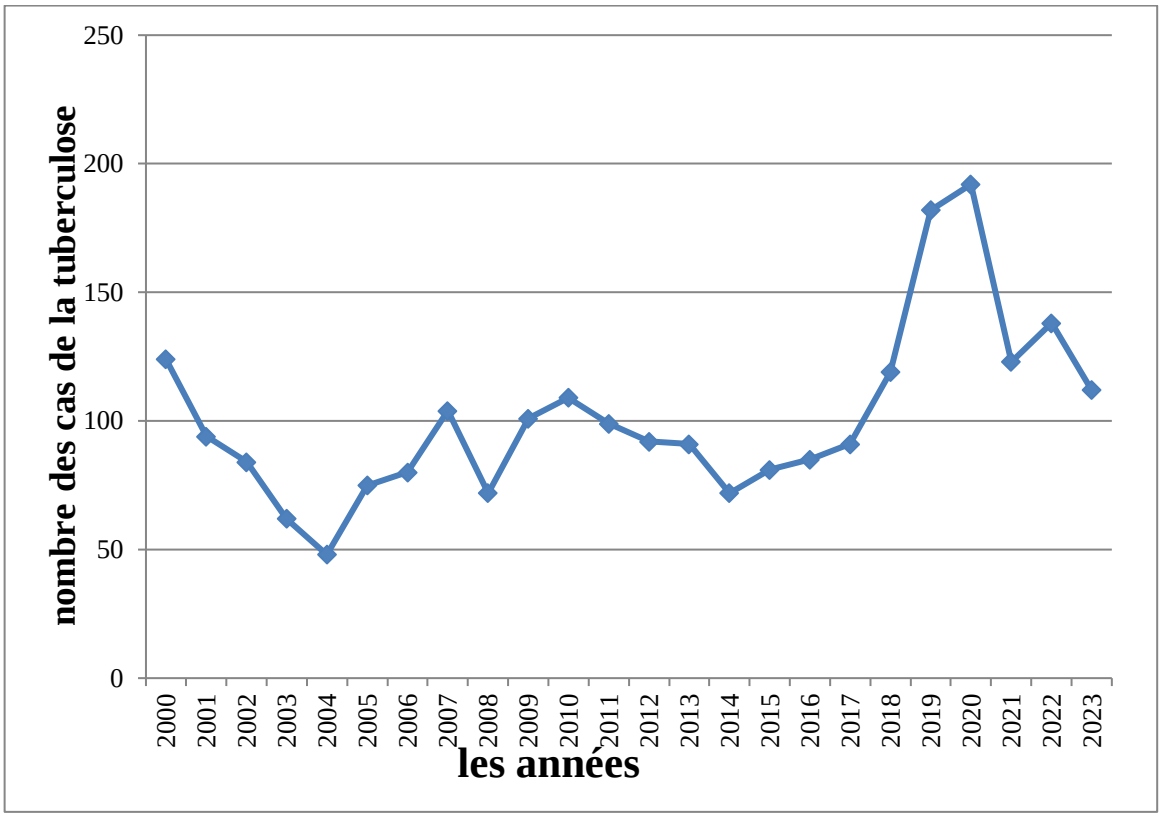


Figure 21: nombre de cas de la tuberculose entre 2000 à 2024

2-Répartition des cas de tuberculose selon la région (2000/2024) :

Tableau 05: répartition des cas selon la région touchée par la tuberculose au niveau de Beni Slimane (2000/2024).

REGION	***CAS de la tuberculose***	***PREVALENCE***
BENI SLIMANE	***1171***	***47.54%***
DJOUAB	***257***	***10.43%***
SOUAGHI	***321***	***13.03%***
BOUSKENE	***194***	***7.88%***
BIR BEN ABED	***373***	***15.14%***
SIDI RABAI	***40***	***1.62%***
SIDI ZAHAR	***78***	***3.17%***
SIDI ZAIN	***29***	***1.18%***
TOTALE	***2463***	***100%***

En 2000-2024 selon la répartition de cas de la tuberculose, la région la plus touchées est Beni Slimane 1171 cas soit 47.54%, les régions les moins touchées sont BIR BEN ABED, SOUAGHI, DJOUAB, BOUSKEN, sont représenté comme suit : 373 cas, 321 cas, 257 cas, 194 cas. La faible région touchée par la tuberculose est SIDI ZIAN 29 cas.

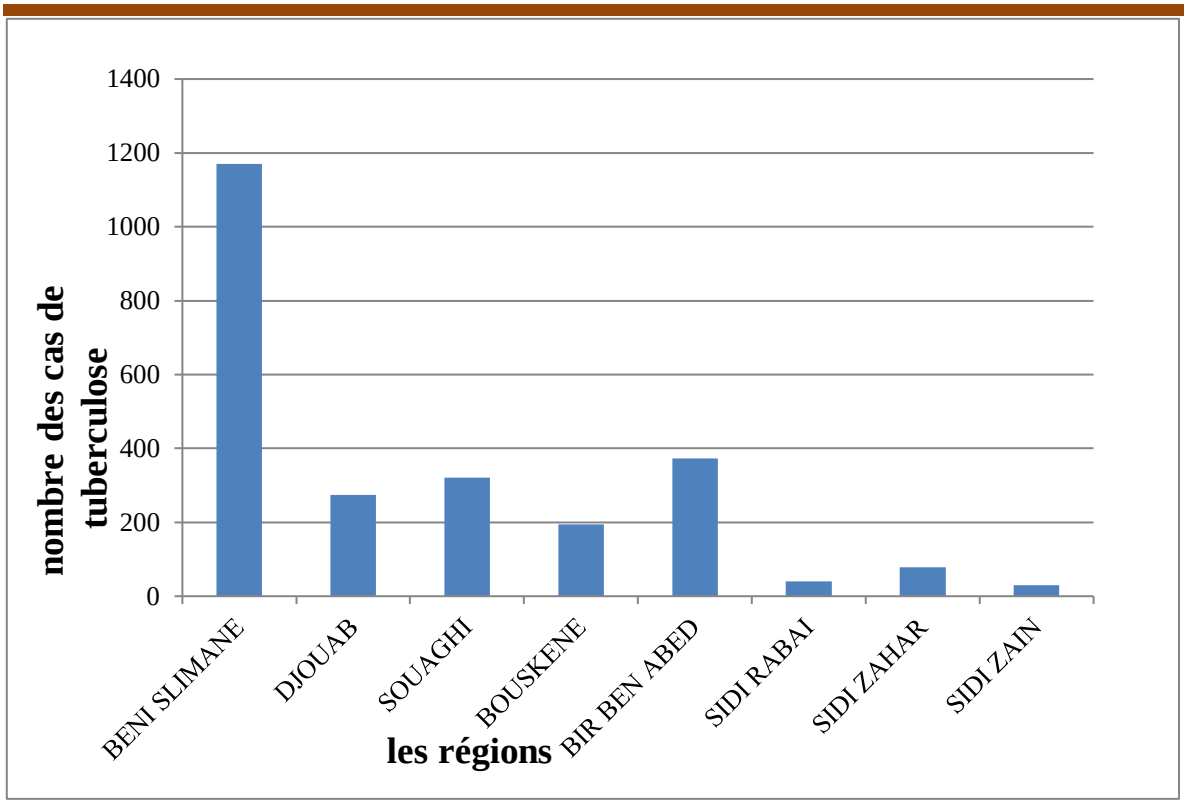


Figure 22: répartition de cas de la tuberculose selon la région à Beni Slimane de 2000 à 2024

3-Répartition de cas selon le sexe :

Tableau 06: répartition des cas de tuberculose selon le sexe

	Cas de la tuberculose	**Prévalence**
Féminin	1402	56.92%
Masculin	1061	43.08%
Total	2463	100%

Ces résultats montrent que 1402 cas chez les féminin ont été enregistrés positifs pour la tuberculose, alors que chez masculin 1061 cas ont été enregistrés.

Dans cette étude, nous avons constaté que la tuberculose touche les deux sexes avec une légère déférence chez le sexe féminin avec un pourcentage de 56,92% que le sexe masculin 43,08% avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,75%.

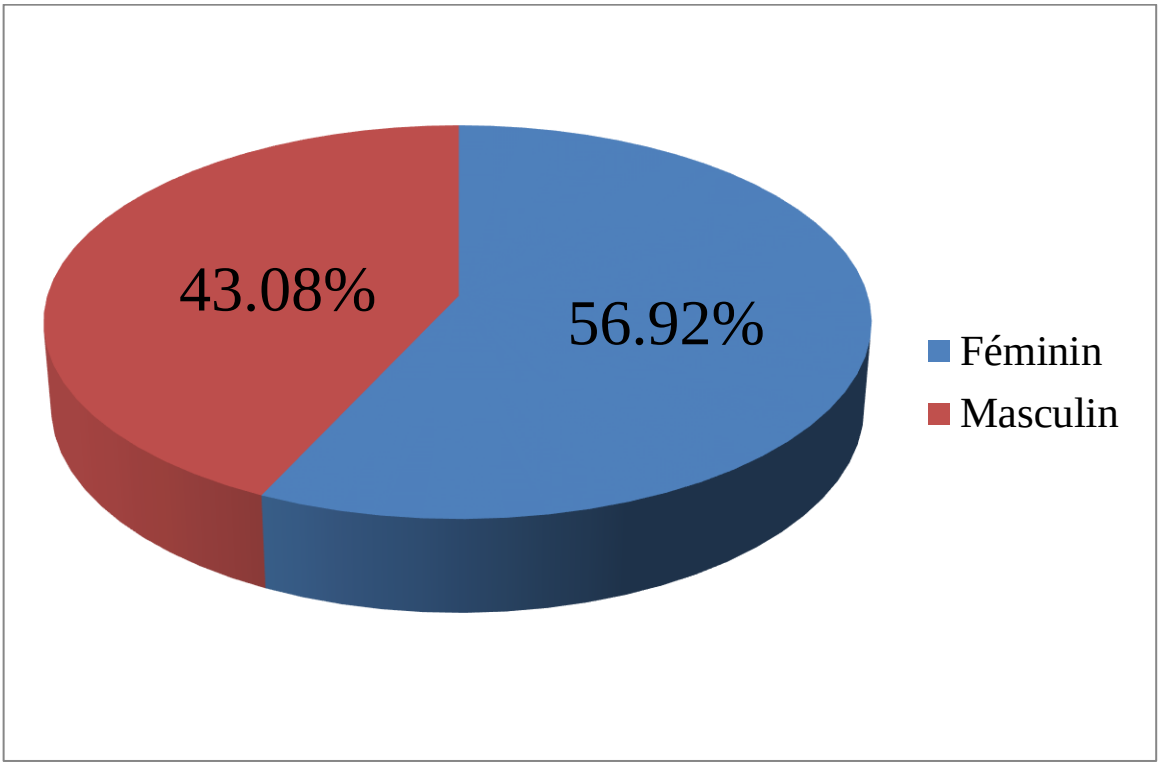


Figure 23: répartition de cas de la tuberculose selon le sexe (2000/2024).

4-Répartition de cas de la tuberculose selon l'âge :

Les tranches d'âge proposées dans le cadre de recensement sont représentées comme la suite

(1-10) ; (11-20) ; (21-30) ; (31-40) ; (41-50) ; (51-60) ; (61-70) ; (71-80) ; (81-90) ;(91-100)

Tableau 07: répartition des selon les tranches d'âge touchée par tuberculose au niveau de Beni Slimane.

L'âge	**Féminin**	**Prévalence**	**Masculin**	***Prévalence***

(1-10)	**49**	**3.50%**	**58**	***5.47%***
(11-20)	**250**	**17.83%**	**155**	**14.60%**
(21-30)	**424**	**30.24%**	**335**	**31.57%**
(31-40)	**263**	**18.76%**	**184**	**17.34%**
(41-50)	**168**	**11.98%**	**114**	**10.74%**
(51-60)	**109**	**7.77%**	**84**	**7.92%**
(61-70)	**69**	**4.92%**	**56**	**5.28%**
(71-80)	**50**	**3.57%**	**51**	**4.81%**
(81-90)	**17**	**1.21%**	**20**	**1.89%**
(90-100)	**3**	**0.21%**	**4**	**0.38%**
Totale	**1402**	**100%**	**1061**	**100%**

La tuberculose est une maladie qui touche toute les tranches d'âge de la vie des individus.

Ce paramètre a été précisé dans 2463 cas positifs. Tous les âges ont été concernés par la tuberculose mais chez les enfants [1ans-20ans] est moins fréquent chez les femmes et hommes, par contre, elle est très fréquent chez les adultes [21ans-60ans] chez les femmes et hommes, et les bas cas enregistré est chez les personnes âgées [61ans-100ans].
Nous avons enregistré une prévalence dans la tranche d'âge de 21ans à 30ans avec 30.24% chez les femmes et 31.57% chez les hommes.

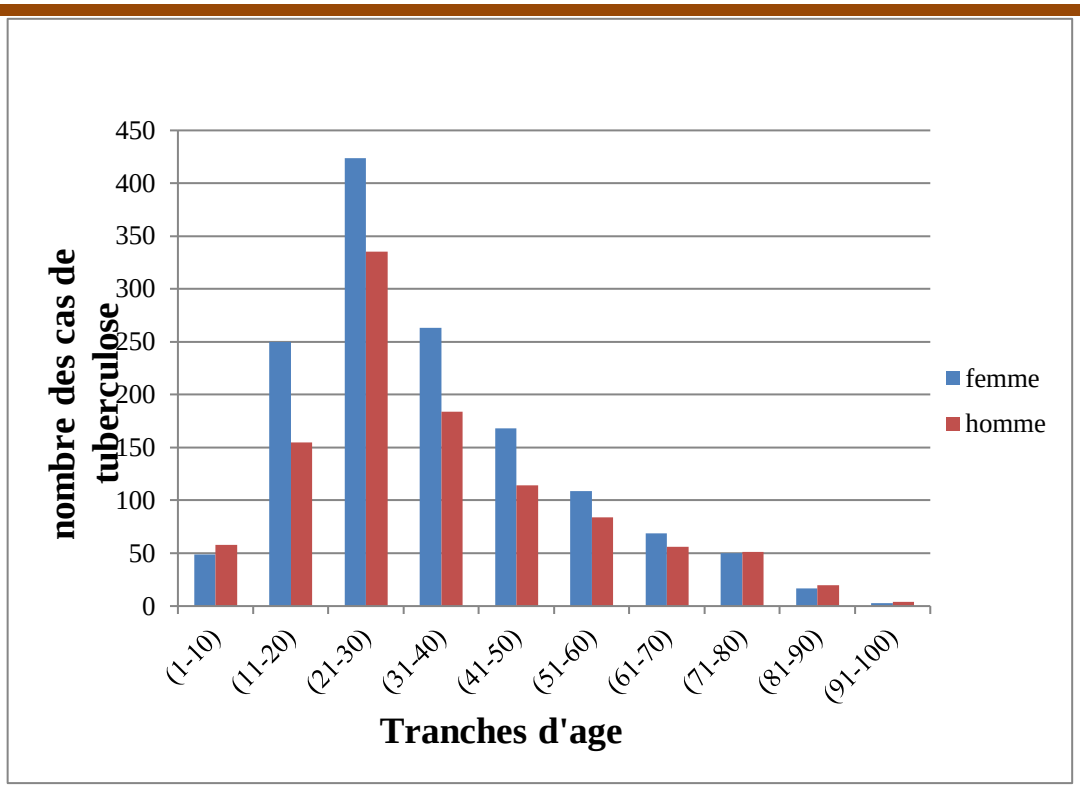


Figure 24: répartition des cas de la tuberculose selon les tranches d'âge à Beni Slimane de 2000-2024

5-Répartition de cas de tuberculose selon la localisation :

Tableau 08: répartition des cas de à Beni Slimane de (2000/2024)

	Localisation	***Cas***	***Prévalence***
Tuberculose pulmonaire	***Pulmonaire***	***775***	***31.46%***
Tuberculose extra - pulmonaire	***Adénite***	***935***	***37.96%***
	Pleurésie	***357***	***14.49%***
	Ascite	***121***	***4.91%***
	Osseuse	***35***	***1.42%***
Autre	***(péritonéale, péricardite, rénale, cutané, urinaire……)***	***240***	***9.74%***
Total		***2463***	1***00%***

Sur les 2463 cas de tuberculose diagnostiquées durant (2000-2024) .1688 cas sont extra pulmonaire soit 68.54%, les 775 cas restent de tuberculose pulmonaire sont représenté 31.46%. Ces résultats montrent que la tuberculose extra pulmonaire est prédominante par rapport la tuberculose pulmonaire.

Entre 2000-2024 pour la tuberculose extra pulmonaire les adénites représente le nombre de cas le plus élevées c'est 935 cas soit 37.96%. 1.42% le pourcentage le plus bas est représenté les osseuses (35cas). Les restes des localisations de tuberculose représenté les pleurésies, les ascites, les autre (péritonéale, péricardite, rénale…) sont 357 cas (14.49%), 121 cas (4.91%), 240 cas (9.74%).

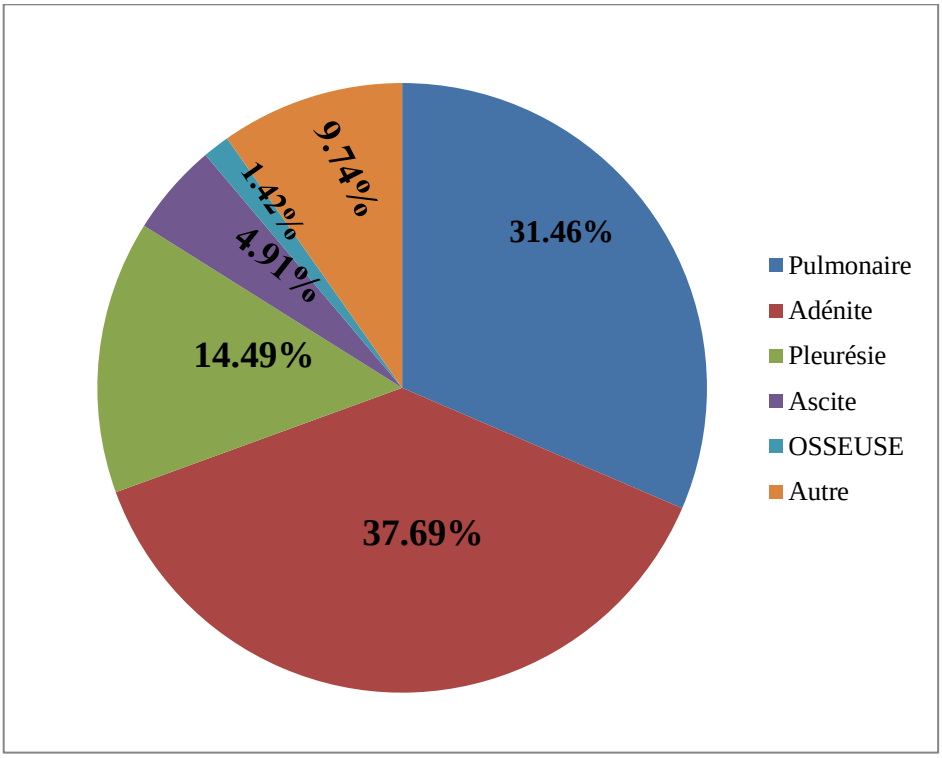


Figure 25: répartition des cas de tuberculose selon la localisation à Beni Slimane de (2000-2024)

6-Rechute :

Tableau 6: le nombre de rechute de 2000 à 2024

Cas (rechute)	**24/2463**
Pourcentage	**0.97%**

Discussion :

Dans notre travail, nous avons réalisé: une étude rétrospective, portant sur 2463 patients suspectés d'être atteints de tuberculose colligés au cours de l'année (2000 au 2024) afin de déterminer la prévalence de la tuberculose dans la région de Beni Slimane, ce qui a permis de mieux comprendre la situation épidémiologique de la tuberculose dans cette région.

La contagiosité d'un cas de tuberculose pulmonaire est déterminée par la concentration de bacilles à l'intérieur des poumons. Les patients qui ont une tuberculose pulmonaire et chez lesquels les bacilles sont nombreux en microscopie à l'examen direct sont les plus contagieux.

La charge bactérienne peut traduire l'évolution de la maladie : plus le nombre de croix augmente, plus le nombre de BAAR trouvé à l'examen microscopique est grand et plus la contagiosité est élevée. Dans notre étude, l'examen direct des crachats est le plus couramment utilisé et les Patients sont dépistés à l'aide de la technique de coloration de Ziehl Nielsen, qui est Accessible à tous les patients par sa gratuité.

La tuberculose est une maladie infectieuse qui touche toutes les personnes sans exception. La prévalence de la tuberculose à l'âge 0-10 ans représente un taux faible par rapport à la population générale. Ce résultat peut-être expliqué par l'efficacité des moyens de prévention et les précautions vaccinal tel que la vaccination par BCG.

Cependant nos résultats montrent que la catégorie d'âge allant de 20 à 40 est la plus touchée par une prévalence 49%. Ce résultat peut-être expliqué par la participation fréquente à des activités dans l'environnement extérieur en particulier pour ceux qui travaillent dans des zones où la tuberculose est fréquente, comme ceux travaillant dans le secteur de la santé. Ces jeunes sont le plus souvent moins enclins à respecter les mesures de prévention individuelle et collective contre l'infection. Nos résultats sont similaires à une étude menée dans la wilaya de Constantine en 2020**(ZEHANI Djamila, 2016).**

Concernant l'âge avancé c'est à dire les personnes vieilles, le taux enregistré est de 9.91%. Cette tranche d''âge représente des personne dont l'immunité est faible et qui sont alors exposés à divers risques d'infections.

La tuberculose extra pulmonaire dans la région de Beni Slimane est plus fréquente (68.54%) que la tuberculose pulmonaire (31.46%) Ce résultat est similaire à celui enregistré dans la wilaya de Guelma, ou la tuberculose extra pulmonaire est plus fréquente que pour la tuberculose pulmonaire.(**Raouane & Slamat Sarra, 2021)**

Cette prédominance de la tuberculose extra-pulmonaire peut être expliquée par le recensement des différentes localisations ce qui laisser les résultats montrer un taux important contrairement, la tuberculose pulmonaire don la localisation se résume uniquement aux poumons.

La tuberculose ganglionnaire constitue avec l'atteinte pleurale, une des formes les plus fréquentes de tuberculose extra pulmonaire. La prévalence de la tuberculose ganglionnaire est plus élevée dans les pays en développement par rapport aux pays développés. Elle est de 69,5% dans des études réalisées en Ethiopie et en Tanzanie. Cette étude est similaire dans notre résultat que la tuberculose ganglionnaire la plus fréquente par un taux 37.96 %.

Dans cette étude, nous avons constaté que la tuberculose touche les deux sexes avec une légère déférence chez le sexe féminin avec un pourcentage (56.92%) des cas par rapport le sexe masculin (43.08%) des cas. La tuberculose chez le sexe féminin survient à cause de la malnutrition, et le faible système immunitaire (surtout chez les femmes enceinte) par rapport le sexe masculin.

Ces résultats sont semblables à celle de wilaya Guelma ou révèle que la tuberculose et plus fréquente chez les femmes (67.84%) que chez les hommes (32.15%).**(Raouane & Slamat Sarra, 2021)**

Contrairement au niveau mondial, l'incidence était plus élevée chez les hommes que les femmes **d'Enarson et al** et l'étude **(Antoine & Che, 2007)** ou 60%des cas déclaré de tuberculose sont le sexe masculin.

L'écart marquant entre les deux sexes avec une dominance chez les hommes est lié essentiellement aux risques relatifs aux professions exercées par l'homme (ex : receveur de bus…) et à quelques habitudes sociales telles que l'alcoolisme, tabagisme et la drogue constater surtout chez les hommes de notre société, qui pourrait accentuer l'apparition de la maladie. En effet d'autres facteurs peuvent favoriser l'émergence de la tuberculose telle que le VIH et le diabète EPSP de Bejaia et tazmlat (Msaod& al, 2010).

Nos cas proviennent de huit secteurs sanitaires de la région de Beni Slimane, dont le secteur de Beni Slimane est de provenance de la majorité de nos patient 1171 cas. La prédominante dans la région de Beni Slimane peut être expliquée par le nombre élevé de la population.

La rechute tuberculeuse est définie selon le programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) comme tout cas de tuberculose antérieurement traité et déclaré « guéri » ou « traitement achevé » après une durée suffisante de traitement et qui présente, de nouveau, une tuberculose active.

Tuberculose multirésistante La résistance apparaît quand les médicaments antituberculeux ne sont pas utilisés comme il faut, du fait de prescriptions incorrectes de la part des professionnels de la santé, de médicaments de mauvaise qualité ou des patients qui interrompent prématurément leur.

Depuis 2019 jusqu'à présent , années correspondant à la déclaration de la COVID 19 .les taux alarmant de la tuberculose peuvent être expliqués par la mobilisation du personnel des programmes nationaux de lutte contre la TB afin d'aider à faire face à l'épidémie de COVID-19, créant ainsi un manque de personnel et une charge de travail accrue ; • les laboratoires nationaux et les services diagnostiques pourraient être entièrement dédiés aux activités liées à la COVID-19, au point de retarder les tests biologiques de la TB comme les tests moléculaires rapides et les cultures et de restreindre l'accès aux radiographies pulmonaires ; • pénuries de médicaments et problèmes d'approvisionnement. Puisque les réseaux de transport internationaux sont réduits et que les pays producteurs de médicaments antituberculeux sont impactés par la pandémie de COVID-19, des retards dans la chaîne d'approvisionnement sont possibles. Si les systèmes de santé sont submergés ou font face à un manque de personnel, la gestion des stocks pourra ne plus être une priorité ; • les mesures de distanciation physique et de confinement national pourraient interrompre l'accompagnement thérapeutique des patients ainsi que la recherche des contacts de cas de TB.

Nous ne connaissons toutefois pas encore l'impact de la réponse apportée à la COVID-19 sur les activités des programmes de lutte contre la TB dans les pays à forte incidence de

TB. La priorité doit être donnée au maintien de l'accompagnement aux personnes sous traitement et au maintien des activités de dépistage, de traitement et de prévention de la TB**. (UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE ET LES MALADIES RESPIRATOIRES, VERSION 2, 22 avril 2020).**

Dans ce contexte épidémique, la capacité à hospitaliser des patients tuberculeux est réduite, et leur durée de séjour et d'isolement se rétrécit**. (DU tuberculose de la SPL12 mai 2020, Philippe FRAISSE).**

Comme la tuberculose latente touche déjà un quart de la population mondiale, le nouveau coronavirus activerait une proportion importante de ces infections latentes. Cela pourrait conduire à une prévalence pandémique de la tuberculose au moment même où la santé mondiale est préoccupée par la crise du COVID-19. Cette situation peut être gérée grâce à une détection précoce rapide et précise. Un scanner thoracique peut être utile pour identifier une tuberculose active même si la radiographie thoracique est négative. Bien que la tomodensitométrie thoracique ne soit pas la norme de soins, elle doit être envisagée dans les cas douteux 16. D'autre part, grâce à une technique d'amplification des acides nucléiques, le test Gene-Xpert peut détecter la bactérie M. tuberculosis chez les patients suspects en environ 2 heures, garantissant ainsi un traitement précoce et empêchant la transmission **((Al-Kayali et al., 2023).**

Conclusion :

Malgré l'existence d'un programme de lutte antituberculeuse, la tuberculose constitue encore un sérieux problème de santé publique courant dans les pays en voie de développement et notamment en Algérie.

Pendant la période de l'étude nous avons reçu 80 échantillons pulmonaires testés par baciloscopie pour détecter la présence des bacilles acido-alcolo-résistante (BAAR) dans les crachats. Ainsi que la réalisation de test intradermo réaction (IDR), ce qui met en évidence la présence d'une hypersensibilité retardée provoquée par les antigènes mycobactérienne.

Notre étude rétrospective (janvier 2000-mars 2024) consiste à une évaluation statistique du profil épidémiologique au niveau dans la région de Beni Slimane.

Les résultats ont révélés que : la tuberculose extra pulmonaire est la localisation la plus fréquente. Les femmes sont les plus touchées que les hommes, le secteur de Beni Slimane présente l'effectif le plus élevée de la tuberculose, et les tranches d'âges (21ans-30ans) est la plus fréquente. Pendant l'année 2020 incidences des patients tuberculeux a considérablement augmenté en raison de la propagation de la pandémie de Covid19 ce qui à provoquer réémergence et un retard dans le traitement antituberculeux.

En conclusion, il est impératif de renforcer les programmes antituberculeux et les stratégies du traitement court directement observé pour baisser de façon significative l'incidence de la tuberculose. Une collaboration multi sectorielle est nécessaire pour que la lutte contre cette maladie soit efficace.

RECOMANDATION:

On recommande de :

-Faire le test d'IDR pour les lieux où il y a de nombreux rassemblant comme secteur de santé et les universités.

-Fournir plus les moyens pour la diagnostique de tuberculose de la région de Beni Slimane tel que la culture.

-Création une unité de lutte antituberculeux dans chaque zone appartenant de Beni Slimane.

-D'attribution une unité spéciale à l'hôpital pour les personnes hospitalisée (pour ne marginaliser pas comme en période de COVID 19).

Références

1. Aboubaker Osman, Djaltou, Eric Garnotel, et Michel Drancourt. 2017. « Dry-Heat Inactivation of "Mycobacterium Canettii" ». *BMC Research Notes* 10(1):201. doi: 10.1186/s13104-017-2522-z.

2. Adimi, N., et S. Nafti. 2014. « Tuberculose multirésistante : à propos de 30 cas ». *Revue des Maladies Respiratoires* 31:A166. doi: 10.1016/j.rmr.2013.10.582.

3. Ait-khaled, Nadia, et Donald Enarson. 1999. « Manuel pour les Etudiants en Medecine ». *Organisation Mondiale de La Santé* 149.

4. Ait-Khaled, Nadia, et Donald A. Enarson. s. d. « A MANUAL FOR MEDICAL STUDENTS ».

5. Ait-Khaled, Nadia, Donald A. Enarson, et Stop TB Initiative. 2003. *Tuberculosis: a manual for medical students*. World Health Organization.

6. Alihalassa, S. 2018. « Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie ». *Revue des maladies respiratoires* 35:A234‑35.

7. Anon. 2004. « Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 34(8):364‑70. doi: 10.1016/j.medmal.2004.07.016.

8. Anon. s. d.-a. « Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ».

9. Anon. s. d.-b. « Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ».

10. Anon. s. d.-c. « Incidence de la tuberculose en 2020 dans le monde. Cette figure... | Download Scientific Diagram ». Consulté 23 juin 2024 (https://www.researchgate.net/figure/Incidence-de-la-tuberculose-en-2020-dans-le-monde-Cette-figure-provient-du-rapport-de_fig4_368574797).

11. Anon. s. d.-d. « L'histoire évolutive et l'émergence de la tuberculose retracées | Institut Pasteur ». Consulté 29 avril 2024 (https://www.pasteur.fr/fr/histoire-evolutive-emergence-tuberculose-retracees?language=fr).

12. Anon. s. d.-e. « Lutte contre la tuberculose : L'Algérie modifie sa stratégie nationale de prise en charge - Actualités : Le Soir d'Algérie ». Consulté 23 juin 2024 (https://www.lesoirdalgerie.com/actualites/l-algerie-modifie-sa-strategie-nationale-de-prise-en-charge-114653).

13. Anon. s. d.-f. « Tuberculose extrapulmonaire (TB) - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD ». Consulté 22 mars 2024 (https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobact%C3%A9rie/tuberculose-extrapulmonaire-tb).

14. Anon. s. d.-g. « Tuberculoses extra-pulmonaires : revue et possibilités de diminution des délais d'intervention thérapeutique - ScienceDirect ». Consulté 15 mars 2024 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X0580589X).

15. Asiimwe, Benon. 2008. *Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis complex from Kampala, Uganda*. Karolinska Institutet (Sweden).

16. Benchanna, Rachid, Amine Benjelloune, Zidane Abdelafatah, Adil Arsalane, Hicham Janah, Jamal Oujaber, Meriem Boui, Ikram Samri, et Rachid Bouchentouf. 2020. « L'arthrite tuberculeuse isolée du genou, un diagnostic difficile chez l'adolescent: rapport de cas ». *The Pan African Medical Journal* 37:225. doi: 10.11604/pamj.2020.37.225.26470.

17. Billy, C., et C. Perronne. 2004. « Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte ». *EMC-Maladies infectieuses* 1(2):81‑98.

18. Chai, Qiyao, Yong Zhang, et Cui Hua Liu. 2018. « Mycobacterium Tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 8:158. doi: 10.3389/fcimb.2018.00158.

19. CISSE, B., AE EKAZA, K. N'GUESSAN, L. OUATTARA, et M. DOSSO. 2008. « Identification et caractérisation moléculaire des membres du complexe Mycobacterium tuberculosis en Côte d'Ivoire ».

20. De Laroche, M., D. Abiteboul, M. Aubier, I. Lolom, G. Pellissier, et E. Rouveix. 2020. « Tuberculose et personnel soignant: prévention du risque en milieu de soins ». *La Revue de Médecine Interne* 41(2):111‑17.

21. Delogu, Giovanni, Michela Sali, et Giovanni Fadda. 2013. « The Biology of Mycobacterium Tuberculosis Infection ». *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 5(1):e2013070. doi: 10.4084/MJHID.2013.070.

22. Dombret, M. C. 2004. « Tuberculose pulmonaire de l'adulte ». *EMC-médecine* 1(5):406‑16.

23. Dupont, Anaïs, Chetaou Mahaza, et Véronique Apaire-Marchais. 2020. « Actualités sur la tuberculose ». *Actualités Pharmaceutiques* 59(593):35‑39.

24. Gallant, V., V. Duvvuri, et M. McGuire. 2017. « La tuberculose au Canada–Résumé 2015 ». *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 43(3):85‑91.

25. Gassama, Sylla Bamby. 2004. « La tuberculose extrapulmonaire ». PhD Thesis, Thèse de doctorat d'Etat de médecine générale, Dakar.

26. Geraud, Nicolas. 2021. « Développement d'un test phénotypique d'activité de la protéine O-mannosyltransférase de Mycobacterium tuberculosis pour la recherche d'inhibiteurs à fort potentiel thérapeutique ». PhD Thesis, Université Paul Sabatier-Toulouse III.

27. Ghermi, M., I. Benyettou, N. Dergal, N. Allaoua, M. Abderrahmene, I. Bouri, S. Dermech, N. Damene, M. Boudjemai, et R. Fardeheb. 2024. « Diagnostic moléculaire de la tuberculose extra-pulmonaire zoonotique dans le nord-ouest algérien ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 16(1):293.

28. Guillet-Caruba, C., V. Martinez, et F. Doucet-Populaire. 2014. « Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie ». *La Revue de Médecine Interne* 35(12):794‑800. doi: 10.1016/j.revmed.2014.05.001.

29. Jabri, H., N. Lakhdar, W. El Khattabi, et H. Afif. 2016a. « Les moyens diagnostiques de la tuberculose ». *Revue de pneumologie clinique* 72(5):320‑25.

30. Jabri, H., N. Lakhdar, W. El Khattabi, et H. Afif. 2016b. « Les moyens diagnostiques de la tuberculose ». *Revue de pneumologie clinique* 72(5):320‑25.

31. Kanabalan, Renuga Devi, Le Jie Lee, Tze Yan Lee, Pei Pei Chong, Latiffah Hassan, Rosnah Ismail, et Voon Kin Chin. 2021. « Human Tuberculosis and Mycobacterium Tuberculosis Complex: A Review on Genetic Diversity, Pathogenesis and Omics Approaches in Host Biomarkers Discovery ». *Microbiological Research* 246:126674. doi: 10.1016/j.micres.2020.126674.

32. Ketata, W., W. K. Rekik, H. Ayadi, et S. Kammoun. 2015. « Les tuberculoses extrapulmonaires ». *Revue de Pneumologie Clinique* 71(2):83‑92. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.04.001.

33. Klotoe, Jésutondin Bernice Mélaine. 2018a. « Développement de méthodes pour le diagnostic, le contrôle, la surveillance de la tuberculose à bacilles ultra-résistants et des souches épidémiques Beijing ». PhD Thesis, Université Paris Saclay (COmUE).

34. Klotoe, Jésutondin Bernice Mélaine. 2018b. « Développement de méthodes pour le diagnostic, le contrôle, la surveillance de la tuberculose à bacilles ultra-résistants et des souches épidémiques Beijing ». PhD Thesis, Université Paris Saclay (COmUE).

35. Kriz, P., P. Kralik, M. Slany, I. Slana, J. Svobodova, I. Parmova, V. Barnet, V. Jurek, et I. Pavlik. 2011. « Mycobacterium pinnipedii in a captive Southern sea lion (Otaria flavescens): a case report ». *Vet Med* 56(6):307‑13.

36. Maillet, M., C. Janssen, et P. Fraisse. 2020. « Mycobacterium tuberculosis ». *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 12:A21‑24.

37. Mazza-Stalder, J., L. Nicod, et J. P. Janssens. 2012. « La tuberculose extrapulmonaire ». *Revue des maladies respiratoires* 29(4):566‑78.

38. Métahri, M., A. Snouber, S. Kebbati, O. Radoui, et M. Guermaz. 2016. « Aspect radiologique pseudo-tumoral de la tuberculose ostéo-articulaire, à propos d'une série de 14 cas ». *Revue des Maladies Respiratoires* 33:A168‑69.

39. Mjid, M., J. Cherif, N. Ben Salah, S. Toujani, Y. Ouahchi, H. Zakhama, B. Louzir, N. Mehiri-Ben Rhouma, et M. Beji. 2015. « [Epidemiology of tuberculosis] ». *Revue De Pneumologie Clinique* 71(2‑3):67‑72. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.04.002.

40. Morad, S., H. Benjelloun, H. Moubachir, N. Zaghba, A. Bakhatar, N. Yassine, et A. Bahlaoui. 2015. « La tuberculose urogénitale (à propos de 10 cas) ». *Revue des Maladies Respiratoires* 32:A225‑26.

41. Moreea, Loukman. 2021. « Epidémiologie de la tuberculose et sensibilité aux antituberculeux à La Réunion de 2014 à 2018 ». other, Université de la Réunion.

42. Nacef, L., L. Graba, et O. Saighi. 2014. « Les péricardites tuberculeuses : à propos de 12 cas ». *Revue des Maladies Respiratoires* 31:A166. doi: 10.1016/j.rmr.2013.10.584.

43. Ninet, B., P. Roux-Lombard, J. Schrenzel, et J. P. Janssens. 2011. « Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose ». *Revue des maladies respiratoires* 28(6):823‑33.

44. Palgrave, C. J., L. Benato, K. Eatwell, I. F. Laurenson, et N. H. Smith. 2012. « *Mycobacterium microti* Infection in Two Meerkats (*Suricata suricatta*) ». *Journal of Comparative Pathology* 146(2):278‑82. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.06.001.

45. Pertuiset, E. 2004. « Tuberculose osseuse et articulaire des membres ». *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 1(6):463‑86. doi: 10.1016/j.emcrho.2004.08.003.

46. Ratovonirina, Noël Harijaona. 2017. « Etudes descriptive, épidémiologique, moléculaire et spatiale des souches Mycobacterium tuberculosis circulant à Antananarivo, Madagascar ». PhD Thesis, Université Paris-Saclay; Université d'Antananarivo; Institut Pasteur ….

47. Reis, Ana C., Teresa Albuquerque, Ana Botelho, et Mónica V. Cunha. 2020. « Polyclonal infection as a new scenario in *Mycobacterium caprae* epidemiology ». *Veterinary Microbiology* 240:108533. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.108533.

48. mondiale de la Santé, Organisation. 2017. « Feuille de route pour la tuberculose zoonotique ».

49. mondiale de la Santé, Organisation. 2020. « Rapport sur la tuberculose dans le monde 2020: résumé d'orientation ».

50. mondiale de la Santé, Organisation. 2022. « Rapport sur la tuberculose dans le monde 2021 ».

51. Segala, Elena. 2012. « Caractérisation génétique, biochimique et structurale de l'ATP synthase des mycobactéries, la cible d'un nouvel antituberculeux de la famille des diarylquinolines ». PhD Thesis, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.

52. Slim-Saidi, L., E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani, et F. Tritar. 2015. « Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose ». *Revue de Pneumologie Clinique* 71(2‑3):110‑21.

53. Toujani, S., N. Ben Salah, J. Cherif, M. Mjid, Y. Ouahchy, H. Zakhama, J. Daghfous, M. Beji, N. Mehiri-Ben Rhouma, et B. Louzir. 2015. « La primo-infection et la tuberculose pulmonaire ». *Revue de Pneumologie clinique* 71(2‑3):73‑82.

54. Truffot-Pernot, C., et N. Veziris. 2011. « Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives ». *Revue des Maladies Respiratoires* 28(8):1034‑47. doi: 10.1016/j.rmr.2011.07.002.

55. Veziris, N., A. Aubry, F. Brossier, J. Robert, J. Jaffré, et P. Fraisse. s. d. « Mycobacterium tuberculosis ».

56. Veziris, N., E. Cambau, W. Sougakoff, J. Robert, et V. Jarlier. 2005. « Résistance aux antituberculeux ». *Archives de pédiatrie* 12:S102‑9.

57. LA RECRUDESCENCE DE LA TUBERCULOSE DANS LE MONDE. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE PAR L'EXAMEN MICROSCOPIQUE DES CRACHATS A L'AIDE DE LA COLORATION DE ZIEHL NEELSEN, ZEHANI Djamila ,2016.

Annexes

Annexes 1 :

Tableau 10: code de lecture de frottis colorés à l' Auramine recommandé par l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoire.

Nombre de BAAR	Code utilisé
Pas de BAAR sur lame	0
1 à 10 BAAR sur lame	douteux (faire Ziehl)
Mois de BAAR PAR champ mais plus de 10 sur la lame	+
1 à 9 BAAR par champ	++
10 à 99 par champ	+++
Plus de 10 BAAR par champ	++++

Tableau 11: code de lecture des frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen recommandée par l'union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoire.

Nombre de BAAR	Cod utilisé
Pas de BAAR pour 100 champs	0
1 à 9 BAAR pour 100 champs	nombre exact de BAAR
10 à 99 BAAR pour 100 champ	+
1 à 10 BAAR pour champ	++
Plus de 10 BAAR par champ	+++

Annexes 2:

Le contenu de Solution injectable d'ID R :

1 dose (0.1 ml) contient :

- La substance active est :
  Dérivé protéique purifié dz la tuberculine 5 T.U /0.1ml

- Les autres composants sont :
  Polysorbate 80
  Phénol
  Phosphate disodique
  Phosphate de dihydrogène
  Chlorure de sodium
  Eau pour solution injectable