République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

Université Yahia Farés de Médéa

Faculté des Sciences Département Biologie

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention le Diplôme de Master En Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée.

Préparé et présenté par :

Melle. **AIOULA** Raihana Melle. **AIOULA** Amina

THEME

Étude épidémiologique de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la région de Médéa.

Soutenu le 14/07/2021

Membres de jury :	Grade :	Etablissement :	
Mr. KHAMES Maamar	- MCA	Université de Médéa	Encadreur
Mr. BACHEN M.S	- MCA	Université de Médéa	Président
Mr. CHAMI B	- MAA	Université de Médéa	Examinateur

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

À « Allah », le tout puissant, qui nous a accordés le courage et la patience pour élaborer ce modeste travail.

Nos remerciements particuliers à Notre promoteur, le Docteur ***KHAMES Mamaar*** *pour avoir accepté de diriger ce travail.* *Merci pour votre patience, le soutien et les conseils qu'il nous prodigué tout au long de ce parcours de recherche, ainsi que l'autonomie qu'il nous laissé, nous permet de réaliser cette thèse dans des conditions intellectuelles favorables au questionnement et à l'approfondissement de la pensée. Travailler avec lui est une expérience passionnante, apportant de nouveaux projets régulièrement. C'est un homme que Nous estimons pour son honnêteté et son humanisme.*

Nous tenons à exprimer nos profonds respects pour le professeur ***OUMOUNA Mustapha****, Son soutien, ses compétences et sa clairvoyance et qui nous a donné beaucoup de son temps.*

Nous tenons également à présenter toute notre gratitude et nos remerciements aux membres de jury qui ont consacré leur temps précieux pour juger notre travail.

Nous tenons également à remercier l'ensemble du personnel de service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires d'EPSP ZOUBAYRIA (Médéa) pour leur aide, leur conseils et pour les moyens qu'ils ont mis à notre disposition, en particulier le chef service ***Ms Moustapha,*** *le docteur* ***Mm Chanderli Samia,*** *la technicienne* ***Mm***

***Amina**, **Mm Chehra** et leur assistance à la réalisation de ce stage sans oublier **Madame Khalida** et **Madame Imene** , qui ont eu la gentillesse de nous accueillir les bras ouverts.*

À tous les patients qui souffrent silencieusement, à tous ceux qui n'ont pas la capacité de soigner sa maladie, à toutes les âmes qui sont perfides à cause d'une maladie incurable.

Nos remerciements s'adressent vivement à tous les professeurs qui m'ont aidé et soutenu tout au long de mon cursus.

A toute personne qui participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.

Dédicace

" Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu"

Je dédie ce travail

A mes chers parents ***Abd elkrim et Naima***

En hommage à tous les sacrifices que vous avez consentis pour moi, je vous remercie pour tous les précieux conseils que vous m'avez donnés. Grace à votre présence constante à mes cotés, j'ai pu forger ma d'avoir fait de moi ce que je suis Aujourd'hui.

Aucune dédicace, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude, que le tout puissant vous donne longue vie et vous protège pour moi.

A mes frères ***Houcine, Abd elatif et Abd essalam***

Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A mes très chères ***"grand-mère et grand-père"*** *maternelle*

Vous avez été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Je voudrais adresser toute ma reconnaissance à ***Melle SLAMA Nada****, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

A ma binôme, ma copine intime ***Raihana****, tu as toujours été à mes cotés pour me soutenir et m'encourager.*

A toutes mes amies avec qui j'ai des souvenirs très agréables ***Ikram, Chaima, Amel****,* ***Dina et Sarah****, je vous souhaite brillante carrière professionnelle.*

Merci.

Amina

Dédicace

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut… Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

En tout premier lieu, je remercie le bon ***Dieu****, tout puissant, de m'avoir accordé la santé, la patience et la volonté pour dépasser toutes les difficultés.*

A mon très cher père ***Mohamed*** *:*

Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester. Je t'aime papa et j'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

A ma très chère mère ***Farida*** *:*

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Je t'aime maman, puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes trois adorables sœurs ***Soumia****,* ***Asmaa*** *et* ***Meriem****, mes belles nièces* (**Bouchra** et **Hafessa**), *pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et*

leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi. Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme sœurs.

A mes grands parents ***Mnawer****,* ***Zlikha*** *et* ***Mokhtar****, vous n'êtes plus de ce monde mais votre souvenir reste gravé en ma mémoire tout comme la bonté et la sagesse qui vous a inspiré tout au long de mon éducation restent vivace en mon esprit ! Merci pour vos bons soins dont j'ai de tout temps profité, que Dieu vous accueil dans son vaste paradis.*

A ma grand-mère maternelle ***Djamila****, qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, que dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.*

A ma chère binôme ***Amina****, ma copine dans les bons et les mauvais moments. Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble dans tous les périodes d'étude.*

A tous mes amies ***: Chaima, Rawnak, Ikram, Nour,*** *Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie. Merci pour vos encouragements, je vous souhaite plein de succès, de joie et de bonheur.*

Raihana

Résumé :

La tuberculose, maladie infectieuse causée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, reste un problème de santé mondial. Considérée comme une maladie menacée dans les pays développés, elle fait l'objet d'un regain d'attention pour deux raisons majeures :

- Il y a une recrudescence de la maladie à fort déterminant socio-économique (pauvreté, immigration, etc...) et l'épidémie de COVID-19.
- Apparition de souches multi-résistantes.

Le but de notre étude est le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire par microscopie en utilisant la technique de Ziehl Neelsen. Nous avons mené nos travaux au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires du laboratoire de l'établissement public de santé proximité (EPSP) de la commune de ZOUBAYRIA de la wilaya de Médéa, Sur les 195 prélèvements examinés pendant la période de 2 mois, 6 résultats positifs été observé, après examen par les crachats de Ziehl Neelsen, aucune résultat positif n'a été observé pour les prélèvement extra-pulmonaire .

C'est pourquoi nous avons ensuite mené une étude rétrospective de 1181 patients suspectés d'être atteints de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, s'étalant sur presque trois ans (2019 au premier trimestre 2021).

Ainsi, une autre étude rétrospective portant sur 12288 cas suspects de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, colligés au cours de l'année 2004-2018 :

3075 avaient une localisation pulmonaire soit une fréquence de 25%.

9213 avaient une localisation extra-pulmonaire d'une fréquence 75%.

Suite à cette prévalence, nous constatons qu'il est impératif de renforcer le programme tuberculose et le DOTS (Directly Observed Treatment Short) pour réduire significativement l'incidence de la tuberculose.

Mots clés : Tuberculose pulmonaire – Tuberculose extra-pulmonaire- Mycobacterium tuberculosis - Multi-résistance - Ziehl Neelsen.

Summary :

Tuberculosis, an infectious disease caused by the bacillus Mycobacterium tuberculosis, remains a global health problem. Considered a threatened disease in developed countries, it is receiving renewed attention for two major reasons:

- There is an upsurge in the disease with a strong socio-economic determinant (poverty, immigration, etc.) and the COVID-19 epidemic.

- Appearance of multi-resistant strains.

The aim of our study is the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis by microscopy using the Ziehl Neelsen technique. We carried out our work at the tuberculosis and respiratory disease control service of the laboratory of the local public health establishment (EPSP) of the municipality of ZOUBAYRIA of the wilaya of Médéa, Out of the 195 samples examined during the period of 2 months, 6 positive results were observed, after examination by Ziehl Neelsen's sputum, no positive result was observed for the extra-pulmonary samples.

This is why we then conducted a retrospective study of 1,181 patients suspected of having pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, spanning almost three years (2019 to the first quarter of 2021).

Thus, another retrospective study of 12,288 suspected cases of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, collected during the year 2004-2018:

3075 had pulmonary localization, ie a frequency of 25%.

9213 had extra-pulmonary localization with a frequency of 75%.

Following this prevalence, we see that it is imperative to strengthen the tuberculosis program and the DOTS (Directly Observed Treatment Short) to significantly reduce the incidence of tuberculosis.

Keywords: Pulmonary tuberculosis - Extra-pulmonary tuberculosis- Mycobacterium tuberculosis - multi-resistant- Ziehl Neelse.

ملخص:

لا يزال السل و هو مرض معد تسببه بكتيريا السل المتفطرة ؛ مشكلة صحية عالمية . يعتبر مرضا مهددا في البلدان المتقدمة؛ و يحظى باهتمام متجدد لسببين رئيسيين :

- هناك زيادة مفاجئة في المرض مع وجود محدد اجتماعي اقتصادي قوي (الفقر ؛ الهجرة و ما إلى ذلك) و وباء الكوفيد-19.
- ظهور سلالات متعددة المقاومة.

الهدف من دراستنا هو تشخيص السل الرئوي و خارجه عن طريق الفحص المجهري باستخدام تقنية Ziehl Neelsen نفذنا عملنا في خدمة مكافحة السل و أمراض الجهاز التنفسي بمختبر مؤسسة الصحة التابعة لبلدية الزوبيرية بولاية المدية ؛ من أصل 195 عينة تم فحصها خلال فترة شهرين . لوحظت 6 نتائج إيجابية بعد فحص البلغم؛ و لم تلاحظ أي نتائج إيجابية للعينات خارج الرئة.

هذا هو السبب في أننا أجرينا بعد ذلك دراسة بأثر رجعي على 1181 مريضا يشتبه في إصابتهم بالسل الرئوي و خارج الرئوي؛ امتدت لما يقرب ثلاث سنوات (2019 إلى الربع الأول من عام 2021).

بالإضافة؛ إلى دراسة أخرى بأثر رجعي ل 12288 حالة مشتبه بها من حالات السل الرئوي و خارج الرئة؛ و التي تم جمعها خلال 2004_2018:

- كان لدى 3075 توطين رئوي؛ أي بمعدل٪25.
- كان لدى 9213 توطين خارج رئة بمعدل ٪75.

بعد هذا الإنتشار نرى من الضروري تعزيز برنامج السل و DOTS (المعالجة القصيرة المراقبة مباشرة) للحد بشكل كبير من الإصابة بالسل.

الكلمات المفتاحية : السل الرئوي- السل خارج الرئة-المتفطرة السلية- المقاومة المتعددة .

La liste d'abréviations

ADN : Deoxyriboncleic acid.

ARN : Ribonucleic acid.

BAAR : des bacilles Acido-Alcoolo-Résistant.

BCG : Bacilles Calmette-Guérin.

BK : Bacille de koch.

CO_2 : Dioxyde de carbone.

COVID-19 : la maladie provoquée par le coronavirus au 2019.

DSP : Direction de la Santé et de la Population.

EPSP : Etablissement Public de Santé de Proximité.

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

H1N1 : Virus de la grippe.

H37Rv : Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

IFNγ : Interféron γ.

IL_3 : Interleukin 3.

IL_4 : Interleukin 4.

LT CD_4 : Lymphocytes T CD_4.

LT CD_8 : Lymphocytes T CD_8.

MDR-TB : Multidrug-resistant TB.

MHV-1 : Mouse Hepatitis Virus.

MNT : Mycobacterium non tuberculosis.

Mtb : Mycobacterium tuberculosis.

NO_2 : Le dioxyde d'azote.

NO_3 : Nitrate.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PCR : Polymerase chain reaction.

PIT : la primo-infection tuberculeuse.

RAI : le risque annuel d'infection.

SARS-Cov 1 : syndrome respiratoire aigu sévère.

SARS-Cov 2 : est le septième coronavirus (Covid-19).

TB : la tuberculose.

TEP : Tuberculose extra-pulmonaire.

TNFα : Les facteurs de nécrose tumorale.

TP : Tuberculose pulmonaire.

TPM+ : Tuberculose pulmonaire à microscope positive**.**

Uv : Ultr-violet.

VIH : le virus de l'immunodéficience humaine.

Liste des Tableaux

Tableau 1. La hiérarchie taxonomique du *Mycobacterium tuberculosis* ……. **09**
Tableau 2. Echelle de quantification WHO-IUATLD ……. **33**
Tableau 3. Echelle de quantification CDC-ATS …….. **33**
Tableau 4. Résultats en faveur d'une TB sur les liquides biologiques …… **38**
Tableau5. Posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose chez l'enfant…….. **43**
Tableau 6. Posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose Pulmonaire après une rechute chez l'adulte …… **43**
Tableau 7. Posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose pulmonaire et Extra pulmonaire chez l'adulte ……. **44**
Tableau 8. Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS …… **44**
Tableau 9. Résistance croisée entre les antituberculeux ……. **45**
Tableau 10. Notation des résultats …….. **61**
Tableau 11. Répartition des cas de tuberculose TP et TEP à Médéa selon les années de 2004 à 2018 …….. **65**
Tableau 12. Répartition des cas de tuberculose TP et TEP à Médéa selon les années de 2004 à 2018 et leurs fréquences ……... **66**
Tableau 13. Répartition des cas de tuberculose par sexe et par âge de 2004 à 2018..... **69**
Tableau 14. Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef lieu de Médéa ……. ……. **71**
Tableau 15. La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation ...……. **72**
Tableau16. Répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge …… **73**
Tableau 17. La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement..... **74**
Tableau 18. La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées…… **75**
Tableau 19. Répartition des échantillons recueillis selon leur nature …….. **76**

Tableau 20. Répartition des résultats selon le test IDR à la tuberculine …….. **77**
Tableau 21. Résultats de l'examen microscopique après coloration de ziehl-Neelsen des échantillons pulmonaire (crachats) obtenus par mois ……... **78**
Tableau 22. Résultats des nombres de BAAR après l'examen microscopique ... **79**
Tableau 23. Résultats des cultures des échantillons pulmonaires sur le milieu Lowenstein –Jensen …….. **80**
Tableau 24. Résultats des cultures des échantillons extra-pulmonaires sur le milieu Lownstein-Jensen ……...…… **81**
Tableau 25. Les résultats de la bacilloscopie et de la culture des produits pathologiques pulmonaires durant les trois mois ……. **81**
Tableau 26. Les patients tuberculeux atteints le COVID-19 au cours des années 2019-2021……. **94**

La liste des figures

Figure 01 : Les plus fréquentes localisations anatomique de la tuberculose …… **1**
Figure 02 : Ganglion tuberculeux provenant d'un squelette tardo-antique de la villa Médicis a Rome…….. **2**
Figure 03 : Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose……..... **4**
Figure 04 : Schéma de la paroi mycobactérienne…….. **10**
Figure 05 : Cycle infectieux de M. tuberculosis……..... **11**
Figure 06 : Morphologie des Mycobactéries……. **11**
Figure 07 : Culture de *Mycobacterium tuberculosis* : colonie en 'chou-fleur ……. **13**
Figure 08 : La transmission de la tuberculose pulmonaire par voie aérienne ……... **16**
Figure 09 : Les différentes étapes de la contamination à la primo-infection et à la tuberculose maladie et facteurs associés …… **21**
Figure 10 : La tuberculose pulmonaire ……. **23**
Figure 11 : Adénopathie de 3×3 cm au niveau suc-claviculaire droit, douloureuse à la palpation érythémateuse, fluctuante …… **25**
Figure 12 : La tuberculose rachidienne dite mal de Pott ……... **26**
Figure 13 : Radiographie du thorax : aspects de pleurésie « Pleurésie gauche de grande abondance » ……..... **27**
Figure 14 : Précipités rétrodescemetiques granulomateux…..……... **29**
Figure 15 : Tubercules de Bouchut, rétinophotographie…… **30**
Figure 16 : Coloration de Ziehl Nellsen…….. **32**
Figure 17 : Les mycobactéries apparaissent comme des bacilles fluorescents jaune sur fond rouge…….. **34**
Figure 18 : Culture sur milieu Lowenstein –jensen……... **36**
Figure 19 : La wilaya de Médéa…… **47**
Figure 20 : Milieu de culture Lowenstein-Jensen……. **50**
Figure 21 : Prélèvements de crachats…… **51**
Figure 22 : Prélèvement "tubage Gastrique"…….. **51**
Figure 23 : Les étapes de confection du frottis à partir d'un crachat…… **54**
Figure 24 : Les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen. « Coloration »……..... **56**
Figure 25 : Les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen. « Décoloration »……. **57**
Figure 26 : Les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen. « Contre coloration »….. **58**

Figure 27 : Image photographique des frottis…….…….…….…. **60**
Figure 28 : Etapes de traitement et la mise en culture de crachat…….…….…… **63**
Figure 29 : L'aspect rugueux(chou-fleur) des *M.tuberculosis* sur le Milieu LJ ….. **64**

La liste des Graphes

Graphe 01 : Etude d'évolution de la tuberculose en général à Médéa durant la période de 2004 à 2018 ……. **66**

Graphe 02 : Evolution de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans les années 2004 à 2018 …….. **67**

Graphe 03 : Comparaison des fréquences entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa durant la période 2004 à 2018 …… **67**

Graphe 04 : Fréquence des cas de tuberculose par rapport aux EPSP……..... **68**

Graphe 05 : Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par sexe et par l'âge de 2004 à 2018 …….. **69**

Graphe 06 : La répartition des cas de tuberculose à chef lieu de Médéa par sexe ……..…….. **70**

Graphe 07 : Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef-lieu de Médéa……. **71**

Graphe 08 : La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation……. **72**

Graphe 09 : la répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge……..... **73**

Graphe 10 : La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement……... **74**

Graphe 11 : La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées……..… **75**

Graphe 12 : Répartition des cas selon les résultats du test intradermoréaction durant le mois Mars et Avril…….. **77**

Graphe 13 : Nombre des cas tuberculose pulmonaire à microscope positive et tuberculose pulmonaire à microscope négative……. **78**

Graphe 14 : Répartition des cas selon le mois (Mars et Avril) ……... **78**

Graphe15 : Représentation des résultats des cultures des échantillons pulmonaires sur milieu Lowenstein-Jensen durant les deux mois …… **80**

Tables de matières

Remerciement
Dédicaces
Résumés
Liste des abréviations
Liste de tableaux
Liste des figures
Liste des graphes
Introduction

Étude bibliographique
Chapitre 01 : généralité sur la tuberculose

1- Définition de la tuberculose ……. 1
2- Historique de la tuberculose ……. 1
3- Epidémiologie de la tuberculose …….. 3
3-1- la tuberculose dans le monde ……... 3
3-2- la tuberculose en Afrique ……. 3
3-3- la tuberculose en Algérie…….. 5
3-4- la tuberculose à Médéa…… 5
3-5- facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB ……... 6
3-5-1-Développement socio-économique …….. 6
3-5-2-Traitement antituberculeux …… 6
3-5-3-Infection par le VIH …….. 6
3-5-4-Vaccination par le BCG …… 7
3-5-4-1-Efficacité du BCG au niveau individuel ……... 7
3-5-4-2-Impact épidémiologique de la vaccination ……... 7
4- Classification de *Mycobactéries* et l'habitat ……... 8
4-1- Classification de *Mycobactéries* …….. 8
4-1-1-complexe Mycobacteruim tuberculosis ……..... 8
4-1-2- Mycopactrium leprae ……. 8
4-1-3-Mycobacterium non tuberculosis ……. 8
4-2- Habitat ……..... 8
5- Caractéristique Mycobacterium tuberculosis ……..... 9
5-1- structure de l'enveloppe……... 10
5-2- caractère morphologique……... 11
5-3- caractère culturaux ……..…. 12
5-4- caractère biochimique ……..… 13
5-5- caractère bactériologique……..… 14
5-6- caractère génomique……..... 15
6- Transmission de la maladie……. 15
6-1- transmission horizontale ……..... 15
6-1-1-voie directe …….. 15
6-1-2- voie indirecte …….…. 17
6-2- transmission verticale ……...…… 17
6-3- voie de contamination ……..…… 17
6-3-1- respiratoire …… 17
6-3-2-digestive ……. 17
6-3-3- cutanée …….. 17
6- 4- les risques de transmission ……..…… 18
6-4-1- Facteurs augmentant les risques d'infection ……...……..…… 18

6-4-2-Facteurs diminuant les risques de transmission …… 18
6- Les symptômes ……..… 18
7- La Physiopathologie ……..…… 19
8-1- Pathogénie ……...…… … 19
8-2- Immunité ……..…… 19

Chapitre 02 : les types de la tuberculose

1- Les stades de la maladie ……..….. 22
1-1- primo-infection ……..…….…… 22
1-2- infection secondaire ……..…… 22
2- Les types de la tuberculose……. 23
2-1- La forme pulmonaire……... 23
2-2- La forme extra pulmonaire…….. 24
2-2-1- la tuberculose ganglionnaire…….…… 24
2-2-2- la méningite tuberculeuse…….…… 25
2-2-2-1- La tuberculose osseuse et articulaire …… 25
2-2-2-2- les tuberculoses urogénitale ……. 24
2-2-3- la tuberculose osseuse et articulaire……..… 25
2-2-4- la tuberculose urogénitale……..... 26
2-2-5- la pleurite tuberculeuse …….…… 27
2-2-6- Péricardite tuberculeuse ……..... 28
2-2-7-tuberculose cutanée……..... 28
2-2-8-tuberculose abdominale……..…… 28
2-2-9- Tuberculose Oculaire…… 29
2-3-La forme Miliaire……..… 30
4- Diagnostic : TB active…… 31
4-1- Examen microscopique……..... 31
4-2- Technique de coloration…… 32
4-2-1- Coloration de ziehl-Neelsen……..……..... 32
4-2-2- Coloration à l'auramine…… 34
4-3- La Culture……..... 35
4-3-1- Milieux solides…….. 35
A- Milieux solide à l'œuf coagulés……..... 35
B- Milieux liquides…….…… 36
4-3-2- Les conditions de culture…….….. 36
4-4- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)…… 37
4-5- Test de libération de l'interféron gamma (TLI)…… 37
4-6- Biopsie- analyse des liquides biologique……. 38
4-6-1- Biopsies et aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)…… 38
4-6-2- Analyse des liquides biologiques……. 38
4-7- Antibiogramme (technique phénotypique)…….. 39
4-8- Techniques moléculaires……. 39
4-9- Imagerie……... 39
4-9-1- Radiographie…… 39
4-9-2- Ecographie…….. 40
5- Traitement…… 41
5-1- Règle générales …… 41
5-2- Bilan pré thérapeutique …… 41
5-3- Antibiotiques de référence utilisés dans le traitement de la tuberculose … 41
5-3-1- Les antituberculeux de première ligne……..... 42
5-3-2- Les antituberculeux de seconde ligne…….. 43

5-4- Posologie……. 43
5-5- Les effets secondaires des antituberculeux…….. 44
5-6- Résistance croisée…… 45
5-7- Prophylaxie…….. 45
5-7-1- Prévention primaire (Vaccination)…… 45
5-7-2- Prévention secondaire…… 46

Partie pratique

Partie 01 : Matériels et Méthodes

1-Objectifs 47
1-1- Période et lieu d'étude…….. 47
1-2-Population d'étude …… 47
1-3-Région d'étude …….. 47
2-Règles de sécurité biologique de BK…… 48
3-Matériels et Méthodes …….. 48
3-1- Matériels…….. 48
3-1-1- Matériels Biologique……. 49
3-1-2- Matériels de laboratoire …… 49
3-2-Méthodes…….. 50
3-2-1- Les échantillons prélevés de sites non stériles…….. 50
3-2-2- Les échantillon prélevés de sites stériles……... 52
3-2-3- Les examens biologique…… 52
-Tuberculose pulmonaire……... 53
3-2-3-1- Examen microscopique direct de crachat…… 53
A-Préparation des frottis…….. 53
B-Coloration du frottis : (Méthodes de coloration de Ziehl-Nielsen…….. 55
C-Lecture et interprétation des résultats……... 58
-Tuberculose extra pulmonaire…….. 61
3-2-3-2- La mise en culture des produits pathologies…….. 61
3-2-3-2-1-La mise en culture des crachats et prélèvements contaminé…... 61
3-2-3-2-2-La mise en culture des prélèvements non contaminés…… 63

Partie 02 : Résultats et Discussions

1- Résultats globaux de l'étude épidémiologique :
1-1- L'étude Rétrospective (DSP)…… 65
1-1-1-Répartition des nombres des cas déclarés chaque années à Médéa afin d'étudier l'évolution de la maladie au fil des années à partir de 2004 à 2018 65
1-1-2- Répartition des cas selon les types de la tuberculose pulmonaire ou Extra-pulmonaire à Médéa selon les années 2004 à 2018 et leurs fréquences 66
1-1-3- Répartition des cas de tuberculose à Médéa par rapport aux DSP selon le pourcentage……. 68
1-1-4- Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par Sexe et par âge de 2004 à 2018…….. 68
1-2-L'étude Rétrospective (EPSP)……. 70
1-2-1- La répartition des cas de tuberculose par sexe……..…….. 70
1-2-2- Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef lieu de Médéa…… 70
1-2-3- La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation.. 71
1-2-4- La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge…..…… 73
1-2-5-La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement…… 74
1-2-6- La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies

associées…… 75
1-2- L'étude prospective(DSP)……... 76
1-2-1-Résultats bactériologiques …… 76
Répartition des cas selon les résultats du test intradermoréaction ……. 76
- Recherche des BAAR par l'examen microscopique des frottis…… 77
- Recherche des colonies de *M.tuberculosis* après mise en culture… 79
- Représentation des résultats des cultures des échantillons pulmonaire sur milieu Lowenstein-Jensen durant les deux mois…… 79
- Représentation des résultats des cultures des échantillons extra-pulmonaire sur milieu Lownstein-Jensen durant les deux mois… 80
- Répartition des résultats en fonction de la bacilloscopie et la culture 81
Discussion …….. 82
Chapitre 03 :Impact de la COVID-19 Sur l'épidémie de la tuberculose.
Introduction :……... 91
1- Les points communs entre la tuberculose et le Covid-19 :……. 92
2- Quelle est la répercussion de la COVID-19 sur la mortalité par tuberculose ?..... 92
3- Objectif……... 93
3-1- Période et lieu……. 93
3-2- Population d'étude …….. 93
4- Résultat et discussion ……... 94
5- Conclusion…… 98
Conclusion
Annexes
Références Bibliographiques

Introduction

La tuberculose demeure un réel problème mondial de santé publique malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques enregistrés et le large suivi des recommandations de l'organisation mondiale de la santé et des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose [1]. C'est la première cause de mortalité infectieuse due à un germe unique [2].

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse due à une mycobactérie du complexe tuberculosis [3].

Le docteur allemand Robert Koch a été le premier microbiologiste qui a signalé l'isolement réussi de l'agent causal de cette maladie, nommé un an plus tard *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Cette découverte immense n'a pas été faite à partir de rien, mais a impliqué la combinaison de plusieurs connaissances scientifiques antérieures. La procédure de coloration utilisée par R. Koch pour observer constamment le nouvel organisme dans les lésions tuberculeuses, et l'utilisation d'un milieu à base de sérum solidifié au lieu de bouillons pour la culture, lui ont permis non seulement d'isoler le germe responsable à partir d'échantillons d'animaux et de patients, mais aussi de reproduire la maladie chez des cobayes expérimentalement. C'est grâce à lui que l'une des maladies les plus meurtrières du monde a pu être diagnostiquée, traitée et guérie [4].

La tuberculose extra-pulmonaire (TEP) est définie par l'atteinte d'un site extra-pulmonaire associée ou non à une atteinte pulmonaire.

Elle a connu un regain d'intérêt en raison d'une augmentation de sa fréquence relative.

Les formes ganglionnaires et pleurales sont les plus fréquentes, suivies par les formes ostéo-articulaires et urogénitales [5].

La charge mondiale de la tuberculose reste considérable et des défis importants subsistent devant la Co-infection tuberculose-VIH et l'augmentation du nombre des souches résistantes aux anti-bacillaires [6].

Aujourd'hui, la TB avec toutes ces formes confondues est devenu la neuvième cause de la mort dans le monde. Selon les dernières estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS, 2017), elle a été responsable de près de 1,7 million de décès chaque

année. En Algérie la TB reste une maladie endémique malgré un programme national de lutte antituberculeuse (PNTB) long et bien administré. Notre pays a été également classé par l'OMS dans le groupe des pays ayant une prévalence modérée de la tuberculose, avec une incidence annuelle de 20 à 99 cas pour 100 000 personnes [7].

La situation qu'elle prend la tuberculose au niveau national et international, nous a motivées à l'étudier et la comprendre. Nous avons partagé notre travail en deux parties :

On a consacré la première partie pour une recherche bibliographique sur la tuberculose et la deuxième partie nous nous sommes intéressées à une évaluation statistique de l'état actuel de la tuberculose à Médéa, plus précisément dans la DSP et EPSP.

Une pratique, qui a pour objectif :

-Diagnostiquer la tuberculose dans les produits pathologiques en faisant appel aux méthodes conventionnelles du diagnostic bactériologique.

- Réaliser deux études, l'une prospective l'autre rétrospective afin d'analyser le profil épidémiologique de la tuberculose, ainsi que ses différentes formes cliniques.

Aussi on a fait petite étude concernant la Co-infection COVID-19-tuberculose observés au niveau d'EPSP.

Notre objectif est d'établir un point de situation épidémiologique sur l'évolution de la tuberculose au niveau de wilaya de Médéa et de considérer certains paramètres pouvant être influent sur les proportions des sujets atteints (Age, sexe).

Chapitre 01

Généralité sur la tuberculose

1- Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne, elle peut être même mortelle. Elle se transmet d'homme à homme ou de l'animal à l'homme [8].

Ses agents étiologique sont des mycobactéries du complexe tuberculosis regroupant comme espèces les plus fréquentes *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium bovis* [9].

La tuberculose est connu comme maladie pulmonaire, mais en réalité le bacille de koch a montré une capacité d'infecté d'autre tissu dans l'organisme formant une tuberculose extra-pulmonaire qui se manifeste au niveau de la peau, des ganglions, de l'appareil uro-génital, des intestins, des reins, etc… [10]

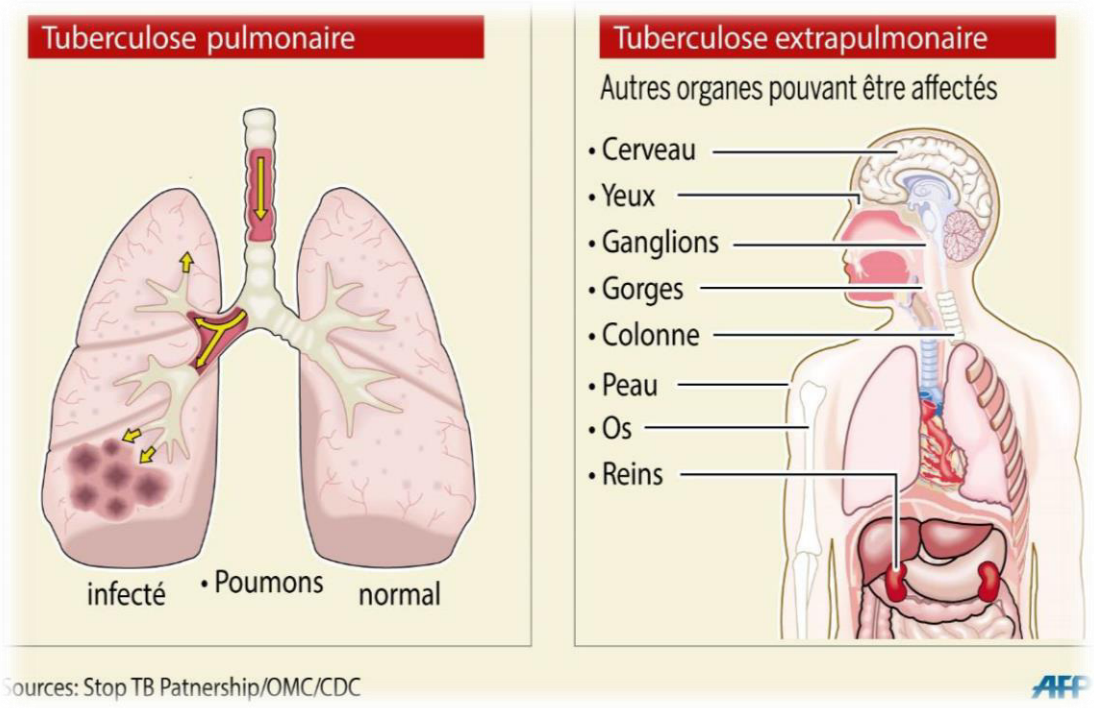


Figure 01 : les plus fréquentes localisations anatomique de la tuberculose [11].

1- Historique de la tuberculose

La TB a fait des victimes dans une grande partie de l'histoire humaine connue [12]. La TB est l'une des maladies les plus anciennes. Des lésions osseuses du mal de pott (localisation vertébrale de la tuberculose) ont été retrouvées sur des squelettes humains set sur des momies égyptiennes et péruviennes [13].



Figure 02 : Ganglion tuberculeux provenant d'un squelette tardo-antique de la villa Médicis à Rome [14].

L'article de Zinck et coll. a étudié 37 squelettes de la nécropole de Thèbes-ouest en Haute Egypte et 4 squelettes de la nécropole d'Abybos également en Haute Egypte (3050-2650 avant J.C). La première nécropole contient les restes de 566 individus, dont les os sont bien conservés, la deuxième nécropole un nombre indéterminé de restes également bien conservés. Trois squelettes portaient des marques macroscopiques évocatrices de tuberculose, 17 des anomalies non spécifiques, mais probablement tuberculoses, et 21 étaient par une solution d'hypochlorite de sodium a 5%, puis leur surface a été décapée. Des fragments ont été extraits et pulvérisés. L'ADN a été extrait puis amplifié. De l'ADN a été détecté dans 30 cas : ADN d'origine humaine dans les 30 cas et ADN de *M. tuberculosis* dans 9 de ces cas. L'ADN mycobactérien a été décelé dans 2 des 3 squelettes avec des lésions d'allure tuberculeuse, également chez 5 des cas probables, enfin dans 2 des 14 squelettes sans anomalie morphologique [15].

La transmissibilité de la tuberculose a été démontrée en 1866 par Villemin qui par méthode expérimentale, a prouvé l'inoculabilité de produits tuberculeux à l'animal et donc la contagion de la tuberculose [16].

En 1882, koch décrit le bacille qu'il vient d'observer dans des lésions d'origines humaine, bovine, aviaire, il attribue au même agent causal les trois formes de la maladie [17].

À la suite des travaux d'Ehrlich de Ziehlet Neelsen, l'amélioration des techniques de coloration permet de déceler la présence des bacilles acido-alcoolo-résistants au niveau des muqueuses et des téguments dans le milieu extérieure et dans les aliments [18].

En 1890, koch mit au point la tuberculine dans l'application au diagnostic allergique de maladie, proposé par Gutmann [19].

En 1898, Theobald Smith fit la distinction entre *M. bovis* et *M. tuberculosis* sur la base de leur caractéristique culturales in vitro et l'étude de leur virulence [20].

En 1908 à 1920, le BCG fut appliqué à l'homme pour la première fois en 1921 par Calmette et Guérin [21].

En 1944, plusieurs antibiotiques furent découverts, notamment les cinq antituberculeux de première ligne [22].

Rayon, 1959 décrit un système de classification pour mycobactéries selon la vitesse de croissance (lente ou rapide) [23].

3- Epidémiologie de la tuberculose

3-1- la tuberculose dans le monde

L'OMS publie chaque année, depuis 1997, un rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. L'objectif principal du rapport est de fournir une évaluation complète et a jour de l'épidémie de tuberculose, ainsi que des avancées en matière de prévention [24].

Au total, 1,4 million de personnes sont mortes de la tuberculose en 2019 (dont 208000 présentaient également une infection à VIH). Parmi les maladies dues à un agent infectieux unique, la tuberculose est celle qui est à l'origine du plus grand nombre de décès (plus que le VIH/sida).

On estime qu'à l'échelle mondiale, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2019 : 5,6 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et 1,2 million d'enfants. La tuberculose touche tous les pays et toutes les tranches d'âge, mais c'est une maladie qui peut être prévenue et guérie.

Parmi les nouveaux cas de tuberculose enregistré en 2019, 87% sont survenus dans les 30 pays présentant la plus forte charge de la maladie. Deux tiers des cas sont concentrés

dans 8 pays, avec l'Inde en tête, suivie de l'Indonésie, de la Chine, des Philippines, du Pakistan, du Nigéria, du Bangladesh et de l'Afrique de Sud.

La tuberculose multi-résistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. En 2019, 206030 cas de tuberculose multi-résistante ou de tuberculose résistante à la rifampicine ont été détectés et notifiés dans le monde, soit une augmentation de 10% par rapport aux 186883 cas enregistrés en 2018.

L'incidence de la tuberculose régresse d'environ 2% par an à l'échelle mondiale. La baisse cumulée entre 2015 et 2019 se chiffre à 9%, soit moins de la moitié de la cible fixée dans la stratégie pour mettre fin à la tuberculose, qui visait une réduction de 20% entre 2015 et 2020.

Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 figure parmi les cibles sanitaires des objectifs de développement durable des Nations Unies [25].

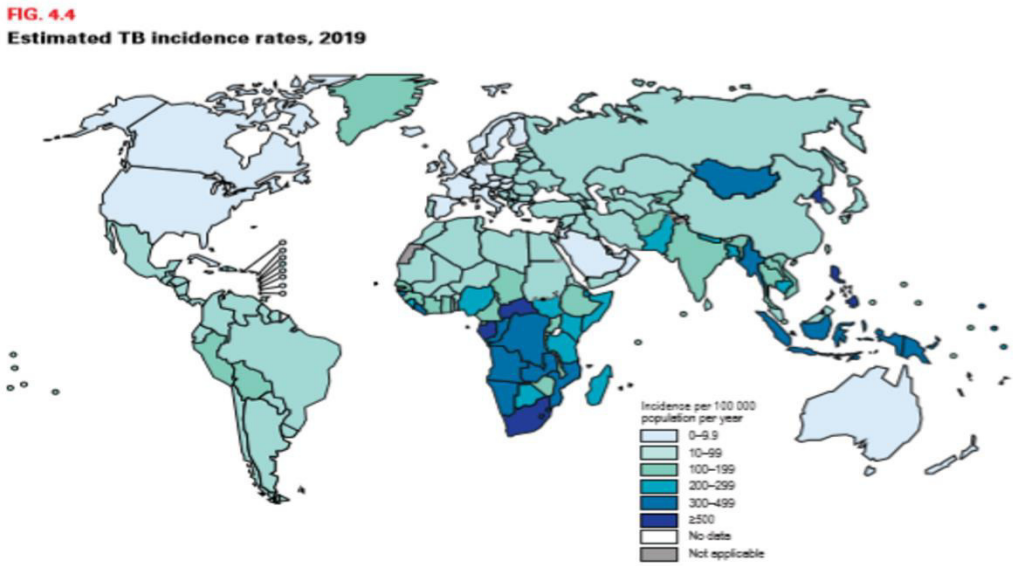


Figure 03 : Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose [25].

3-2- la tuberculose en Afrique

L'Afrique sub-saharienne a le plus haut taux de tuberculose actives par habitant, en raison principalement de l'épidémie de VIH. Plus de 95 % des cas et plus de 98% des décès par tuberculose sont notifiés dans les pays d'Afrique, d'Asie. L'Afrique

subsaharienne qui représentait en 2020, 11% de la population mondiale, a notifié cette même année, 24% des cas de tuberculose toutes formes et 26% des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse. L'incidence estimée de la tuberculose contagieuse est de 63 pour 100000 habitants en moyenne mondiale, en Afrique subsaharienne, elle atteint 149% pour 100000 habitants. Malgré l'existence des mesures spécifique efficaces, la tuberculose ne cesse de progresser dans le monde [26].

3-3- la tuberculose en Algérie

Avant l'année 1962, l'incidence de la tuberculose était proche de 300 cas pour 100 000 habitants. Juste après l'Independence il y a eu une réduction considérable du risque annuel de l'infection jusqu'au début des années 90, puis l'incidence de la tuberculose avait augmenté à cause de différent problème socio-économiques [27].

En 2017, la tuberculose extra pulmonaire représente 58% de la tuberculose toutes causes confondues avec une incidence de 38.4 cas pour 100 000 habitats. Avec une prédominance féminine, la localisation pleurale 21.56% et la localisation Ostéo-articulaire 5.61% des cas [28].

En 2019, 20649 cas de tuberculose ont été enregistré en Algérie avec une prédominance de la tuberculose extra pulmonaire avec 14259 cas soit une incidence de 32.81 cas pour 100 000 habitats et 6392 des cas de tuberculose pulmonaire soit 11.82 cas pour 100 000 habitats. Parmi les cas pulmonaires 5141 cas sont des cas de tuberculose contagieuse. Néanmoins, il est observé la persistance d'un niveau relativement élevé de l'incidence déclarée des cas de tuberculose extra pulmonaire qui sont le plus souvent présumés que prouvés [29].

3-4- la tuberculose à Médéa

La tuberculose est de retour à Médéa, alors que cette pathologie est attribuée aux pays pauvres de la planète dont les populations sont exposées au froid, à la malnutrition et au manque d'hygiène. Aujourd'hui, à Médéa, le dépistage de l'année 2020 donne des frissons dans le dos. On recense 1353 nouveaux cas de personnes atteintes de cette maladie infectieuse, contagieuse, due au bacille de Koch dont 97 cas sont pulmonaires. Ces chiffres s'ajoutent aux 1273 patients détectés en 2019 et également aux 1356 de l'année 2018 dont un bon nombre suit un traitement intensif et coûteux [30].

3-5- facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB

Quatre facteurs peuvent modifier l'épidémiologie de la TB.

3-5-1-Développement socio-économique

Dans les pays européens, l'incidence et la mortalité spécifique de la TB ont diminué de 5 à 6% par an depuis 1850. Cette amélioration progressive avait déjà commencé avant l'ère de la vaccination et des antibiotiques. Elle est contemporaine du développement socio-économique des populations (amélioration des conditions de vie, de l'état nutritionnel, etc.). La TB est une maladie liée à la pauvreté : plus de 95% des cas sont enregistrés dans les pays en développement et dans les populations pauvres [31].

3-5-2-Traitement antituberculeux

Diagnostiquer et débuter un traitement efficace dès le début de la maladie, avant que les patients ne puissent infecter d'autres personnes, est considérée comme la mesure préventive la plus efficace contre la TB. Un traitement efficace réduit en général de façon substantielle (ou élimine) la transmission de la maladie par les patients à frottis positif en moins d'un mois après le début du traitement.

Depuis l'introduction du traitement antituberculeux, une accélération de la réduction du risque annuel d'infection (RAI) a été observée dans de nombreux pays industrialisés. Le risque d'infection a diminué d'environ 50% tous les 5 à 7 ans durant cette période Cette tendance a été observée dans les pays ayant (ou non) un programme de vaccination par le BCG. Cette réduction du risque d'infection est une conséquence directe des programmes de dépistage, diagnostic et traitement [31].

3-5-3-Infection par le VIH

L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque majeur de progression de l'infection tuberculeuse vers une TB évolutive et a un impact important sur l'épidémiologie de la TB. Après infection par *M. tuberculosis*, le risque de développer une TB évolutive au cours de la vie est d'environ 10%.

Toutefois, chez les patients Co-infectés par le VIH et *M. tuberculosis*, ce risque est d'environ 10% par an. Environ 12 à 14% des cas de TB dans le monde sont des patients

infectés par le VIH [32]. En Afrique, 82% des cas de TB sont des patients infectés par le VIH [33.34]. L'impact du sida sur l'épidémiologie de la TB ne peut que s'amplifier avec l'extension de l'épidémie de sida en Asie, où vivent les 2/3 de la population mondiale infectée par le *M. tuberculosis*.

3-5-4-Vaccination par le BCG

L'effet de la vaccination par le BCG est controversé. Deux notions peuvent être distinguées :

3-5-4-1-Efficacité du BCG au niveau individuel

Bien que les résultats d'enquêtes contrôlées soient contradictoires (efficacité allant de 0 à 80%), il est admis que le BCG, s'il est administré avant la primo-infection (en pratique, à la naissance), confère au sujet vacciné une protection de 40 à 70% pendant une période d'environ 10 à 15 ans [35.36.37.38]. La protection contre les formes graves chez l'enfant (TB miliaire et méningite tuberculeuse) est estimée à 80%.

3-5-4-2-Impact épidémiologique de la vaccination

L'analyse des statistiques de quelques pays européens a montré que la vaccination par le BCG réduit le nombre de cas de TB évolutive chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés. Des modèles démontrent que même des vaccins modérément efficaces pourraient avoir un impact significatif sur la réduction des épidémies de TB s'ils étaient couplés avec des taux modérés à élevés de mise sous Traitement [39]. Malgré une certaine protection, l'impact de la vaccination par le BCG sur la transmission de la TB et l'épidémie de TB est généralement considéré comme minimal [40]. Des vaccins plus efficaces seraient nécessaires.

4- Classification de *Mycobactéries* et l'habitat

4-1- classification de *Mycobactéries*

Les agents étiologiques de la tuberculose sont des mycobactéries, relatif au genre *Mycobacterium*. Les bacilles de la tuberculose sont des *Actinobactéries* qui s'inscrivent sous l'ordre des *Actinomyceales* et la famille des *Mycobactériaceae.* Ce genre comprend 150 espèces [41]. Elles peuvent être divisées en 3 grands groupes :

4-1-1-complexe *Mycobacterium tuberculosis* :

Ce groupe comprend *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canetti*. Elles peuvent provoquer la « tuberculose » chez l'homme. Les cas de TB sont dus en grande majorité à *M. tuberculosis*, les autres organismes étant relativement rares. Leur traitement est similaire (mais *M. bovis* est naturellement résistant au pyrazinamide et *M. africanum* naturellement résistant à la thioacétazone) [42].

Le *Mycobacterium tuberculosis* ne produit pas de toxine et doit son pouvoir pathogène à sa capacité de se multiplier. La lyse des bactéries libère des constituants antigéniques qui suscitent une réaction immunitaire induisant un état d'hypersensibilité à l'origine de la transformation caséeuse [43].

4-1-2-Mycobacterium leprae

Est l'agent causal de la lèpre.

4-1-3-Mycobacterium non tuberculosis (MNT)

Ce groupe comprend toutes les autres *mycobacterium* potentiellement pathogènes pour l'être humain. Les MNT peuvent parfois provoquer des manifestations cliniques (au niveau des poumons, de la peau, des os ou du ganglion lymphatique) similaires à celles de la TB. La plupart des MNT existe dans l'environnement. En général, elles ne sont pas transmises de personne à personne et ne sont pas pathogènes chez les personnes dont le système immunitaire est intact ou le tissu pulmonaire sain [44].

Mycobacterium tuberculosis est l'espèce type du genre *Mycobacterium*. Ce dernier est le seul genre de la famille des Mycobacteriaceae [45].

Tableau 01 : La hiérarchie taxonomique du *Mycobacterium tuberculosis.* [45].

Classification du	*Mycobacterium tuberculosis*
Règne	*Bacteria*
Phylum	*Actenobacteria*
Classe	*Actinobacteria*
Ordre	*Actinomucetales*
Famille	*Mycobacteriaceae*
Genre	*Mycobacterium*
Espèce	*Mycobactirium tuberculosis*

4-2-l'habitat

Les mycobactéries du groupe tuberculeux rencontrent chez des hôtes animaux tandis que le réservoir *mycobacterium leprae* est uniquement humain.

Le réservoir de *mycobacterium tuberculosis* est représenté par l'homme atteint de tuberculose qui peut contaminer son entourage par les crachats, l'émission de gouttelettes de Pf1ügge.

Les mycobactéries atypiques quant à elles se trouvent dans l'environnement hydro-tellurique et contaminent de façon indirecte [46].

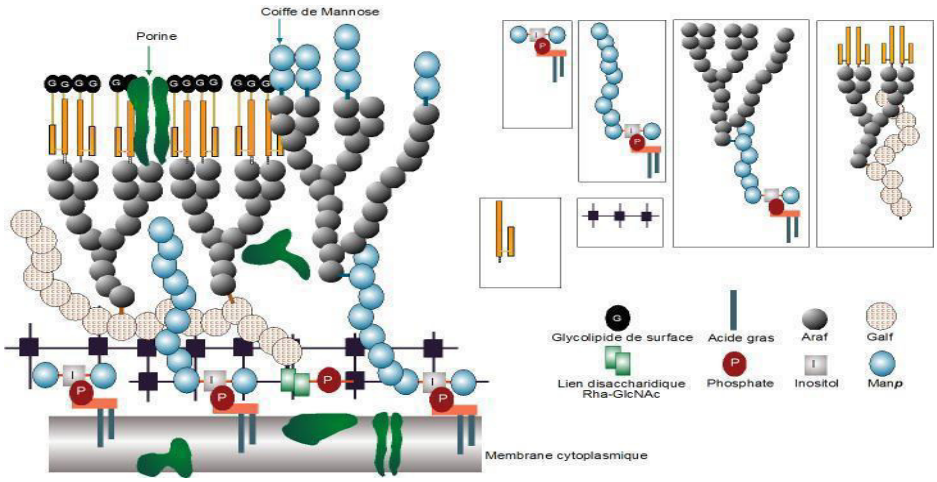
5- Caractéristique *Mycobacterium tuberculosis*

5-1- structure de l'enveloppe

Les mycobactéries sont caractérisées par la présence d'une enveloppe complexe, de composition et d'architecture inhabituelles et sont les parasites intracellulaires des macrophages (pour les espèces pathogènes). L'enveloppe mycobactérienne a fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de la lutte contre ces pathologies.

En effet, elle joue un rôle essentiel dans la barrière de perméabilité, entrainant une résistance intrinsèque unique des mycobactéries aux défenses bactéricides de l'hôte, aux antibiotiques et autres désinfectants [47].

Ce bacille possède également une capacité à former des complexes acides stables à partir de certains cristaux colorés arylmethane, et qui ne sont pas décolorés par un bain d'alcool-acide [48]. *M. tuberculosis* est donc bactérie acido-alcoolo résistante et c'est sur cette propriété qu'est basée la coloration de Ziehl-Neelsen permettant de mettre en évidence les mycobactéries dans les tissus. La propriété d'acido-alcoolo résistance de *M. tuberculosis* est due à la forte proportion (60%) de lipides et acides mycoliques contenus dans la paroi.



PIM = Phosphatidyl Innositol Mannoside. **LM =** Lipomannan .
LAM = LipoArabinomannan .**mAGP** = complexe mycolyl Arabino Galactan-Peptidoglycan. **PGN** = PeptidoGlycan . **MA** = Mycolic Acid.**Araf** = Arabinose.
Galf = Galactose **ManP** = Mannose.

Figure 04 : Schéma de la paroi mycobactérienne [49].

La mycobactérie est virulente essentiellement grâce à la structure complexe de sa paroi [50], L'enveloppe mycobactérienne constitue une excellente protection contre les molécules toxiques sécrétées par l'hôte et certains de ses composants comme les LM, LAM et les PIM sont reconnus les récepteurs de l'immunité innée [51]. Cette reconnaissance est essentielle pour l'initiation de la réponse immunitaire, mais *M.*

tuberculosis est aussi capable de moduler cette réponse pour favoriser sa survie et aussi perpétrer son cycle infectieux.

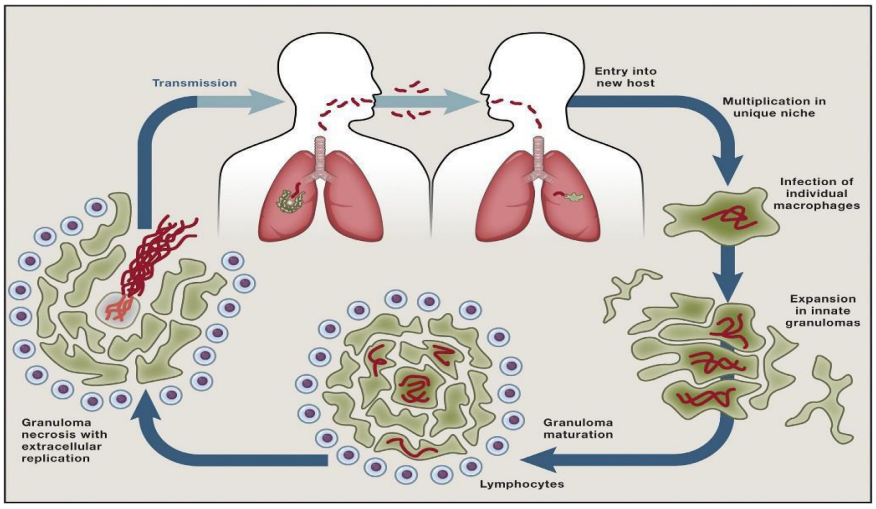


Figure 05 : cycle infectieux de *M. tuberculosis* [52].

5-2- Caractère morphologique

M. tuberculosis est un bacille fin, légèrement incurvé, de 2 à 5µm de longueur sur 0.2 à 0.3µm de largeur. Ses extrémités sont arrondies, Il est immobile acapsulé, asporulé et se présente en petite amas ou sous forme isolée, aérobie intracellulaire [53].

Selon les conditions de la croissance et de l'âge de la culture, les bacilles peuvent varier en taille et en forme à partir de courte coccobacilles à de longs bâtonnets [54]. Bien qu'ayant la structure générale des bactéries à gram positif [55].

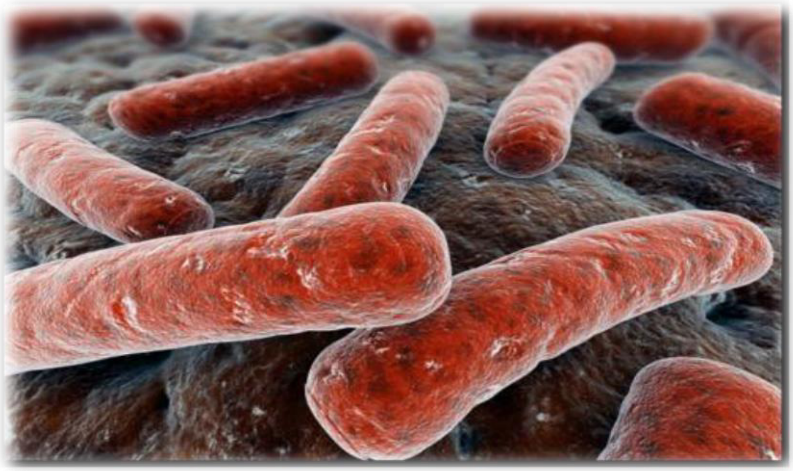


Figure 06 : Morphologie des Mycobactéries [56].

Ainsi, la définition actuelle du genre *Mycobacterium* repose sur la présence d'acides mycoliques à structure particulière et à la valeur du contenu en guanine-cytosine de l'ADN[57].

IL est très sensible à certains agents physique : chaleur, lumière solaire, rayons X ou UV. Il résiste bien au froid et à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans des produits contaminés tels que des produits d'expectorations. Il est peu sensible à des nombreux agents tels que les acides et bases dilués, en revanche, il est tué rapidement par l'alcool dilué. Il n'est pas colorable par les colorants usuels, mais est coloré par la fuchsine phéniquée à chaud selon la méthode de Ziehl-Neelsen .Il retient le colorant malgré l'action combinée des acides dilués et de l'alcool (acido-alcoolo résistance) et apparait alors comme un fin bâtonnet rouge. Coloré par l'auramine phéniquée, Il devient fluorescent sous l'influence de lumière UV [58].

5-3- Caractère culturaux

Les mycobactéries se caractérisent par leur exigence de culture et leur lenteur de croissance. Strictement aérobie, toute diminution en apport d'oxygène entrave leur culture. Cette particularité joue *in vivo* un rôle décisif dans l'arrêt de la multiplication des bacilles au sein des lésions caséeuses. La température optimale de croissance est de 35 à 37 °c. Le PH optimum est de 6,8 à 7 [59].

La croissance est stimulée par une incubation dans l'air avec à 10% de CO_2 ajouté, et par l'inclusion de glycérol (0.5% (p/v)) dans le milieu [60].

Sur la plupart des milieux solides, les colonies sont rugueuses, surélevées et épaisses, avec une surface nodulaire ou ridée et une mince marge irrégulière. Les colonies peuvent devenir un peu pigmenté (blanc cassé à chamois pale, voire jaune). La croissance est souvent en forme serpentine, des masses cordiformes dans lesquelles les bacilles montrent une orientation parallèle [60].



Figure 07 : culture de *Mycobacterium tuberculosis* : colonie en 'chou-fleur' [61].

Les colonies sur gélose à l'acide oléique et à l'albumine sont plates, rugueuses, cordées, sèches et généralement non pigmentées. Dans les milieux liquides dépourvus d'agent dispersant, les souches forment une pellicule qui devient épaisse et ridée avec l'âge [60].

5-4- Caractère biochimique

Il est indispensable de considérer que le développement des colonies sur milieu de Lowenstein-jensen n'est pas systématiquement synonyme de BK. L'identification des mycobactéries repose alors sur une batterie d'épreuves biochimiques :

- Présence de la catalase à 22°c et à 70°c.
- Présence de la peroxydase.
- Production d'acide nicotinique.
- Réduction des nitrates.
- Transformation du citrate de fer ammoniacal.
- Présence de glucosidase.
- Présence de l'uréase.
- Présence de l'aryl-sulfatase.
- Hydrolyse de tween 80 [62].

Les plus couramment utilisés sont :

- La catalase : qui décompose l'eau oxygénée en libérant de l'oxygène. Sa présence dans une souche donnée se traduit par un dégagement gazeux lorsqu'on met cette souche en présence d'eau oxygénée. Toutes les

mycobactéries synthétisent de la catalase à 22°c sauf certaines souches izoniasido-résistantes de *Mycobacterium tuberculosis.* Il existe différentes souches distinguables les unes des autres par leur sensibilité thermique [62].

- La niacine (acide nicotinique) : joue un rôle vital dans la vie organique, car elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme énergétique et dans les processus de réparation de l'ADN. Bien que toutes les mycobactéries produisent de la niacine, la plupart d'entre elles l'emploient dans la synthèse des coenzymes. En revanche, *M. tuberculosis* produit et accumule des importantes de niacine résultant d'un processus de dégradation très active du dinucléotide nicotinamide-adénine et de l'incapacité de traiter la niacine résultante [63].
- L'ammonium : *M. tuberculosis* est capable de produire de l'ammoniac à partir de l'urée par une réaction induite par l'uréase. l'ammonium peut ensuite être utilisé par le microorganisme pour la biosynthèse. Elle peut également être importante pour l'acquisition d'azote, son activité augmente lorsque les sources d'azote sont limitées [53]. De plus, l'alcalinisation consécutive du microenvironnement par les ions d'ammonium pourrait inhiber la maturation des phagolysosomes et contribuer à la maturation défectueuse de molécules majeures d'histocompatibilité de classe II des monocytes hôtes [64].
- Réduction des nitrates : les BK présentent un nitrate réductase leur permettant de réduire les nitrates (NO_3 ---- NO_2) [62].

5-5- Caractère bactériologique

Mycobacterium tuberculosis est la mycobactérie la plus fréquemment rencontrée chez l'Homme. C'est un germe aérophile, particularité qui n'est pas étrangère à la localisation pulmonaire préférentielle de la maladie [65].

La richesse de sa paroi en lipides rend compte de plusieurs de ses propriétés dont :

- L'acido-alcoolo-résistance, propriété tinctoriale essentielle, caractéristique du genre *Mycobacterium* mise en évidence par la coloration de Ziehl Neelsen.
- La résistance aux agents chimiques tels que les alcalins (soude), les acides (acide sulfurique), les détergents [65].
- La cuirasse lipidique qui entoure la bactérie et la capsule polyosidique joue un rôle dans la pathogénicité de *M. tuberculosis* en permettant sa multiplication

intracellulaire. *M. tuberculosis* est une bactérie exigeante dont la culture nécessite la présence de nombreux facteurs de croissance, son temps de division est élevé, environ 20 heures.

La lenteur de croissance, environ 3 semaines sur les milieux solides, 10 à 15 jours sur les milieux liquides. Les particularités de traitement qui sera long (6 mois), mais une seule administration quotidienne des antibiotiques sera suffisante [65].

5-6- Caractère génomique

En 1998, Cole et ces collaborateurs ont séquencé du génome de la souche de référence *M. tuberculosis* H37Rv, Ce génome constitué d'un seul chromosome circulaire de 4.4 Mb de taille, il présente un pourcentage élevé en bases guanine-cytosine (G+C : 65.6%), alors que certaines régions correspondent à un contenu en G+C supérieur à 80%. Le génome de *M. tuberculosis* possède une capacité codante très importante qui dépasse 90%, il est constitué de 4411529 paires de bases et de 3 924 gènes codant pour des protéines, tandis que 50 gènes codent pour des ARN stables [66].

A la différence des autres bactéries, une très grande partie de ses capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation de tous sorts de lipides.

En effet le bacille tuberculeux pourrait certainement utiliser les lipides composant les membranes des cellules hôtes comme source d'énergie.

Le M. tuberculosis est caractérisé par la présence d'un seul opéron d'ARN, ce qui contribuerait à expliquer la lenteur de la multiplication et de croissance du bacille. La stabilité génétique est remarquable avec un niveau de variation allénique très faible (600 fois que *Niessria méningitidis)* [67].

6- Transmission de la maladie

6-1- Transmission Horizontale

6-1-1 voie directe

Les malades atteints de tuberculose pulmonaire sont le réservoir principal de bacille tuberculeux non tellurique grâce aux cavernes pulmonaires riche en bacille. Dès que le malade non diagnostiqué ou non traité parle, et surtout lorsqu'il tousse ou éternue, il disperse environ 3500 à un million de gouttelettes de salive appelées également gouttelettes de Pflügge. Ces particules infectantes véhiculent de un à cinq

bacille par gouttelettes. L'inhalation de ces particules par les personnes à proximité des patients tuberculeux augmente la fréquence d'avoir la maladie surtout s'il y aura une grande charge microbienne. Ces derniers vont être positionné au niveau des alvéoles pulmonaires est se multiplier en engendrant une autre infection surtout chez les personnes immunodéprimés [68].

Une personne exposée à un patient contagieux n'est pas nécessairement infectée, la probabilité de la contamination par *M. tuberculosis* dépend de 3 facteurs :

- Contagiosité du patient source :
  - Statut bactériologique positif.
  - Virulence des bactéries (certaines souches sont hautement transmissibles).
- Environnement de l'exposition :
  - Les petites pièces non ventilées sont les conditions favorables de la transmission.
  - La proximité du patient source.
- Durée d'exposition :
  - Les personnes en contact étroit avec les patients atteints de TB sont les plus à risque d'être infectées [69].

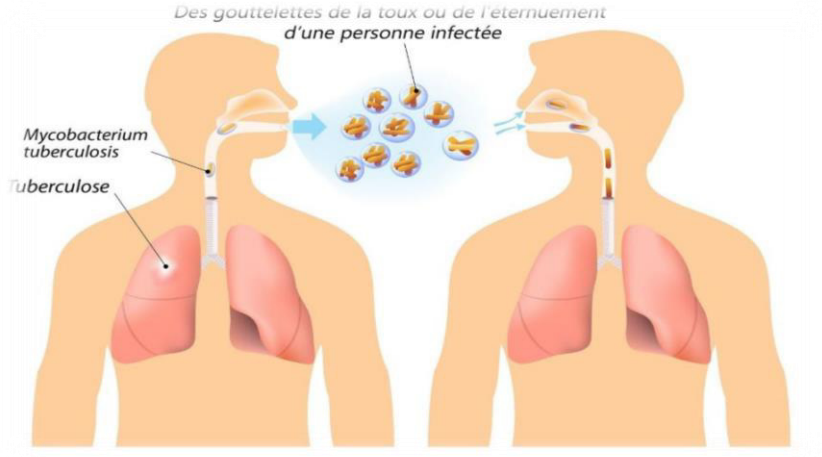


Figure 08 : la transmission de la tuberculose pulmonaire par voie aérienne [70].

6-1-2- Voie indirecte

Le risque de desséchement des particules infectantes n'exclue jamais l'infection par le bacille qui résiste dans l'environnement plusieurs heures .Ces particules qui se déposent partout autour de l'homme peuvent être ingérées par l'intermédiaire de l'alimentation (viande ou lait contaminés, l'eau ; les locaux et les véhicules) [68].
Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents l'inoculation muqueuse ou cutanée est rare, toutefois des cas ont été observés chez des personnels de laboratoire [69].

6-2- Transmission Verticale

Les nourrissons peuvent être contaminés par la tuberculose par les moyens suivants :

- Propagation transplacentaire à travers la veine ombilicale vers le foie du fœtus.
- Inhalation ou ingestion de liquide amniotique infecté.

Environ 50% des enfants nés de mère présentant une tuberculose pulmonaire active développent la maladie dans leur première année de vie à défaut de chimioprophylaxie ou de vaccin par le BCG (bacille Calmette Guérin) [70].

6-3- voie de contamination

6-3-1- respiratoire :

L'introduction du bacille se fait par inhalation des microparticules aérosols de 3-4µm les bacilles excrétées par les organismes tuberculeux, C'est la voie de pénétration la plus fréquente chez l'homme, les bovins et le chien .Son efficacité est redoutable, car les bacilles sont déposés dans les alvéoles [71].

6-3-2- digestive :

Absorption de lait virulent (veau), des viandes ou des abats, coprophagie (volailles) [72].

6-3-3- Cutanée :

Piqure, souillure de la plaie, rencontrée surtout chez l'homme. Ou bien avec contamination accidentelle des personnes en contact avec un animal familier tuberculeux, contamination cutanée de bouchers, tripiers et les vétérinaires en contact avec les carcasses tuberculeuses [71].

6-4- Les risques de transmission

Il y a deux grands facteurs de risques de transmission pour la tuberculose :

6-4-1- Facteurs augmentant le risque d'infection :

- Chez les sujets non infecté : Ce sont les facteurs qui augmentent l'intensité de la transmission secondaire à la promiscuité dans des lieux souvent mal ventilés. Ce type de promiscuité se retrouve dans des groupes de population les plus défavorisés (familles démunies vivant dans un habitat surpeuplé, prisonniers, travailleurs migrants hébergés dans des dortoirs collectifs, population réfugiées ou déplacées en habitat précaire) [73].
- Facteurs augmentant le passage de l'infection à la maladie : Ce sont tous les facteurs susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme : malnutrition liée à la pauvreté, affections entraînant une immunodéficience comme l'infection par le VIH, ou le diabète ou encore un traitement au long cours aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs. Parmi ces facteurs de risque l'infection d'un sujet par le VIH joue un rôle majeur, elle augmente le risque d'être infecté par la tuberculose et elle entraine une évolution beaucoup plus rapide de l'infection à la maladie, et elle accroit le risque de réactivation d'une tuberculose ancienne [74].

6-4-2- Facteurs diminuant les risques de transmission :

Ce sont les facteurs qui permettent d'interrompre la chaine de transmission en tarissant progressivement les sources d'infection dans une collectivité. En diminuant le risque d'infection des sujets sains, par l'amélioration de l'habitat (réduction de la promiscuité, aération et ensoleillement) et de la nutrition. En prévenant le risque de maladie dans les groupes à risque par la vaccination BCG des sujets jeunes non infectés et la chimioprophylaxie individuelle de sujets exposés à un risque particulier [74].

7- Les symptômes

Après la pénétration du bacille de koch dans l'organisme, la période d'incubation sans symptômes est de 1 à 3 mois. Et après l'inoculation, la primo infection tuberculeuse passe le plus souvent inaperçue ou se manifeste parfois par un peu de fièvre et une fatigue passagère.

Ensuite, le bacille se multiplie la tuberculose se déclare (la tuberculose maladie). Différents symptômes apparaissent alors plus ou moins associés entre eux. Leur persistance pendant plus de 3 semaines doit alerter [75].

- La tuberculose pulmonaire se manifeste par :
  - Une fièvre trainante, avec souvent des sueurs nocturnes.
  - Une toux chronique avec des crachats épais, comportant parfois quelque filet de sang.
  - Un essoufflement.
  - Un état de fatigue.
  - Une perte d'appétit, un amaigrissement [75].
- La tuberculose extra-pulmonaire, les symptômes varient selon les organes atteints :
  - Douleurs dans l'abdomen, les articulations ou dans le dos.
  - Maux de tête.
  - Présence de gros ganglions.
  - Fièvre trainante, avec souvent des sueurs nocturnes.
  - Fatigue.
  - Perte d'appétit, un amaigrissement [75].

8- La Physiopathologie

Les caractéristiques cliniques et histologiques de la tuberculose découlent de la conjonction de deux types de facteurs ; d'une part, de la virulence du bacille et, d'autre part de la nature et de l'intensité des mécanismes de défense de l'hôte [76].

8-1-Pathogénie

La tuberculose est une maladie contagieuse. La contamination est inter- humain et se fait par voie aérienne à partir des gouttelettes de salive. Le risque d'infection est d'autant plus élevé que la concentration en BAAR est importante dans l'air inhalé. Le bacille pénètre jusqu'au parenchyme pulmonaire où il va être phagocyté par le macrophage entraînant une réponse inflammatoire locale.

L'activation des macrophages entraîne un arrêt de la croissance bactérienne. Les phagocytes sont transformés en cellules épithéloïdes avec formation d'un granulome par l'action de l'IL3, l'IL4 et le GM-CSF. Le granulome se calcifie entraînant la guérison. A partir de cette lésion primaire, la progression peut se faire par voie

lymphatique jusqu'au ganglion satellite créant ce que l'on nomme le complexe ganglio-pulmonaire de la Primo-Infection Tuberculeuse (PIT).

Au sein du granulome, la lyse cellulaire se présente sous la forme de nécrose blanchâtre (caséum). La lésion primaire de la tuberculose est ainsi représentée histologiquement par un granulome à cellules épithéloïdes centré par de la nécrose caséeuse. Les PIT sont souvent inapparentes et 95% guérissent de façon spontanée (Figure 9). Dans 5% des cas, apparaît la tuberculose maladie : le granulome actif est dépassé et ne parvient plus à limiter la croissance bactérienne qui se développe alors soit librement dans les espaces alvéolaires soit dans les macrophages infectés. Il existe alors une double population intra et extra cellulaire. Les macrophages infectés atteignent les ganglions régionaux. Cette barrière peut être dépassée et la diffusion se fait par voie lymphatique ou hématogène vers les tissus les plus vascularisés tels que les apex pulmonaires [77].

8-2-Immunité

La tuberculose est le paradigme des infections dont l'immunité protectrice est de type cellulaire. Après pénétration des bacilles dans l'organisme lors de la première rencontre, la phagocytose par le macrophage entraîne un recrutement des monocytes par l'intermédiaire du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et par l'interféron γ (IFNγ) sécrété par les cellules NK (stimulées par l'IL12).

Ce sont d'abord des réactions non spécifiques. Le système s'amplifie par le biais des LT CD4+ reconnaissant l'antigène et sécrétant l'INFγ. Ces LT CD4+ (de type Th1) avec les LT CD8+ vont avoir un effet cytolytique, permettant la libération des bactéries intracellulaires et leur destruction par les monocytes activés, instaurant également une mémoire immunitaire. Cette mémoire permet la mise en place d'une immunité spécifique. Lorsque les lymphocytes activés atteignent un certain nombre, apparaît une réaction cutanée à la tuberculine : c'est l'hypersensibilité retardée utilisée pour les tests tuberculiniques [77].

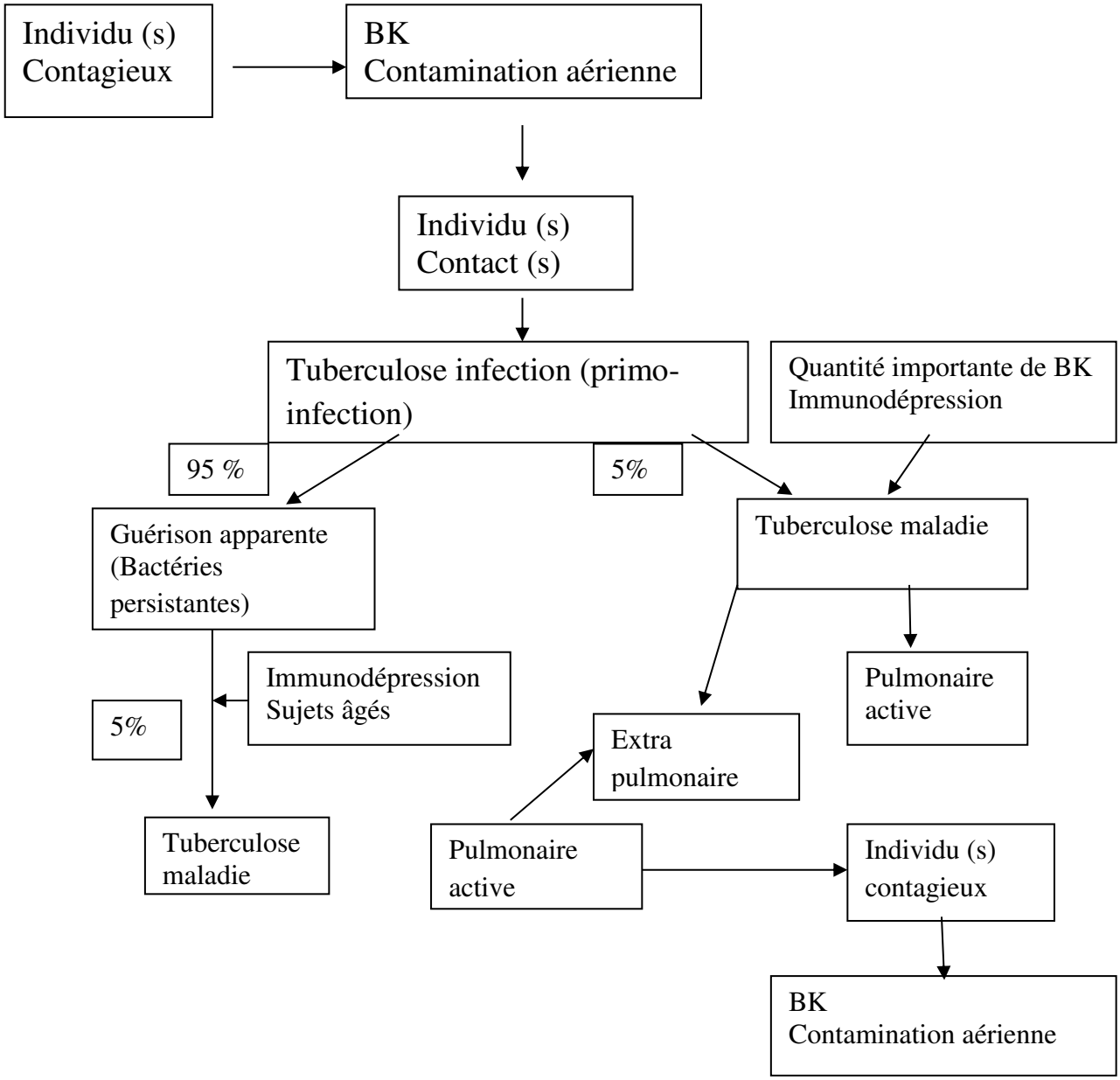


Figure 09 : Les différentes étapes de la contamination à la primo-infection et à la tuberculose maladie et facteurs associés [78].

Chapitre 02

Les types de la tuberculose

1- Les stades de la maladie

1-1- Primo-infection

Après la contamination, *M.tuberculosis* se multiplie lentement dans l'organisme, le plus souvent dans les alvéoles terminales des poumons (foyer primaire) et dans les ganglions des aires de drainage correspondantes : c'est la primo-infection. Le foyer primaire et l'adénopathie hilaire constituent le complexe primaire.

En 1 à 2 mois, grâce aux lymphocytes et macrophages (immunité cellulaire), le foyer primaire est circonscrit, encapsulé et centré par une zone de nécrose parenchymateuse (nécrose caséeuse). C'est à ce moment qu'apparait l'immunité tuberculine [79-80]. Ce stade est habituellement asymptomatique, les réactions d'hypersensibilité sont rares mais possibles.

Remarque : le foyer primaire est une petite zone d'inflammation granulomatose située au niveau des alvéoles. Il n'est généralement pas décelable à la radiographie sauf s'il se calcifie ou s'il est taille significative dans la majorité des cas (90 à 95% des cas chez les patients VIH négatifs), la lésion pulmonaire cicatrise progressivement. Dans 5 à 10% des cas la lésion évolue vers une TB évolutive soit par extension de la lésion et/ou dissémination par voie lymphatique ou sanguine [81].

Chez l'individu avec troubles de l'immunité (maladies chroniques comme le diabète, COVID-19, dépression de l'immunité congénitale ou acquise comme au cours de l'infection par le VIH). La dissémination des bacilles dans l'organisme nouvellement infecté, se fait partir des lésions pulmonaires primaires par voie bronchique ou par contigüité et exceptionnellement par voie lymphatique ou sanguine à différents organes et séreuses (tuberculoses extra pulmonaire) [82].

1-2- infection secondaire

La tuberculose post-primaire ou l'infection secondaire peut se déclarer plusieurs années après la primo-infection, à la suite de la réactivation d'une infection tuberculose latente. Il peut s'agir d'une réaction à un facteur déclencheur, comme un affaiblissement du système immunitaire (infection par VIH ou autre …). La réaction immunitaire du malade entraine une lésion pathologique qui est généralement localisée, s'accompagnant souvent d'une destruction du tissu pulmonaire et de la formation de cavernes [83].

La tuberculose touche en général les poumons avec la présence de cavernes, et des cultures et /ou frottis d'expectoration positifs. Cette forme de tuberculose est souvent beaucoup plus contagieuse que la primo-infection tuberculeuse [84].

1- Les types de la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse représentée par trois formes :

2-1- La forme pulmonaire

La tuberculose pulmonaire ou phtisie [85], C'est la forme la plus contagieuse et la plus fréquente de la tuberculose vue la mode de transmission (environ 70% des cas). Comme son l'indique, elle touche généralement les poumons et peut même se dissémine en gagnant d'autre organes du corps humain et engendre d'autre forme de la tuberculose [86].



Figure 10 : la tuberculose pulmonaire [87].

Certains signes de TP sont assez spécifiques : toux prolongée (depuis plus de 2 semaines) et expectoration, d'autres sont moins : perte de poids, anorexie, fatigue, essoufflement, douleurs thoraciques, fièvre modérée et sueurs nocturne.

Le signe le plus caractéristique, l'hémoptysie (présence de sang dans les crachats), est retrouvé chez un tiers des patients [88-89].

Tous ces signes sont inconstants et évoluent de façon chronique et insidieuse. L'interrogation du patient est donc essentielle.

Les formes évoluées de la maladie et les complications ne sont pas rares :

- Insuffisance respiratoire due à l'extension des lésions et la destruction du parenchyme pulmonaire.
- Hémoptysie massive en cas de caverne importante, avec hyper vascularisation et érosion des vaisseaux.
- Pneumothorax par rupture d'une caverne dans l'espace pleural.

En pratique, en zone endémique, le diagnostic de TP doit être évoqué chez tout patient consultant pour des symptômes respiratoires persistant depuis plus de 2 semaines [89].

2-2- La forme extra pulmonaire

La TEP est une infection non contagieuse et la plus difficile a diagnostiqué [86]. A partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection) *M. tuberculosis* peut essaimer dans l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général au début de l'infection. Une TB évolutive peut donc se développer au niveau de nombreux autres organes, en particulier ganglions lymphatique, méninges, vertèbres, articulations, reins, organes génitaux et cavité abdominale. Pratiquement tous les systèmes d'organe peuvent être touchés, en raison de la diffusion hématogène chez les personnes séropositives au VIH, la TEP est bien plus répandue aujourd'hui que par le passé [90].

2-2-1- La tuberculose ganglionnaire

La TB ganglionnaire est une pathologie fréquente dans certaines régions d'Afrique et d'Asie ou elle représente jusqu'à 25% des cas de TEP [91-92], Cette forme est plus fréquente chez les enfants et les patients infectés par le VIH. Les ganglions cervicaux tuberculeux sont la manifestation la plus fréquente (d'autres localisations ganglionnaires sont possibles) [84].

La tuberculose ganglionnaire se présente sous la forme d'adénopathies périphériques dont le siège est dans 70 à 90% des cas cervical, rarement inguinal axillaire [93].

Le diagnostic est avant tout clinique mais une aspiration à l'aiguille fine du suc ganglionnaire peut être réalisée en cas de doute. Les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début du traitement. Des réactions paradoxales peuvent être observées en début de traitement (apparition d'abcès, fistules, autres ganglions) mais ne doivent pas conduire à modifier le traitement [94].

Le diagnostic est confirmé soit par la ponction aspiration à l'aiguille soit par l'exérèse chirurgicale avec étude cytologique ou anatomopathologique et bactériologique (examen direct, test Xpert MTB/RIF et culture). Il est à signaler que les lésions sont généralement pauci bacillaires avec un examen direct rarement positif (environ 10%) [84].



Figure 11 : Adénopathie de 3×3 cm au niveau suc-claviculaire droit, douloureuse à la palpation érythémateuse, fluctuante [95].

2-2-2- La méningite tuberculeuse

Cette forme est fréquente chez les enfants de moins de 2 ans, Et les adultes infectés par le VIH. Maux de tête, irritabilité, fièvre et altération de l'état général accompagnent de façon inconstante le début de la maladie, qui est le plus souvent progressif. Un syndrome méningé (raideur de la nuque, hypotonie chez le nourrisson, photophobie, céphalées) est présent dans la plupart des cas de vomissement sont possibles. L'atteinte de la troisième paire crânienne est classique (paralysie oculomotrice). La méningite tuberculeuse est une urgence médicale et tout retard de diagnostic ou traitement peut entrainer des séquelles neurologiques irréversibles [94].

Le diagnostic de la méningite tuberculose repose sur l'étude du LCR qui montre un liquide clair, riche en albumine, en lymphocytes et pauvre en glucides. Le germe rarement isolé à l'examen direct du LCR. La coexistence d'une autre localisation est évocatrice. Le traitement est institué en urgence par voie générale devant les seuls caractères du LCR. Sans traitement la méningite tuberculeuse évolue vers la mort [96].

2-2-3- La tuberculose osseuse et articulaire

Cette forme peut atteindre tous les articulations, mais surtout les grosses articulations de la hanche, du genou et de coude. Elle se manifeste par une gêne, une limitation au mouvement et un gonflement indolore de l'articulation, due à la formation d'un abcès froid [7].

Ces formes de TB se rencontrent surtout chez l'enfant, probablement à cause d'une meilleure vascularisation et d'une meilleure oxygénation des structures ostéo-articulaires au cours de la croissance [97].

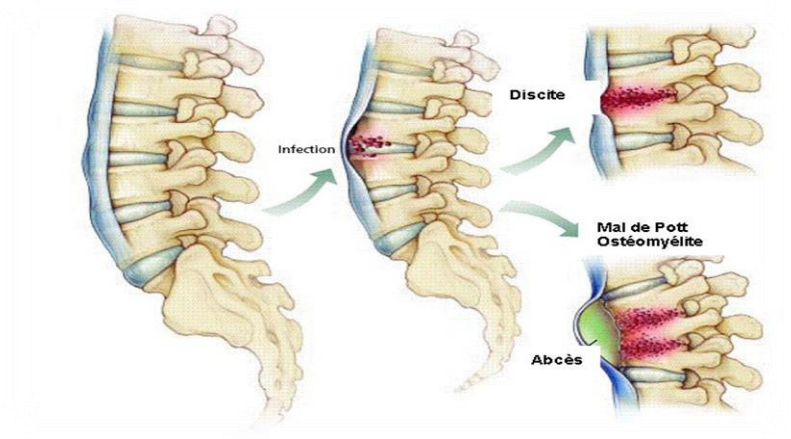


Figure 12 : la tuberculose rachidienne dite mal de Pott [98].

2-2-4-La tuberculose urogénitale

L'atteinte rénale est tardive, elle peut rester longtemps asymptomatique. Mais lors de son évolution le patient se plaint de douleurs rénales sourdes, parfois aigues, d'hématurie. Elle est souvent consécutive d'une tuberculose génitale qui se manifeste par un nodule de l'épididyme qui peut s'abcéder et se fistuliser à la peau [7].

Chez la femme, la contamination de l'appareil génital peut également se faire par voie hématogène. Les signes sont inconstants et non spécifiques : douleurs abdominales, leucorrhée et métrorragies. L'extension peut se faire vers le péritoine et provoquer un épanchement d'ascite [99]. La tuberculose génitale chez la femme, elle est généralement isolée et ne s'accompagne d'une atteinte de l'appareil urinaire que dans 5% des cas. Elle concerne essentiellement les femmes en âge de procréer et représente la cause la plus fréquente de stérilité car elle peut atteindre les deux trompes de Fallope et l'endomètre [7].

Chez l'homme, la localisation génitale est secondaire à une localisation rénale .Elle se manifeste par une épididymite avec douleurs scrotales [99]. Et la prostate et moins fréquemment les testicules [7].

La tuberculose urinaire est rare. Le diagnostic est habituellement tardif. Une cystite rebelle associée à une hématurie microscopique et à une leucocytaire aseptique peut évoquer le diagnostic. Epididymite chez l'homme, salpingite subaigüe ou péritonite chez la femme sont parfois les manifestations révélatrices d'une tuberculose génitale. La recherche du BK (examen direct et culture) et l'étude histologique sur les prélèvements est systématique [84].

2-2-5- La pleurite tuberculeuse

La TB pleurale peut se manifester par l'apparition subaiguë de fièvre, de douleurs thoraciques, de toux accompagnées de symptômes généraux, ou être entièrement asymptomatique. Elle survient classiquement trois à six mois après la primo-infection tuberculeuse, lorsque des antigènes de MTB, provenant de foyers pulmonaires sous pleuraux ou ganglionnaires contigus, se déversent dans l'espace pleural, ils génèrent une réaction d'hypersensibilité retardée avec séquestration de lymphocytes T activés dans l'espace pleural [100].

On parle de tuberculose pleurale ou de pleurésie tuberculeuse lorsque l'infection provoque une inflammation de la plèvre, la membrane qui recouvre les poumons [101].

Le diagnostic est suspecté sur la clinique (syndrome pleurétique à l'examen) et la radiographie (opacité dense, homogène, effaçant la coupole diaphragmatique) et confirmé par l'analyse de la ponction pleurale souvent associée à la biopsie pleurale. Les examens cytologique, chimique et bactériologique du liquide pleural s'imposent. Il s'agit généralement d'un liquide jaune citrin, type exsudat, à prédominance lymphocytaire. La biopsie pleurale avec étude anatomo-pathologique et bactériologique permet de confirmer le diagnostic lorsqu'elle montre un granulome avec de la nécrose caséeuse et /ou la présence de BK (examen direct et/ou culture) [84]

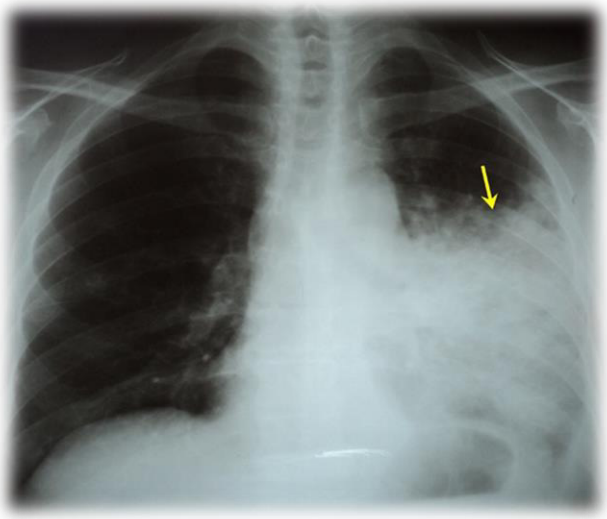


Figure 13 : Radiographie du Thorax : Aspects de Pleuresie « Pleurésie gauche de grande abondance » [102].

2-2-6-Péricardite tuberculeuse

La péricardite tuberculose est la moins fréquente des localisations séreuses de la maladie, elle se voit plus souvent chez les sujets infectés par le VIH [7].

Les singes cliniques sont des douleurs thoraciques, un essoufflement, des œdèmes des membres inférieurs et parfois une ascite. L'examen clinique peut montrer un frottement péricardique, une turgescence jugulaire, une tachycardie. La radiographie du thorax et l'échographie sont les éléments clés du diagnostic.

Une péricardiocentèse peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère entrainant un état de choc hémodynamique [103].

Le diagnostic de péricardite tuberculeuse est difficile à poser. L'examen direct est rarement positif dans le liquide péricardique, car il s'agit en général d'un liquide à prédominance lymphocytaire pauci-bacillaire, et l'histopathologie peut s'avérer non conclusive [7].

2-2-7-Tuberculose cutanée

Les localisations cutanées sont plus rares (selon l'OMS, elles représenteraient moins de 2% des cas tuberculose et moins de 0,1 à 1% des dermatoses.). Elles résultent soit d'une inoculation directe du BK, soit d'une dissémination sanguine ou par contiguïté à partir d'un foyer de voisinage (ganglion, os) [104].

Lésions chroniques, indolores, non pathognomoniques, allant d'une petite papule érythémateuse à de grands tuberculomes. Le diagnostic repose sur la culture à partir d'une biopsie [105].

2-2-8-Tuberculose abdominale

La forme la plus fréquente est la péritonite tuberculeuse. Elle résulte soit de la réactivation d'une TB 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. Elle se manifeste par des douleurs abdominales et une ascite lymphocytaire [106].

Les localisations peuvent être intestinales, hépatique et péritonéale. L'infection intestinale provient le plus souvent de bacilles ingérés et touche préférentiellement la région iléocæcale.

La tuberculose péritonéale est souvent associée aux formes intestinales ou hépatiques. Les manifestations cliniques peuvent se résumer à une ascite, une sténose de la grêle, des troubles du transit ou l'apparition d'une masse de la fosse iliaque. Le diagnostic est souvent

histologique. La recherche de BK (frottis et culture) sur les prélèvements de biopsie et éventuellement liquide d'ascite est systématique… [84].

2-2-9- Tuberculose oculaire

La tuberculose oculaire reste une entité rare. Sa fréquence varie entre 1% et 16% selon l'endémicité des pays pour la tuberculose. Elle est influencée par les cormorbidités essentiellement l'immunodépression ou l'infection par le VIH [107].

La TB oculaire primaire est défini comme étant en rapport avec une porte d'entrée au niveau de l'œil et concerne les atteintes cornéennes, conjonctivales, et sclérales. La TB oculaire secondaire est dû à une dissémination du BK par voie hématogène [108]. La TB oculaire peut toucher toutes les structures de l'œil.

On peut également observer une conjonctivite chronique, une kératite interstitielle ou une sclérite [109.110.111].

L'uvéite tuberculeuse est la manifestation la plus fréquente de la TB oculaire. [108]. Une uvéite correspond à une atteinte inflammatoire de l'uvée, qui comprend l'iris, le corps ciliaire, et la choroïde.

L'uvéite tuberculeuse est en général granulomateuse, avec classiquement des précipités retrocornéens en graisse de mouton [109,112].

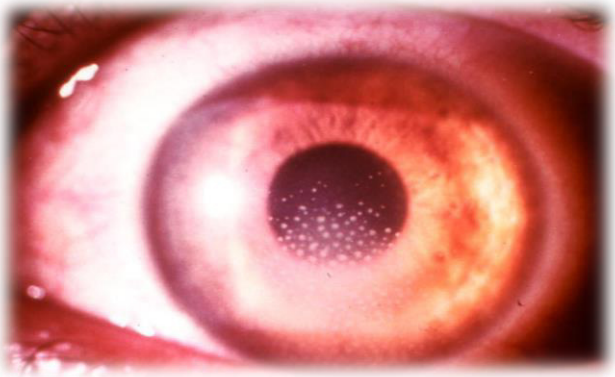


Figure14 : Précipités rétrodescemetiques granulomateux [113].

Les manifestations cliniques de cette infection sont polymorphes et variables ce qui rend le diagnostic difficile [114].

Les tuberculoses choroïdiennes (de Bouchut) représentent la manifestation la plus fréquente lors de la dissémination du bacille par voie hématogène [109,115].

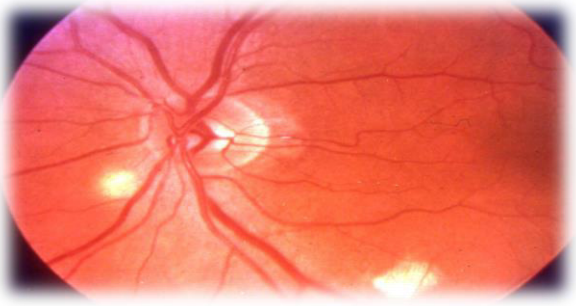


Figure15 : Tubercules de Bouchut, rétinophotographie [113].

2-3- La forme disséminée ou miliaire

Il s'agit d'une infection généralisée et massive caractérisée par la diffusion du bacille à tout l'organisme. La maladie peut se manifester sous la forme d'éléments nodulaires de très petite taille « grains de mil » au niveau des poumons (forme miliaire). Elle peut survenir immédiatement après la primo-infection ou au cours de la réactivation d'un foyer latent, la TB miliaire résulte probablement de la dissémination de l'infection par voire sanguine [116].

La forme aigue classique se rencontre surtout chez les enfants, les jeunes adultes et les patients infectés par le VIH. Le début est parfois brutal mais le plus souvent insidieux, avec une altération progressive de l'état général. Le tableau clinique se complète en 1 à 2 semaines.

Les symptômes sont une altération profonde de l'état général, une perte de poids marquée, des céphalées et une fièvre élevée en plateau.

Une légère dyspnée et une toux peuvent parfois orienter vers une atteinte pulmonaire mais les poumons sont clairs à l'auscultation. Une hépato-splénomégalie est possible. Certaines formes de TB miliaire évoluent sur un mode subaigu pendant plusieurs mois [117].

Devant ce tableau clinique peu spécifique, il faut tout d'abord suspecter une septicémie et surtout une typhoïde.

Le diagnostic de TB miliaire est confirmé par la radiographie du thorax. Le fond d'œil, s'il peut être fait, montre de tuberculoses choroïdiennes. L'examen microscopique des crachats est négatif. S'il n'est pas possible de réaliser une radiographie du thorax, une absence de réponse aux antibiotiques est un argument en faveur d'une TB miliaire.

Il existe un risque important (60-70%) d'atteinte méningée chez les enfants souffrant de TB miliaire [118] .Une ponction lombaire doit être systématiquement réalisée en cas de suspicion de TB miliaire.

L'intradermoréaction à la tuberculine est plus susceptible d'être faussement négative que pour toute autre forme de TB [119].

4-Diagnostic : TB active

Le diagnostic de la TB repose sur le syndrome clinique et l'identification de *M.tuberculosis* dans des échantillons appropriés prélevés sur les patients suspects d'être tuberculeux [120].

4-1- examen microscopique

L'examen microscopique d'un produit pathologique est la première étape du diagnostic bactériologique de la tuberculose et parfois la seule dans les pays en voie de développement[121].

L'examen microscopique des crachats permet d'identifier de manière rapide et fiable les patients atteints de TB pulmonaire (TP) si la charge bacillaire est supérieure à 5000 bacilles /ml de crachat. Si le crachat contient moins de 5000 bacilles/ml, il peut probable que l'examen microscopique détecte une TP, sa sensibilité est donc faible [122.123.124].

La fiabilité de l'examen microscopique dépend de la qualité de l'échantillon recueilli. Les crachats émis tôt le matin sont souvent plus riches en bacille. La fiabilité de l'examen dépend aussi en grande partie de la qualité de la préparation des lames et de la lecture. Par conséquent, les techniciens de laboratoire doivent être correctement formés et le laboratoire doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier. Il est recommandé de réaliser au moins 2 examens chez tous les cas suspects de TP. Des études ont montré que lorsque les techniques de recueil et d'examen sont correctes, 80% des patients à frottis positif sont détecté lors du premier examen et plus de 15% lors du second. Le gain en termes de détection apporté par des examens supplémentaires est très limité [125].

Habituellement, un premier échantillon est prélevé lors de la consultation, des que le patient est considéré comme un cas présumé. Un deuxième échantillon est prélevé le lendemain matin (et le patient le ramène au laboratoire si l'échantillon a été recueilli à domicile).

Afin de limiter le nombre de déplacements, deux échantillons de crachats peuvent être recueilli le même jour à heure d'intervalle. Cette stratégie a donné des résultats semblables à la stratégie standard sur deux jours en termes de taux détection pour le recueil, la conservation et l'expédition des crachats [126].

4-2- technique de coloration

Les techniques de coloration sont basées sur le caractère acido-alcoolo-résistant du bacille (BAAR) [127]. C'est-à-dire leur capacité à former des complexes stables avec des colorants basiques, fuchsine ou fluorochromes phéniqués, qui persistent malgré la double action de l'alcool et des acides forts dilués [128].

Les deux méthodes de coloration les plus courantes, qui déterminent la nature acido-alcoolo-résistante des mycobactéries, sont la coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'auramine[127].

4-2-1-Coloration de Ziehl-Neelsen

L'examen direct des prélèvements en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen permet la découverte de BAAR dans la moitié des cas environ. Cet examen peu couteux et rapide permet une approximation quantitative du nombre de germes excrétés (en nombre de BAAR par champ). Ce peut être le seul moyen diagnostique dans les pays en voie de développement.

Les bactéries sont colorées fortement par la fuchsine phéniquée concentrée à chaud ou de préférence à froid.

Elles sont décolorées par l'acide puis par alcool fort. Une autre coloration par le bleu de méthylène est réalisée pour colorer les autres bactéries, ces dernières ne sont pas décolorées : elles apparaissent roses, elles sont dites : bacilles acido-alcoolo-résistants.

L'aspect d'un frottis coloré correctement est bleu clair sous l'effet du bleu de méthylène, et les BAAR apparaissent rouge [129]. 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 [130].

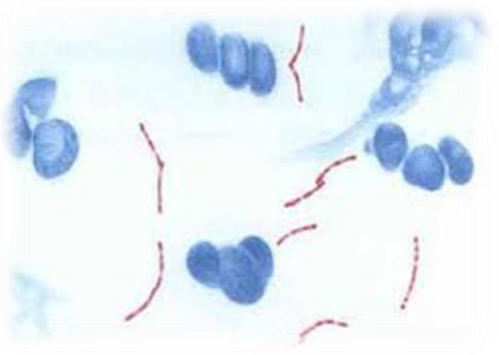


Figure 16 : Coloration de Ziehl -Nellsen [131].

Un examen direct positif en microscopie signifie que le patient est bacilifère, donc contagieux. Si ce n'était déjà le cas, il doit être immédiatement mis en isolement respiratoire.

En cas d'examen négatif, une fibroscopie bronchique peut être proposée pour aspiration, biopsie ou lavage broncho-alvéolaire. L'examen microbiologique de crachats post-fibroscopie peut se révéler contributif. Les prélèvements d'origine extra-respiratoire sont analysés dans les mêmes conditions au laboratoire (liquides d'épanchement, LCR, urines, biopsies, liquide de ponctions, etc…) [129].

Enregistrement des résultats

Il existe deux échelles de quantification : celle de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (WHO-IUATLD) et celle de l'US Centre of Disease Control et de l'American Thoracic Society (CDC-ATS). Chaque champ est grossissement (CFG).

Tableau 02 : Echelle de quantification WHO-IUATLD [132].

Nombre de BAAR*	**Notation du résultat**
Pas de BAAR	0
1−9 BAAR pour 100 champs	Rares (noter le nombre de BAAR)
10−99 BAAR pour 100 champs	1+
1–10 BAAR par champ	2+
Plus de 10 BAAR par champ	3+

*bacille acido-alcoolo résistant Noter que 1-9 BAAR pour 100 CFG est rapporté comme "rares" et le nombre exact de BAAR doit être mentionné [132].

Tableau 03 : Echelle de quantification CDC-ATS [132].

Nombre de BAAR	**Notation du résultat**
0	Négatif
1-2 BAAR pour 300 champs	**+/-**
1-9 BAAR pour 100 champs	+
1-9 BAAR pour 10 champs	++
1-9 BAAR pour 1champ	+++
Plus de 9 BAAR pour 1 champ	++++

4-2-2-Coloration à l'auramine

La coloration à l'auramine a l'avantage de permettre une lecture plus rapide de la lame. Elle est recommandée dans les laboratoires dont l'activité est importante (≥ 20 /lames /lecture /jour).

Elle nécessite un microscope à fluorescence. Les modules LED (light-emitting-diodes) qui peuvent être adaptés à un microscope ordinaire ou les nouveaux microscopes à LED sont des alternatives plus simples, moins couteuses et plus sures aux microscopes traditionnels à lampe à vapeur de mercure et ne nécessitent pas de chambre noire [133]. Les bactéries sont colorées fortement par l'auramine à 0.1%.

Elles sont décolorées par l'alcool-acide à 0.5%. Une n'autre coloration par le permanganate de potassium à 0.5% un dépassement de temps (2 minutes) de coloration peut diminuer la fluoresce des BAAR [130]. Les bacilles apparaissent jaune fluorescents sur un fond rouge [133].

Lecture

– Toujours lire la lame du contrôle positif en premier. Si le contrôle positif n'est pas positif (pas de fluorescence), ne pas lire les frottis des patients, recolorer le lot.

– Examiner l'aspect du frottis : fond noir sans débris ni artefacts.

– Lire une longueur du frottis (environ 40 champs) [133].

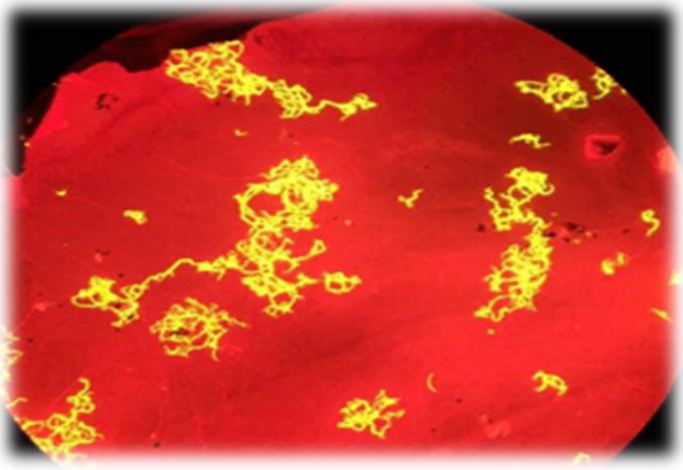


Figure 17 : Les mycobactéries apparaissent comme des bacilles fluorescents jaune sur fond rouge [134].

Enregistrement des résultats

– Les lames doivent être lues par un laborantin entraîné (les artéfacts sont fréquents).

– La fluorescence reste stable pendant seulement 3 jours, quand la lame est protégée de la lumière. Le contrôle qualité doit être organisé en conséquence [133].

4-3-la culture

La culture permet de confirmer le diagnostic de TB et est plus sensible que la microscopie. Il faut 10 à 100 bacilles/ml pour obtenir un résultat positif [124].

L'échantillon de crachats est centrifugé après avoir été décontaminé pour éliminer d'autres microorganismes. Le sédiment est cultivé sur un milieu spécial, dans un incubateur à 37°C. Du fait de la croissance lente de *M.tuberculosis*, les résultats des cultures ne sont obtenus qu'après plusieurs jours.

Les cultures devraient prendre une place plus importante dans le diagnostic et le suivi des patients, en raison des performances limitées de la microscopie dans les cas suivants :

- Confirmation d'échec thérapeutique.
- Diagnostic de TEP.
- Confirmation d'une TB à frottis négatif en cas de doute.
- Distinction ente complexe *M. tuberculosis* et MNT.
- Surveillance et évaluation de la réponse au traitement chez les patients sous antituberculeux de deuxième ligne.

Lorsqu'un organisme pousse sur milieu solide ou liquide, celui-ci être identifié. Il existe plusieurs méthodes pour identifier *M. tuberculosis* [135].

4-3-1-Milieux solides

A-Milieux solides à l'œuf coagulés :

-Milieu de Lowenstein-jensen :

C'est un milieu solide synthétique composé de sels minéraux, d'œufs, d'asparagine, de glycérine, fécule, citrate, et le vert de malachite, Ce dernier inhibe la croissance des autres micro-organismes et fournit une couleur contrastante, qui permet la détection des petites colonies [136].

Sur le milieu de Lowenstein-Jensen, les colonies de teinte crème-beige, à surface rugueuse, en chou-fleur [137].



Figure 18 : culture sur milieu Lowenstein –jensen [138].

- **Milieux solides géloses (Middle Brook 7H10 7H11)**

Ils contiennent des sels minéraux, des vitamines, le vert de malachite, catalase, l'albumine, dextrose, l'acide oléique et du glycérol [139]. Il faut que les milieux de culture gélosés soient incubés dans une atmosphère enrichie de 10% de CO_2. Dans 95% des cas positive en 3-4 semaines [140].

B-Milieux liquides

Plusieurs techniques de culture en milieu liquides ont été développées.

Milieu Mycobacteria growth indicator tube (MGIT 960)

La détection de croissance est indiquée grâce à indicateur fluorescent sensible à la concentration du milieu en oxygène. La diminution de la concentration d'O_2 génère une fluorescence. Cette dernière est détectable à l'œil nu ou à l'aide d'un automate (MGIT 960®) [141]. L'identification des mycobactéries obtenues en culture pure sur milieu solide repose classiquement sur l'étude des caractères culturaux (le temps de croissance, morphologie et pigmentation des colonies) et biochimiques [142].

4-3-2-Les conditions de culture

- Culture lente (2 à 4 semaines en milieu solide), plus rapide en milieu semi-liquide (8 à 15 jours). Besoin nutritif en glycérol.
- Température habituelle de croissance dit : T° optimal est 35 à 37°C.
- Aérobies stricts.
- Humidité et CO_2 (10%) nécessaires à la culture sur milieux gélosés.
- La croissance est accélérée en présence de 10-20% de CO_2 [143].

4-4-Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

Le test de Mantoux, ou intradermoréaction à la tuberculine, est un examen cutané. Il explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens [144].
Est une tuberculine DPP (dérivé protéique purifié) obtenue à partir d'une souche humaine de *M.tuberculosis*. Elle se présente sous la forme d'une solution liquide prête à l'emploi de 10 doses-tests de 0,1ml (5unités) dans une ampoule de 1ml.
L'IDR est réalisée en injectant 5 unités internationales de tuberculine par voie intradermique stricte, à la face palmaire (interne) de l'avant-bras.
La lecture s'effectue 48 à 72 heures après l'injection. Elle doit être effectuée par un personnel de santé formé. La réaction est la zone l'induration (perception d'un œdème à la palpation) autour du point d'injection [145].
Une réaction positive chez un individu indique qu'il a été infecté mais ne permet pas de déterminer si l'infection est latente ou évolutive. De plus, il est impossible de déterminer si la réaction est due à *M. tuberculosis* ou à une autre mycobactérie.
Le diamètre de l'induration est mesuré transversalement à l'aide d'une règle. Ne pas mesurer la zone érythémateuse (rouge) autour de l'induration, car celle-ci ne constitue pas la réaction mais uniquement la zone indurée.
La vaccination par le BCG induit un état d'hypersensibilité qui peut entrainer une IDR faussement positive. Le diamètre moyen de l'induration un an après le BCG est de 10mm, les valeurs extrêmes allant de 4 à 20 mm. Les réactions faussement positives ont tendance à d'atténuer avec le disparaissent dans les 5 à 10 ans après la vaccination [145].

4-5- Test de libération de l'interféron gamma (TLI)

Ces tests in vitro de l'immunité cellulaire détectent l'interféron. Les personnes exposées une fois au complexe M. tuberculosis ont dans le sang des lymphocytes qui maintiennent la mémoire de l'antigène d'amorçage de la TB. L'addition in vitro de l'antigène de la TB au sang entraine la stimulation rapide des lymphocytes T « mémoire » et la libération de l'interféron gamma, qui est un marqueur spécifique de l'activation de la réponse immunitaire [146, 147].

Il n'y a pas, avec les TLI, de réaction croisée avec le BCG et la plupart des mycobactéries environnementales. Toutefois, ces tests offrent dans l'ensemble peu d'avantage sur l'IDR et peuvent être moins sensibles chez les patients Co-infectés par le VIH. De plus, les TLI sont chers et rarement utilisés dans les contextes ou les ressources sont limitées [147].

4-6- biopsie - analyse des liquides biologiques

4-6-1-Biopsies et aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)

Compte-tenu des moyens techniques et des compétences requises pour effectuer des biopsies ganglionnaires, osseuses et pleurales, celles-ci ne sont en général pas réalisées dans les pays ou les ressources sont limitées. La cytologie du suc ganglionnaire (FNAC) est plus facile à réaliser. Un tissu granulomateux spécifique, la présence de cellules géantes de langhans et un aspect de nécrose caséeuse, confirment la TB. Les BAAR ne sont pas toujours présents [148].

4-6-2-Analyse des liquides biologiques

Le diagnostic de certaines localisations de TEP peut être étayé ou confirmé par une association de tests réalisés sur les liquides biologiques correspondants.

Tableau 04 - Résultats en faveur d'une TB sur les liquides biologiques [150].

Fluides	**Tests**
Ascite	• Liquide clair, jaune citrin. • L'adénosine désaminase peut être utilisée comme marqueur indirect de la TB dans le liquide péritonéal. • La recherche de *M. tuberculosis* à la microscopie directe est le plus souvent négative [149].
Liquide pleural	• Liquide jaune citrin. • L'adénosine désaminase peut être utilisée comme marqueur indirect de la TB dans le liquide pleural. • La recherche de *M. tuberculosis* à la microscopie directe est le plus souvent négative.
Liquide cérébrospinal	• Liquide clair, hypertendu. • *M. tuberculosis* est retrouvé à la microscopie directe du LCR dans moins de 10% des cas.
Urine	• La culture ou un test moléculaire, après centrifugation, sont les seuls moyens de confirmer le diagnostic. • La recherche de *M.tuberculosis* à l'examen microscopique des urines est presque toujours négative [150].

4-7 Antibiogramme (technique phénotypique)

Les antibiogrammes phénotypiques déterminant si une souche est résistante à un médicament antituberculeux en évaluant sa croissance (ou son activité métabolique) en présence du médicament.

La fiabilité de l'antibiogramme varie d'un médicament à l'autre. Pour les antituberculeux du groupe 1, l'antibiogramme est très fiable pour la rifampicine et l'isoniazide mais moins pour le pyrazinamide et beaucoup moins pour l'éthambutol. Des tests réalisés dans différents laboratoires ont montré que l'antibiogramme pour les aminosides, polypeptides et fluoroquinolones est plutôt fiable et reproductible. L'antibiogramme pour les autres médicaments de deuxième ligne (acide para-aminosalicylique, éthionamide et cyclosérine) est beaucoup moins fiable et reproductible [151].

4-8- Technique moléculaire : PCR en temps réel (test Xpert MTB/RIF)

Des tests de diagnostic ont été développés dans lesquels une réaction en chaine de la polymérase (PCR) est utilisée pour amplifier l'ADN de *M.tuberculosis* dans les expectorations et autres fluides. La sensibilité de cette technique a été rapportée à 90% ou plus [152].

Détection moléculaire de *M.tuberculosis* afin d'améliorer les performances du diagnostic direct, d'accélérer le dépistage de la tuberculose et de mettre les patients sous traitement adéquat le plus rapidement possible, des tests moléculaires sont actuellement recommandés. Le plus utilisé est le test Xpert MTB/RIF [153].

Ce test permet de diagnostique une TB et une résistance à la rifampicine. Contrairement à d'autres techniques (culture in vitro, antibiogramme et techniques moléculaires classiques), le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé dans des laboratoires périphériques et sa réalisation n'exige pas de matériel sophistiqué ni de personnel hautement qualifié [154.155.156.157].

4-9- Imagerie

4-9-1- Radiographie

La radiographie (Rx) du thorax n'est pas un examen spécifique dans le diagnostic de la TB. Elle n'est pas systématiquement indiquée chez les patients à frottis positif dans de nombreux pays, en raison d'un manque de ressources.

Compte-tenu de son absence de spécificité, le Rx du thorax est considérée comme un outil de diagnostic complémentaire. En effet, des études comparatives ont montré que le taux d'erreurs commises par des spécialistes était d'environ 20%. Il est souvent difficile de différencier des lésions cicatricielles anciennes d'une TB évolutive. La radiologie est rarement concluante et ne

peut que compléter les données de l'examen clinique et les antécédentes, pour constituer un faisceau d'argument en faveur d'une TB.

La Rx du thorax est toutefois recommandée lorsque l'examen des crachats revient négatif ou dans le cadre d'un diagnostic de TB chez l'enfant.

Elle est particulièrement utile lorsque la proportion de TB bactériologiquement non confirmée (c'est-à-dire résultat négatif à l'examen microscopique des crachats ou au test Xpert MTB/RIF) [158].

TDM thoracique

La TDM a été réalisée chez tous nos malades, toujours en deuxième intention après la réalisation de la radiographie standard pour les raisons suivantes :

- Chez les malades présentant une symptomatologie respiratoire trainante, afin de déceler les signes radiologiques évocateurs de la maladie, non visibles en radiographie standard.
  - Devant une étude bactériologique négative avec des signes cliniques et radiologiques évocateurs de la tuberculose.
  - Devant des formes pseudo-tumorales, pour faire le diagnostic différentiel, et surtout pour réaliser et guider les prélèvements biopsiques.
  - Devant des localisations thoraciques extra-pulmonaires pour un bon bilan d'extension.
  - Devant une aggravation clinique et/ou radiologique avec suspicion de complications.
  - pour la recherche des lésions séculaires avec poumon remanié difficilement interprétable en radiographie standard [159].

4-9-2- Echographie

L'échographie est utile pour confirmer un épanchement pleural. Elle est extrêmement utile dans le diagnostic de la péricardite tuberculeuse car elle permet de confirmer qu'un épanchement est la cause de l'élargissement de la silhouette cardiaque observé à la Rx du thorax. Elle est peu utile dans le diagnostic de la TB abdominale [160].

5- Traitement

Le traitement adéquat des patients constitue un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose. Une association de plusieurs médicaments antibactériens est nécessaire pour traiter la maladie et éviter l'apparition de résistances. Les schémas thérapeutiques définissent les associations médicamenteuses spécifiques utilisées et la durée prévue du traitement [161]. La durée de cette chimiothérapie a considérablement diminué depuis 1960, initialement de 18 à 24 mois, elle est actuellement de 6 à 8 mois et constitue «la chimiothérapie de courte durée» [162].

5-1- Règles générales

Le traitement antituberculeux est établi selon des règles qui découlent de la connaissance conjointe des données bactériologiques et pharmacologiques.

Ces règles sont les suivantes :

- Supervision directe effective de la prise de tous les médicaments pendant la phase initiale du traitement.
- Association appropriée de plusieurs antituberculeux, pour éviter l'apparition de résistance.
- Prise unique à jeun le matin de tous les antibacillaires prescrits une heure avant les repas.
- Prise de médicaments doivent être administrés à doses adéquates.
- Adaptation des posologies aux fonctions rénale et hépatique.
- Savoir et prendre en charge les effets secondaires liés aux antituberculeux.
- Surveillance régulière : Clinique, Biologique, radiologique et bactériologique [163].

5-2- Bilan pré thérapeutique

Un bilan pré thérapeutique est nécessaire avant de débuter le traitement, il s'agit :

- D'une numération formule sanguine (FNS) avec taux de plaquettes.
- D'un bilan biologique hépatique avec transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine et gamma glutamine et de l'urémie.
- D'un dosage de l'uricémie.
- D'un bilan ophtalmologique avec une acuité visuelle, une vision des couleurs et une campimétrie (étude de la zone centrale du champ visuel).
- D'un examen audiométrique [163].

5-3-Antibiotiques de référence utilisés dans le traitement de la tuberculose

Les médicaments antituberculeux sont classés en 5 groupes en fonction de leurs efficacités, de l'expérience de leurs utilisations et de leurs classes. Tous les médicaments appartenant au même groupe ne sont pas similaires en termes d'efficacité, mécanisme d'action, profil d'effets indésirables ou innocuité. Chaque médicament a une action spécifique sur une ou plusieurs population bacillaires mais aucune sur bacilles dormants [164].

Les traditionnels « médicaments antituberculeux de première ligne (H, R, Z, E et la streptomycine) » sont désormais considérés comme les médicaments du groupe 1, à l'exception de la streptomycine qui appartient au groupe 2. Les médicaments des groupes 4 (sauf la streptomycine) à 5 sont généralement réservés aux pharmaco-résistantes et sont appelés « médicaments antituberculeux de deuxième ligne » [165].

5-3-1- Les antituberculeux de première ligne

Les quatres médicaments antituberculeux majeurs sont :

- **Isoniazide (INH) :** il a une activité bactéricide élective sur les mycobactéries surtout en phase de division, il évite l'apparition de résistance en inhibant la synthèse de l'acide mycolique et en attaquant la paroi des microorganismes sensible, il est rapidement absorbé par voie orale et métabolisée par le foie [167].
- **Rifampicine (R) :** C'est antibiotique semi synthétique, bactéricide et stérilisant, il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les microorganismes. Elle est bien absorbée par voie digestive [167].
- **Pyrazinamide (PZA) :** c'est un dérivé de la nicotamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux. il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement. La résistance secondaire se développe rapidement mais la résistance primaire et croisée avec d'autre antituberculeux est rare. il est bien absorbé par voie digestive [167].
- **Ethambutol (E) :** il a une action bactériostatique sur les mycobactéries, il agit par interférence avec l'acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux. Son absorption est rapide par voie digestive [167].
- **Streptomycine (S) :** C'est un antibiotique du groupe des aminosides, il a une bactéricide sur les bacilles tuberculeux et est très active en extra cellulaire. il est administré par injection intra musculaire [167].

5-3-2- Les antituberculeux de seconde ligne :

- **Amikacine :** est un aminoside fortement bactéricide sur *M.tuberculosis.*
- **Fluoroquinolones :** Les plus récentes possèdent une activité notable sur *M.tuberculosis* plusieurs d'entre elles ont une activité antituberculeuse aussi importante que les antituberculeux de 1 ère ligne.
- **Ethionamide, cyclosérine, PAS (acide para-aminosalicyclique) :** sont des antituberculeux plus anciens, bactériostatiques et souvent mal tolérasse qui en limite l'utilisation aux formes résistantes.
- **Rifabutine :** est un dérivé synthétique de la rifampicine. L'intérêt de son utilisation tient à sa moindre affinité pour le cytochrome P450 qui rend plus facile à utiliser en présence de médicaments métabolisés par cette enzyme [168].

5-4- Posologie

Tableau 05 : posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose chez l'enfant [169].

POIDS	**NOMBRE DE COMPRIMES**	
	PHASE D'attaque RHZ 75 /50/150	**PHASE D'ENTRETIEN** RH 75/50
4 à 7Kg	1	1
8 à 11Kg	2	2
12 à 15 Kg	3	3
16 à 24Kg	4	4
A partir de 25Kg	Il est recommandé d'utiliser les posologies et les formulations de l'adulte.	

Tableau 06 : posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose Pulmonaire après une rechute chez l'adulte [169].

POIDS DES MALADES	**PHASE INITIALE**		**PHASE D'ENTRETIEN**	
	02 Premiers mois	**03 premiers mois**	**05 mois**	
	STREPTOMYCINE 1G	**RHZE** 150/75/400/275	**RH** 150/75	**E** 400Mg
30 - 37Kg	0.50	2	2	1 et 1/2
38 – 54Kg	0.75	3	3	2
55 – 70Kg	1	4	4	3
71 Kg et plus	1	5	5	3

Tableau 07 : posologie quotidiennes du traitement de la Tuberculose pulmonaire et Extra pulmonaire chez l'adulte [169].

POIDS DES MALADES	PHASE INITIALE		PHASE D'ENTRETIEN
	CATEGORIES 01	CATEGORIES 02	CATEGORIES 03
	RHZE 150/75/400/275	RHZ 150/75/400	RH 150/75
30 - 37Kg	2	2	2
38 – 54Kg	3	3	3
55 – 70Kg	4	4	4
71 Kg et plus	5	5	5

5- 5- Les effets secondaires des antituberculeux

Les médicaments antituberculeux peuvent engendrer, au cours du traitement, des effets secondaires plus ou moins supportables d'un patient à un autre. Le tableau ci-dessous regroupe, pour chaque médicament, les effets indésirables plus fréquemment causés, ainsi tous effet occasionnel ou même rare [170].

Tableau 08 : Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS [171].

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide (H)		Hépatite Réaction cutanée D'hypersensibilité Neuropathie périphérique	Vertiges, convulsion Névrite optique troubles mentaux agranulocytose Anémie hémolytique
Rifampicine (R)		Hépatite Réaction cutanée Trouble digestifs	Dyspnée Anémie hémolytique Insuffisance Rénale
Pyrazinamide (Z)	Anorexie nausée	Hépatite Vomissement Arthralgie	Goutte Photosensibilisation
Ethambutol (E)		Névrite rétrobulbaire Arthralgie	Hépatite Réaction cutanée Neuropathie Périphérique
Streptomycine		Ototoxicité Néphrotoxicité	Réaction cutanée

5-6- Résistance croisée

La résistance croisée entre certains antituberculeux est bien connue. Certaines mutations génétique entrainant une résistance à une antituberculeux peuvent conférer une résistance à certains ou tous les membres de la même famille et plus rarement, à des membres d'autres famille [172].

Tableau 09 : Résistance croisée entre les antituberculeux [172].

MEDICAMEN	RESISTANCE CROISEE
Rifamycines	Résistance croisée très importante entre R et Rfb
Isoniazide	Résistance croisée entre Eto/Pto et H si la mutation inh A est présente.
Aminosides et polypeptides	Résistance croisée très très importante entre Km et Amk. Résistance croisée faible entre Km (ou Amk) et S.
Fluoroquinolones	Résistance croisée variable entre les différentes FQ.
Thioamides	Résistance croisée de 100% entre Eto et Pto.
Thioacétazone	Résistance croisée entre Thz et H Eto /Pto et pas rapportée, mais habituellement considérée comme faible.

5-7- Prophylaxie

5-7-1 – Prévention primaire (Vaccination)

- **Vaccination BCG :** le vaccin BCG (bacille de Calmette et Guérin) est une souche atténuée de *Mycobactérium bovis* .il est utilisé depuis les années 1940 sur le plan mondial et a été introduit en 1974 au sein du « programme élargi de vaccination » développé par l'Organisation mondiale de la santé. L'utilité de la vaccination au BCG contre les formes létales de tuberculose de l'enfant (méningite tuberculeuse et formes Miliaire) est démontrée. La vaccination confère une protection significative contre ces formes de tuberculose qui peuvent apparaitre chez les nourrissons. L'efficacité du vaccin est cependant nettement moindre chez l'enfant plus âgé et minime chez l'adulte [173].
- **Les nouveaux vaccins vivants :** Dès l'arrivée des technologies modernes basées sur l'ADN recombinants et adaptées aux mycobactéries, des tentatives ont été entreprises pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse

protectrice plus efficace. Une des premières stratégies visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines [173].

5-7-2- Prévention secondaire

- **Chimio prophylaxie :** emploi préventif de médicaments chez les sujets ayant été au contact d'un malade contagieux et/ou dans le but de prévenir la survenue d'une malade [174].
- **Autre mesures préventives :**
    - Amélioration du niveau de vie et éducation sanitaire : Maladie de la pauvreté et de mauvaises conditions d'hygiènes, la tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration du niveau de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire des populations.
    - Dépistage et traitement des cas : La détection et le traitement des sources de contamination que sont les malades tuberculeux à frottis constituent les moyens essentiels pour réduire la transmission du bacille tuberculeux [174].

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

1- Objectifs

1-1 Période et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude de 2 mois du 07 Mars 2021 au 07 Mai 2021, Notre étude a été réalisé au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires du laboratoire de l'établissement public de santé proximité (EPSP) de la commune de ZOUBAYRIA de la wilaya de Médéa.

1-2 Population d'étude

Notre étude concerne tous les patients suspectés d'être atteints de tuberculose sous formes pulmonaire et extra-pulmonaire.

1-3 Région d'étude

La wilaya de Médéa est située au Nord de l'Algérie, le chef lieu de la wilaya est située à 88 Km à l'Ouest de la capitale Alger. Elle s'étend sur une superficie de 8.775,65 Km^2 et abrite une population de 872.933 habitats au Km^2 (2014) [175]. La wilaya est limitée par Blida au Nord, Djelfa au Sud, Ain Defla et Tissemsilt à l'Ouest, Msila et Bouira à l'Est. La wilaya regroupe 64 communes et 19 daïras [176]. Sur le plan sanitaire, la wilaya est compte :

- 06 hôpitaux totalisant 1338 lits.
- 65 polycliniques.
- 06 maternités rurales.
- 142 selles de soin.
- 33 unités de dépistage et de suivi en milieu scolaire (UDS).
- 06 unités de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires.
- 01 centre intermédiaire de soins pour toxicomanie [175].

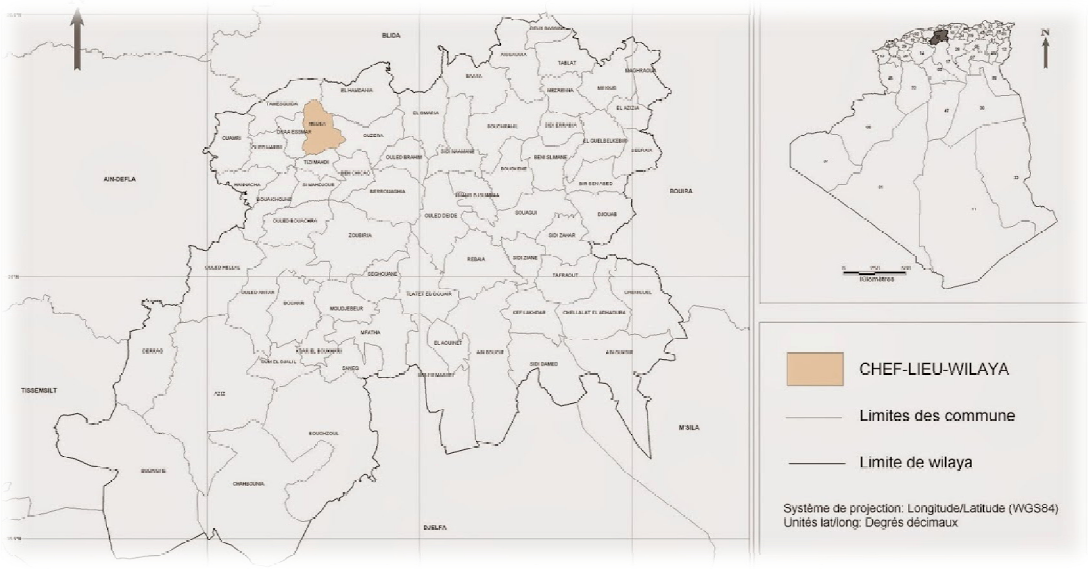


Figure 19 : La wilaya de Médéa [177].

Le travail s'articule sur deux volets : Une première étude rétrospective diviser en 2 parties , partie 01 : portant sur 12288 patients suspectés d'être atteints de tuberculose colligés au cours de l'année (2004 au 2018) et la deuxième partie s'étalant sur presque trois ans (2019 au premier trimestre 2021) portant sur 1181 patients suspectés d'être atteints de tuberculose, afin de déterminer la prévalence de la tuberculose dans la région de Médéa, ce qui permettra de mieux comprendre la situation épidémiologique de la tuberculose dans cette région. La deuxième étude prospective s'étalant sur deux mois, consistant à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* dans 195 prélèvements afin de déterminer les cas incidents de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la région de Médéa.

1- Règles de sécurité biologique de BK

Les agents de la tuberculose sont des microorganismes potentiellement dangereux classés parmi les agents infectieux de biosécurité niveau 3. L'unité de la tuberculose est un laboratoire à risque élevé (laboratoire de confinement). Le personnel qualifié pour travailler dans l'unité de BK doit toujours porter des vêtements de protection : une casaque, un calot, des lunettes, des gants et des sur chaussures.

Ainsi, toutes les manipulations ont été effectuées sous hotte à flux laminaire de classe I au dessus d'un plateau facile à désinfecter. Touts les examens doivent être pratiqués de manière à éviter ou à réduire au minimum la production d'aérosols ou de gouttelettes. Les liquides ne sont rejetés qu'après séjour prolongé dans un récipient contenant un liquide antiseptique. Les mêmes précautions ont été prises pour les pipettes. Le pipetage à la bouche est strictement interdit. Un laboratoire bien conçu et bien construit facilite la protection de tout le personnel qui y travaille et constitue une barrière qui protège la communauté contre les aérosols infectieux qui peuvent être produits dans ses locaux.

En dehors des heurs de travail, la stérilisation des hottes et plans de travail, est assurée par des lampes germicides (UV).

2- Matériels et Méthodes

3-1 Matériels

3-1-1 Matériels biologique :

Echantillon : Ont été inclus dans cette étude tous les prélèvements adressés au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoire de l'EPSP de la

commune de ZOUBAYRIA recueillis de patients suspects d'être atteints de la tuberculose. Adressé par un médecin traitant ou par l'hôpital BOUDIAF Mohamed à Médéa. La récolte des expectorations a été réalisée entre le 07 Mars 2021 et 07 Mai 2021. Les prélèvements des expectorations ont été effectués dans des flacons en plastique stériles. Les prélèvements ont été acheminés sous régime de froid au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires et la conservation ils étaient conservés dans un réfrigérateur à (+4°C) durant une période ne dépassant pas les 3 à 4 jours.

Trois échantillons de crachats doivent être demandés pour chaque personne suspecte de tuberculose pulmonaire. Afin d'avoir plus de chance de trouver des bacilles dans trois échantillons de crachats différents que dans un seul ou dans deux échantillons. Les crachats doivent être recueillis en plein air, et le plus loin possible d'autre personnes.

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. Tout malade pour lequel la recherche de BAAR a été effectuée doit être enregistré dans le registre du laboratoire avec la date, le nom, le prénom, le sexe, l'âge, la provenance. Il toujours contrôler la qualité et la quantité de crachats émis : pour le dépistage il faut obtenir un volume suffisant (3-5ml) de crachats contenant des particules solides ou purulentes et pas seulement de la salive.

3-1-2 Matériels de laboratoire :

3-1-2-1 Appareils et instruments :

Les appareils et les instruments utilisés sont les suivants :

- Gants stériles.
- Bavette.
- Boites stériles.
- Microscope optique.
- Centrifugeuse.
- Hotte de protection.
- Anse de platine.
- Bec benzène.
- Tube conique 50ml.

- Pipete manuel.
- Agitateur.

3-1-2-2 Réactifs et colorants :

Les différents colorants et réactifs utilisés sont :

- Fuchsine phéniquée.
- Bleu de méthylène.
- Acide sulfurique.
- Alcool.
- L'eau distillée.

3-1-2-3 Milieu de culture :

Lowenstein-Jensen, milieu sélectif de couleur verte (vert malachite) à base d'œufs, utilisé pour la culture de certaines mycobactéries dont *Mycobacterium tuberculosis*.



Figure 20 : Milieu de culture Lowenstein-Jensen.

3-2 Méthodes

3-2-1 Les échantillons prélevés de sites non stériles :

- **Les Crachats :**

  C'est un prélèvement d'origine pulmonaire, Les crachats ont été prélevés pendant trois jours successifs, le matin à jeun (la veille) après un effort de toux profond, en quantité minimale (2-3ml), On été collectés dans des boites stériles à fermeture étanche et à large ouverture à fin d'éviter les contaminations des bords extérieurs.

Ces crachoirs ont été porté impérativement une étiquette bien collée sur le couvercle avec le numéro de dossier.



Figure 21: Prélèvements de crachats.

- **Tubage gastrique :**

Réalisé chez les patients qui généralement crachent peu ou ne savent pas cracher (enfants) au réveil ou chez des sujets alités la veille. C'est une technique réalisée en milieu hospitalier. Tubage gastrique c'est un prélèvement de choix pour diagnostic rapide, il permet de recueillir les sécrétions bronchiques dégluties pendant le sommeil. Il consiste à recueillir 3 prélèvements sur 3 jours consécutifs à l'aide d'une sonde naso-gastrique et d'une seringue introduis par voie nasale 5 à 10ml de liquide dans un tube stérile et par la suite, ils sont seront traités comme des crachats.

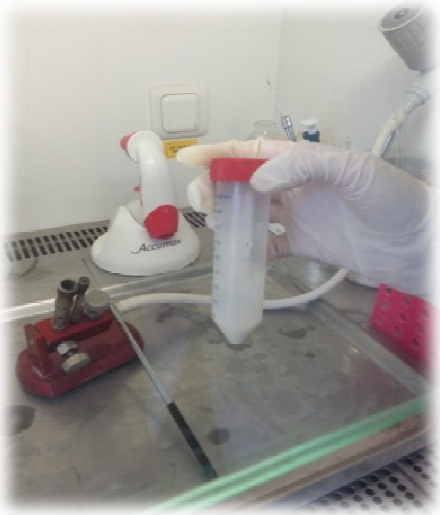


Figure 22 : prélèvement "tubage Gastrique".

- **Prélèvements sous fibroscopie bronchique :**

  C'est un examen de l'intérieur d'un organe grâce à un fibroscope, petite appareil souple composé de fibres optiques transmettant la lumière et l'image, au cours de la fibroscopie bronchique, il permet en outre l'aspiration des secrétions. C'est une technique réalisée en milieu hospitalier.

- **Urine :**

  Il consiste à prélever la première miction matinale au complet pendant trois jours consécutifs (un spécimen par jour) ou selon l'ordonnance du médecin, et par la suite réfrigérer les contenants à 4°C. Les urines sont centrifugées à 3000T/min pendant 30 min, le culot de centrifugation est ensuite décontaminé comme les crachats.

3-2-2 Les échantillons prélevés de sites stériles

Provenant de cavités fermées, ils doivent être recueillis dans des tubes stériles sous des conditions rigoureuses d'asepsie pour éviter toute contamination.

- **Le pus (d'adénite suppurée) :**
  Lors de la collecte de cet échantillon il faut obtenir le maximum de matière biologique. Il doit être recueilli autant que possible dans une seringue stérile ou bien l'envoyer dans un récipient ordinaire stérile.
- **Le sang :** Cet échantillon doit être prélevé à partir d'une ponction veineuse et mettre dans des tubes avec anti-coagulant liquide. Il est obligatoire de la transporter le même jour de la collecte.
- **Les liquides d'épanchement :** Ce sont souvent le liquide céphalo-rachidien, le liquide pleural, liquide cervical, le liquide d'ascite et le liquide articulaire, la moelle osseuse, etc.… un volume de 3ml de ces liquides est prélevé dans des conditions d'asepsie à partir d'une ponction et recueilli dans un tube stérile. Un volume de 3ml est nécessaire à l'étude cytobactériologique et doivent être rapidement acheminés au laboratoire.

3-2-3 Les examens bactériologiques

Les examens bactériologiques sont les suivants :

- **Tuberculose pulmonaire**

3-2-3-1- Examen microscopique direct de crachat

Les prélèvements de crachats sont observés directement au microscope afin d'une détection éventuelle du le bacille de koch.

A- Préparation des frottis

1- Confection du frottis à partir d'un crachat

1- Une fois les crachats recueillis, les crachoirs doivent être rangés sur la paillasse en vue de la confection des frottis.

Le travaille se fait obligatoirement sous une hotte, le technicien prend la boite de lames neuves et à l'aide d'un marqueur (crayon ou graveur), il porte sur le tiers de la lame le numéro d'identification du malade. Pendant cette opération, le technicien évitera de mettre ses empreintes sur la partie réservée à l'étalement. Le frottis ou l'étalement du crachat s'effectue sur des lames en verre neuves que l'on jette après usage, Les lames doivent être bien dégraissées.

2- On prélève avec une anse de platine rigide, préalablement flambée et refroidie une parcelle purulente ou une parcelle hémorragique de crachat. Le choix de la parcelle conditionne en grande partie le résultat de l'examen microscopique. Les bacilles se trouvent en effet beaucoup plus fréquemment dans le matériel opaque du crachat que dans le matériel transparent (mucus).

3- Le contenu de l'anse est étalé sur la lame en faisant des mouvements circulaire de façon homogène afin d'obtenir une couche mince. L'étalement doit s'effectuer en rectangle sur la totalité des deux tiers de la lame (2 cm longe / 3 cm large) à environ 0,5 cm des bords pour éviter les contaminations. Ce qui permet une lecture optimale, pour obtenir un film uniforme.

4- L'étalement terminé, stériliser l'anse de platine en la portant au rouge à la flamme du bec bunsen avant de prendre un autre crachoir.

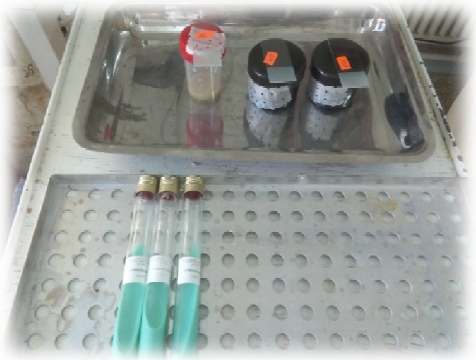
2- Fixation du frottis

1- Avant la fixation par la chaleur, les frottis préparés doivent être laissés à la température du laboratoire pendant 15 à 20 min pour séchage. Il est déconseillé de chauffer à la flamme un frottis humide car cela peut altérer les BAAR et entrainer un échauffement excessif.

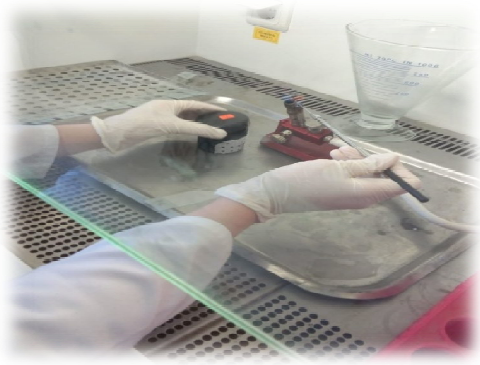
2- Avec une pince, prendre la lame par sa partie gravée, frottis tourné vars le haut, la passer 3 fois à travers la flamme du bec bunsen, ceci doit prendre 3 à 5 secondes. Il s'agit de

chercher une opération particulière capable de garder le colorant principal après décoloration, c'est-à-dire la conservation de la couleur rose-rouge de la fuchsine malgré l'action d'un acide fort et de l'éthanol à 95°. Cette richesse en lipides rend difficile la coloration habituelle et fait recourir à cette méthode permettant de mettre en évidence le caractère essentiel des mycobactéries c'est-à-dire : l'acide-alcoolo-résistance.

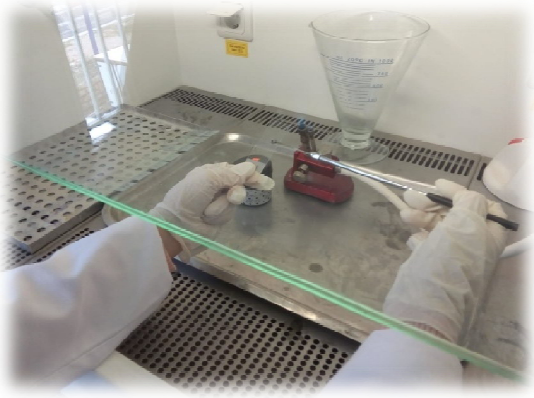
3- Les lames sont alors prêtes pour la coloration.



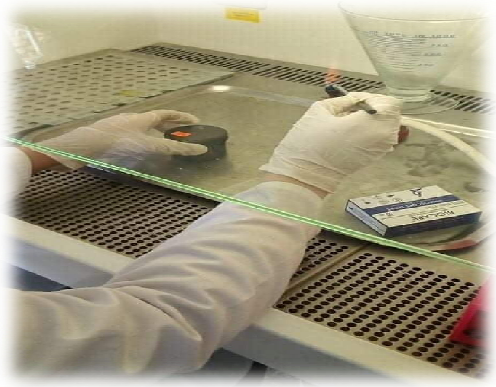
A



B



C



D

Figure 23: les étapes de confection du frottis à partir d'un crachat.

- **A.** Prendre une lame neuve et graver avec le diamant marqueur, le numéro d'identification du crachat sur une extrémité de la lame (une lame pour chaque échantillon)
- **B.** Passer l'anse métallique à la flamme en le portant au rouge et la laisser refroidir.

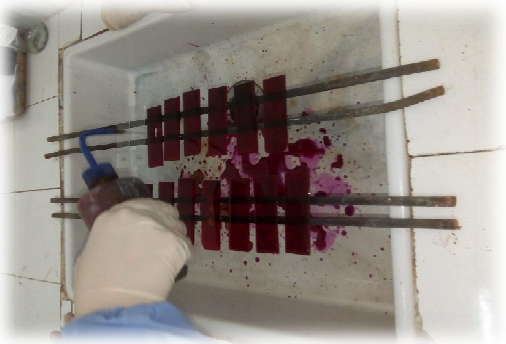
- **C.** Prélever une parcelle de crachat en choisissant si possible une parcelle purulente, Faire un frottis aussi fin que possible de 2 cm x 1 cm sur la lame.

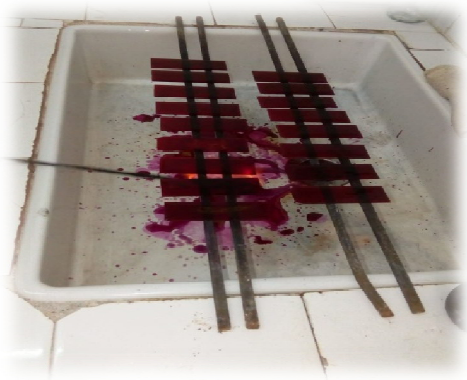
- **D.** Passer l'anse métallique à la flamme en le portant au rouge et la laisser refroidir.

B- Coloration du frottis : (Méthodes de coloration de Ziehl-Nielsen)

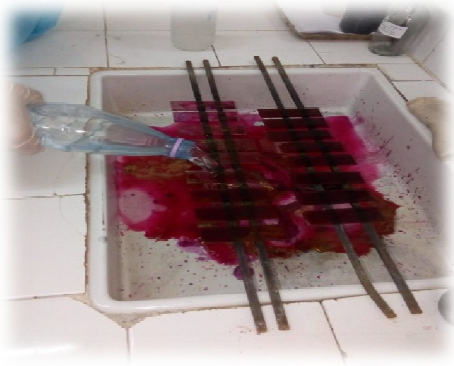
1-coloration

1- Après avoir placé la lame sur un support en métal, et l'avoir recouvert de fuchsine de Ziehl filtrée.
2- Nous avons chauffé doucement (trois fois) jusqu'à émission de vapeurs blanches au moyen de la flamme d'un coton imbibé d'alcool.
3- Nous avons laissé agir durant 10 minutes, tout en évitant l'ébullition et le desséchement du colorant. Si nécessaire nous rajoutons de la fuchsine pour que la lame en soit toujours recouverte.
4- En second lieu, l'excès du colorant est rejeté, la lame est immédiatement rincée à l'eau distillée.

	
A	B



C



D

Figure 24 : les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen.

Etape 01 : Coloration

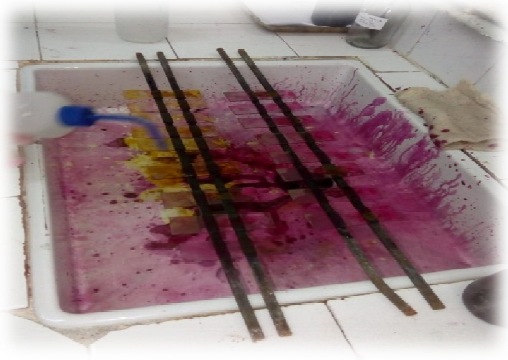
- **A.** Placer les lames sur le porte-lame, frottis tournés vers le haut, en faisant attention qu'elles ne se touchent pas.
- **B.** Couvrir les lames avec de la fuchsine phéniquée de Ziehl, placé dans un entonnoir au-dessus des lames.
- **C.** Chauffer sous les lames, très doucement, jusqu'à émission de vapeurs, avec un tampon monté à l'extrémité d'une baguette métallique et imbibé d'alcool à brûler , Laisser agir le colorant chaud pendant 3 minutes et Répéter deux fois le chauffage du colorant.
- **D.** Rincer chaque lame séparément à l'eau du robinet jusqu'à ce que le colorant libre soit entraîné.

2-Décoloration

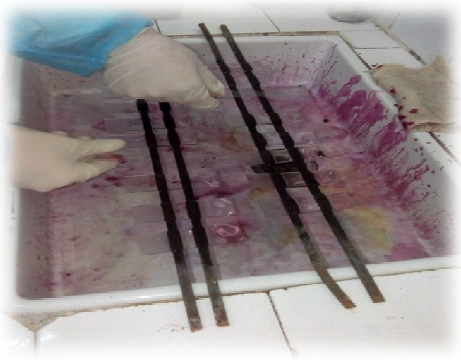
1- Par la suite les frottis ont à procéder à la décoloration à l'aide de l'acide sulfurique dilué à 25% pendant 3 minutes.

2- Après rinçage, la lame est recouverte d'alcool à 95° que nous avons laissé agir pendant 5 minutes.

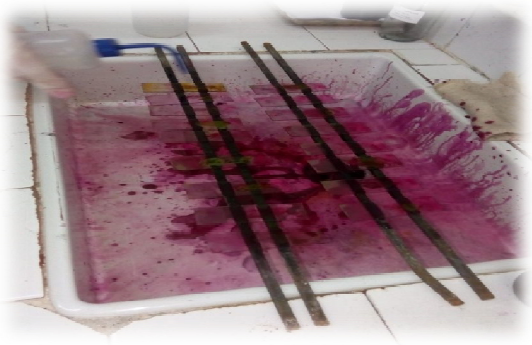
3- Une fois rincé, le frottis est incolore ou légèrement teinté en rose.



A



B



C



D

Figure 25: les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen.

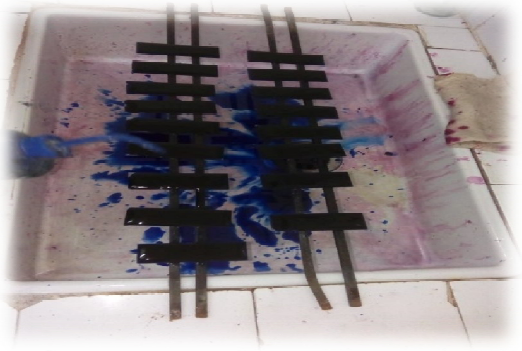
Etape 02 : Décoloration

- **A**. couvrir chaque lame séparément avec de l'acide, laisser agir 3 minutes.
- **B.** Laver à l'eau.
- **C.** Couvrir d'alcool à 95°Laisser agir 5 minutes.
- **D.** Rincer à nouveau à l'eau.

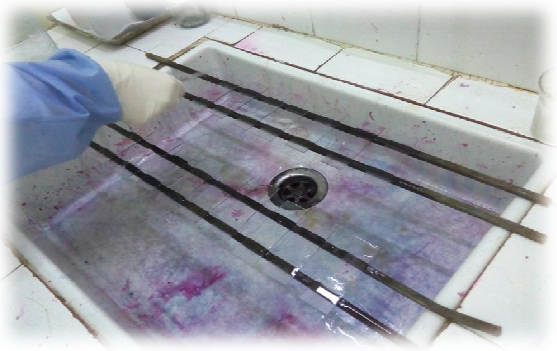
3-Contre coloration

1- Après séchage à l'air libre les frottis ont été recolorés pendant 30 seconds par une solution de bleu de méthylène filtré également sur papier filtre.

2- Un dernier rinçage est réalisé. Une fois séchée, la préparation est prête à l'examen microscopique



A



B



C

Figure 26 : les étapes de la coloration de Ziehl-Neelsen.

Etape 03 : Contre Coloration

- **A.** Recouvrir les frottis avec du bleu de méthylène à 0,3 % pendant 1 minute.
- **B.** Rincer chaque lame à l'eau et laisser sécher à l'air libre.
- **C.** Arranger les lames sur un support lame pour la lecture.

C- Lecture et interprétation des résultats

1- Lecture au microscope

La lecture se fait au microscope optique binoculaire (10 x) disposant d'un objectif de grossissement (100 x) à l'huile d'immersion. Pour éviter les contaminations entre lames via l'huile d'immersion, nettoyer l'objectif à immersion entre chaque lame.

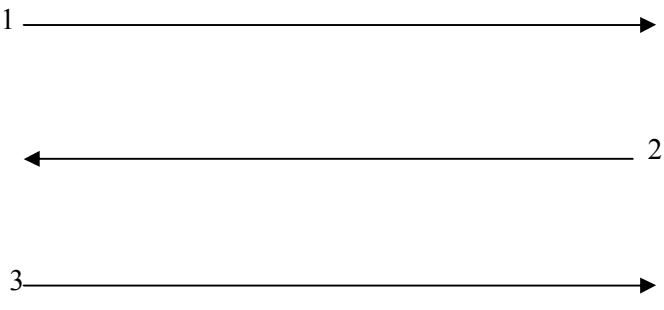
2- Mise au point

- Déposer une goutte d'huile à immersion sur la préparation, et éviter de toucher la lame pour ne pas transporter des bacilles sur des préparations suivantes.
- Amener l'objectif (100 x) au contact de la goutte jusqu'à obtenir une image nette (un champ microscopique).

3- Lecture en créneau

la lecture microscopique des frottis se fait selon une procédure systématique et standardisée qui débute de l'extrémité gauche du frottis, se poursuit sur une ligne du frottis en déplaçant la lame de gauche à droite, puis en la déplaçant d'arrière en avant on lit une deuxième ligne parallèle de droite à gauche, puis si nécessaire une autre ligne est examinée en allant de gauche à droite. Il y a environ 100 champs microscopiques dans l'axe longitudinal d'un frottis de 2 cm. Trois lignes de frottis examinés correspondent à 300 champs microscopiques contrôlés. La lecture commence à la périphérie du champ et se termine au centre.

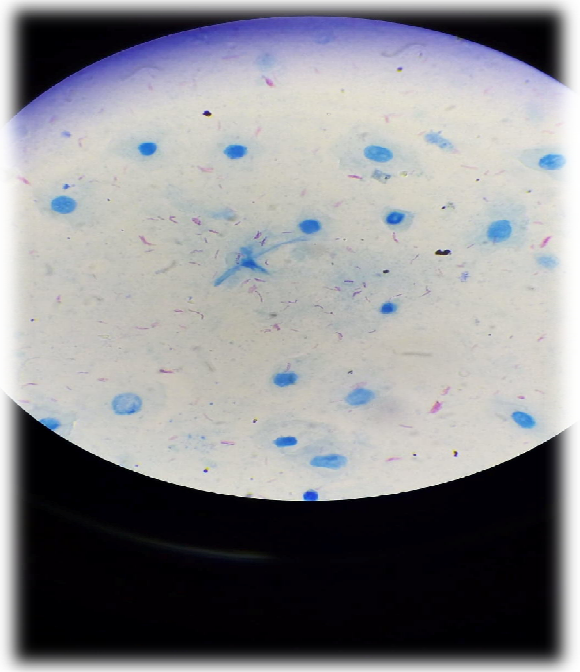
-La lecture de la lame se fait en créneau.

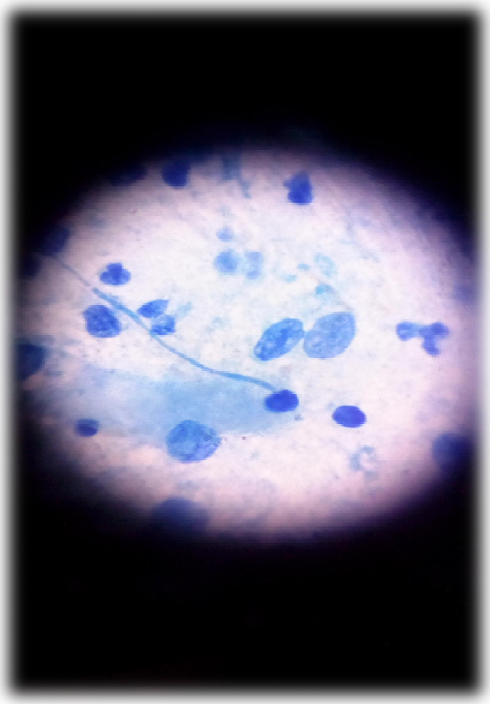
Numéro d'identification du Malade.	

Les BAAR apparaissent rouge vif ou en rose sur un fond contre-coloré en bleu. Ils sont droits ou légèrement incurvés de 2 à 4 µm de long sur 0.3 à 0.5µm de large. Ils se présentent comme de fins bâtonnets, isolés ou groupés en amas et se détachant

nettement du fond bleu de préparation. Exemples de frottis négatif et positif pris en photo (voir figure 27).







A	B

Figure 27 : Image photographique des frottis.

- **A.** Frottis positif : Les BAAR apparaissent rouge vif ou en rose sur un fond contre-coloré en bleu.
- **B.** Frottis négatif : absence des BAAR colorées en rouge vif et l'apparaissent que la couleur bleu.

L'échelle d'observation à cet examen microscopique en fonction du nombre bacilles observés par champs examinés est établie comme présente dans le tableau ci-dessous.

Tableau n°10 : Notation des résultats

Nombre des BAAR	Réponse	Signification
Pas de BAAR au moins dans 100champs	-	Lame négative
1 à 9 BAAR au moins dans 100champs	+	Lame douteuse (refaire l'examen)
10 à 99 BAAR pour 100champs	++	Lame faiblement positive
1 à 9 BAAR par champs	+++	Lame moyennement positive
10 à 99 BAAR par champs	++++	Lame fortement positive
Plus de 100 BAAR par champs	+++++	Lame fortement positive

- **Tuberculose extra pulmonaire**

1-Prélèvements pauci microbiens : (sans flore microbienne)

- Proviennent des cavités fermées : liquide de ponction (LCR, pleural, péritonéal, articulaire), pus de ponction ganglionnaire, biopsie chirurgicale.
- Doivent être recueillis dans des tubes stériles sous condition d'asepsie.
- Ensemencement dans le milieu de Lowenstein Jensen sans décontamination.

2-Prélèvements poly microbiens : (avec flore microbienne)

- Proviennent des cavités ouvertes : urines selles pus d'abcès fistulisés.
- Nécessitent une décontamination avant ensemencement.

3-2-3-2- La mise en culture des produits pathologies

3-2-3-2-1-La mise en culture des crachats et prélèvements contaminés

La culture à partir d'échantillons cliniques (expectorations, ponction ganglionnaire, les urines, pus, tubage gastrique et aspiration bronchique ….), permet le diagnostic définitif de la tuberculose. L'isolement des mycobactéries à partir des prélèvements contaminés nécessite la mise en œuvre de procédés de décontamination. Cette étape a

pour but d'éliminer la flore commensale des échantillons qui envahirait les milieux de culture avant la détection des mycobactéries qui sont des bactéries à croissance lente.

- **La décontamination d'échantillons cliniques**

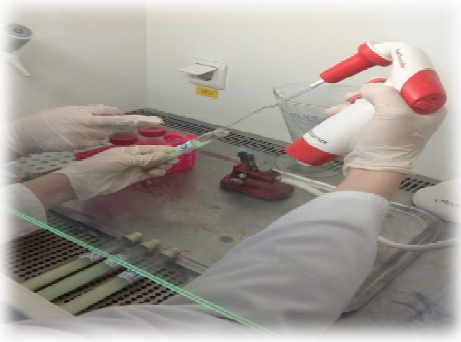
La méthode utilisée pour la décontamination des échantillons d'expectorations est celle de Petroff à la soude.

1- L'expectoration est mise dans un tube conique stérile de centrifugation, auquel sont ajoutés deux volumes d'hydroxyde de Sodium NaOH à 4%.
2- L'agitation des expectorations pondant 15 minutes dans un agitateur de Kahn.
3- Le tube est centrifugé à 300 tour /min pendant 15 minutes.
4- Le surnagent est éliminé et le culot est lavé à l'eau distillée stérile. Le tube est centrifugé une seconde fois pendant 15 minutes à 300 tr/min, afin d'obtenir une élimination des contaminants sans altérer la viabilité des mycobactéries. Le culot est ensuite mis en suspension dans 2 ml d'eau distillée stérile.
5- Les préparations sont ensemencées sur milieux de Lowenstein-Jensen (L-J). deux tubes sont ensemencés pour les prélèvements pulmonaires et trois tubes pour les prélèvements extra pulmonaires de chaque échantillon.
6- Les tubes sont incubés dans une étuve chauffée à 37°C en position incliné et incomplètement vissés afin de permettre l'évaporation de l'excès du liquide de l'échantillon (les premières 48 heures).

	
A	B



C



D



E

Figure 28: Etapes de traitement et la mise en culture de crachat.

- **A.** Agitation pendant 15min.
- **B.** le mélange est ensuite centrifugé à 3000T/min pendant 15min.
- **C.** On prélèver stérilement unegoutte de liquide avec la pipette.
- **D.** On dépose la goutte prélevée dans le tube contenant le milieu de culture
- **E.** On incube les tubes dans une étuve chauffée à 37°C en position incliné et incomplètement vissés.

3-2-3-2-2-La mise en culture des prélèvements non contaminés

(Liquide céphalo-rachidien, liquide de ponction pleurale, liquide ascite, liquide de ponction péritonéale et liquide de ponction articulaire…). Ces produits sont ensemencés directement sur plusieurs tubes de milieu L-J.

Il est indispensable de travailler très stérilement pour éviter de contaminer les échantillons, d'ensemencer le maximum de volume de l'échantillon, de multiplier les milieux solides et pour augmenter les chances d'isoler les bacilles généralement présents en faible nombre.

Au bout de 48 heurs d'incubation nous avons contrôlé la qualité de la décontamination par la recherche de colonies de germes banals et/ou le changement de couleur du milieu de culture. Ainsi les tubes contaminés sont éliminés. Si tous les tubes du même patient sont contaminés un nouveau prélèvement est demandé.

La longue durée d'incubation est justifiée par la croissance lente des mycobactéries (temps se division de *M.tuberculosis* égale à 20 heurs). Au bout du 28^{éme} jour, date de la 1ére lecture, nous avons recherché à l'œil nu des colonies à surface du milieu de culture.

Une 3^{éme} et dernière lecture est fait au 72^{éme} jour d'incubation car certains mycobactéries (3 à 4 mois pour les échantillons extra pulmonaire) mettent beaucoup plus de temps à pousser, avant de déclarer que la culture est négative ou positive en cas d'absence ou présence des colonies.

Détermination de l'aspect des colonies et la vitesse de croissance

Sur milieu de culture solide de Lowenstein-Jensen, les principales caractéristiques macroscopiques étudiées sont la vitesse d'apparition de la colonie, le nombre de colonies, leur aspect rugueux ou lisse, la présence ou non d'une pigmentation. Ainsi, sur milieu solide, les colonies de *M.tuberculosis* apparaissent en quatre à six semaines, sont d'aspect rugueux dit en « chou-fleur », de couleur crème.



Figure 29 : l'aspect rugueux (chou-fleur) des *M.tuberculosis* sur le milieu de culture.

Résultats et discussion

1- Résultats globaux de l'étude épidémiologique :

1-1- L'étude Rétrospective (DSP)

Notre travail est une étude rétrospective comme la plupart des études rapportées dans la littérature. De l'année 2004 à 2018 soit une période de 14 ans. 12288 patients ont été déclarés comme atteints de la tuberculose en général quel que soit le type TP ou TEP dans la région de Médéa.

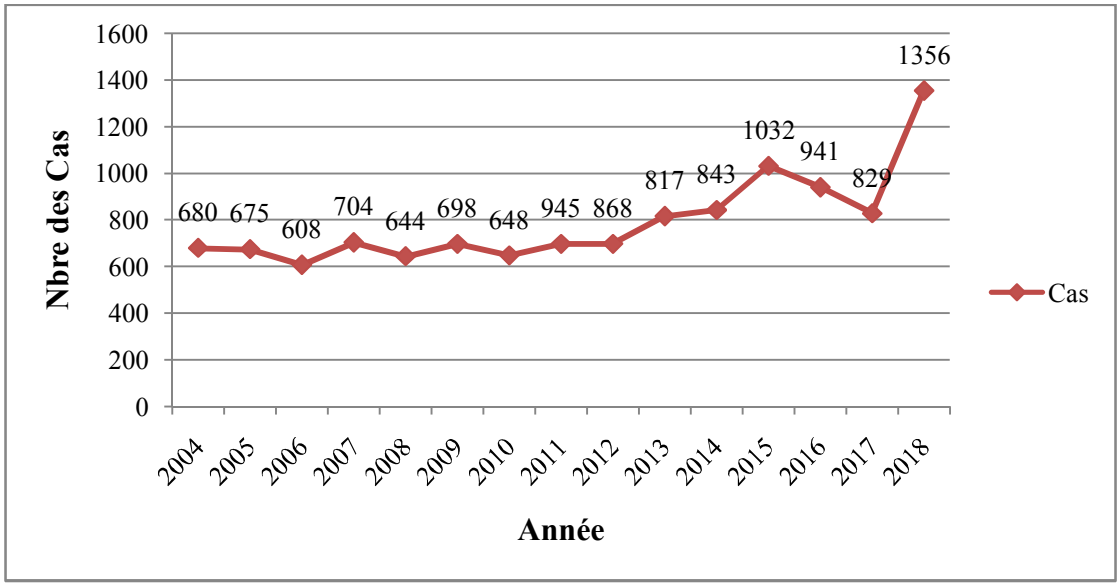
3075 avaient une localisation pulmonaire soit une fréquence de 25%.

9213 avaient une localisation extra-pulmonaire d'une fréquence 75%.

1-1-1 Répartition des nombres des cas déclarés chaque années à Médéa afin d'étudier l'évolution de la maladie au fil des années à partir de 2004 à 2018 :

Tableau 12 : Répartition des cas de tuberculose TP et TEP à Médéa selon les années de 2004 à 2018.

Année	TP	TEP	TOTAL
2004	242	438	680
2005	211	464	675
2006	218	390	608
2007	237	467	704
2008	183	461	644
2009	261	437	698
2010	216	432	648
2011	230	715	945
2012	213	655	868
2013	233	584	817
2014	188	655	843
2015	193	839	1032
2016	157	784	941
2017	137	692	829
2018	156	1200	1356
TOTAL	3075	9213	**12288**



Graphe 01 : étude d'évolution de la tuberculose en général à Médéa durant la période de 2004 à 2018.

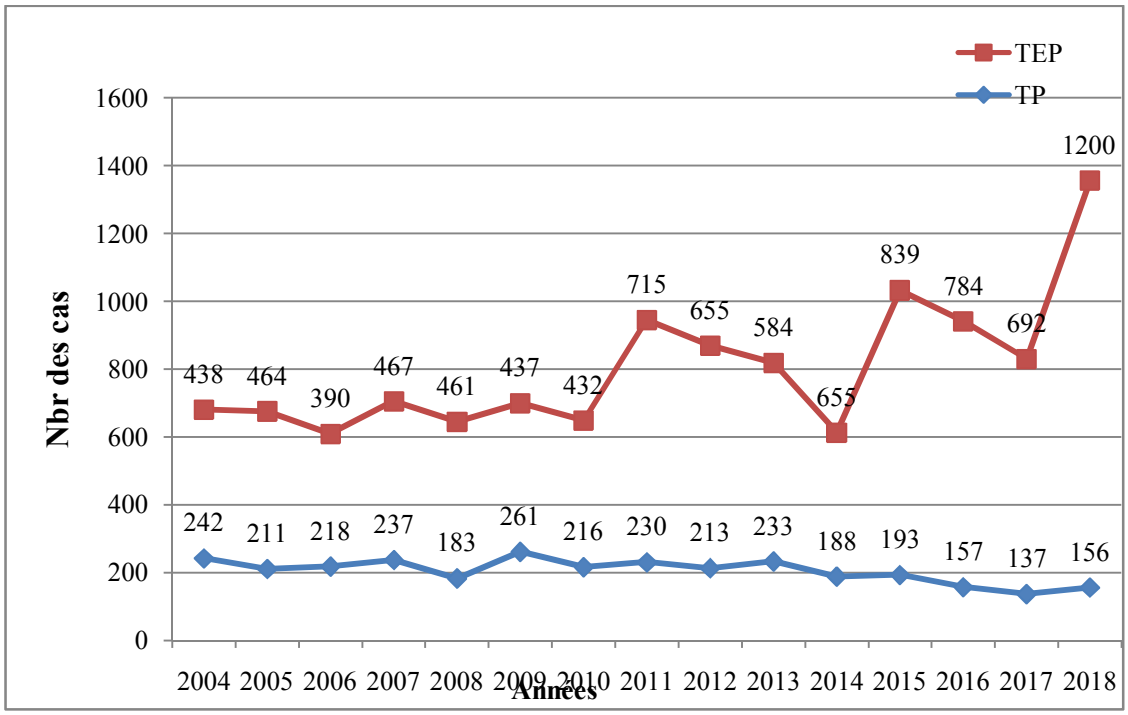
1-1-2- Répartition des cas selon les types de la tuberculose pulmonaire ou Extra-pulmonaire à Médéa selon les années 2004 à 2018 et leurs fréquences :

Afin de comparer l'évolution de chacun des 2 types.

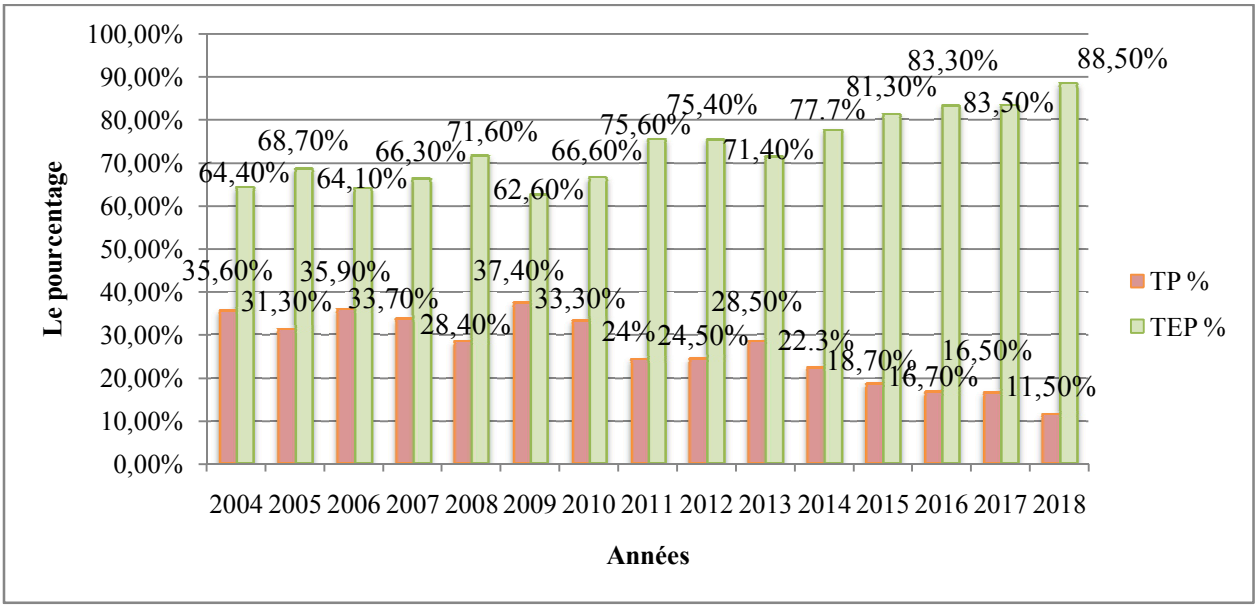
Tableau 13 : Répartition des cas de tuberculose TP et TEP à Médéa selon les années de 2004 à 2018 et leurs fréquences.

Année	TP	TEP	TOTAL	TP %	TEP %
2004	242	438	680	35,60%	64,40%
2005	211	464	675	31,30%	68,70%
2006	218	390	608	35,90%	64,10%
2007	237	467	704	33,70%	66,30%
2008	183	461	644	28,40%	71,60%
2009	261	437	698	37,40%	62,60%
2010	216	432	648	33,30%	66,60%
2011	230	715	945	24%	75,60%
2012	213	655	868	24,50%	75,40%
2013	233	584	817	28,50%	71,40%
2014	188	655	843	22.3%	77.7%
2015	193	839	1032	18,70%	81,30%
2016	157	784	941	16,70%	83,30%

2017	137	692	829	16,50%	83,50%
2018	156	1200	1356	11,50%	88,50%
TOTAL	3075	9213	**12288**		

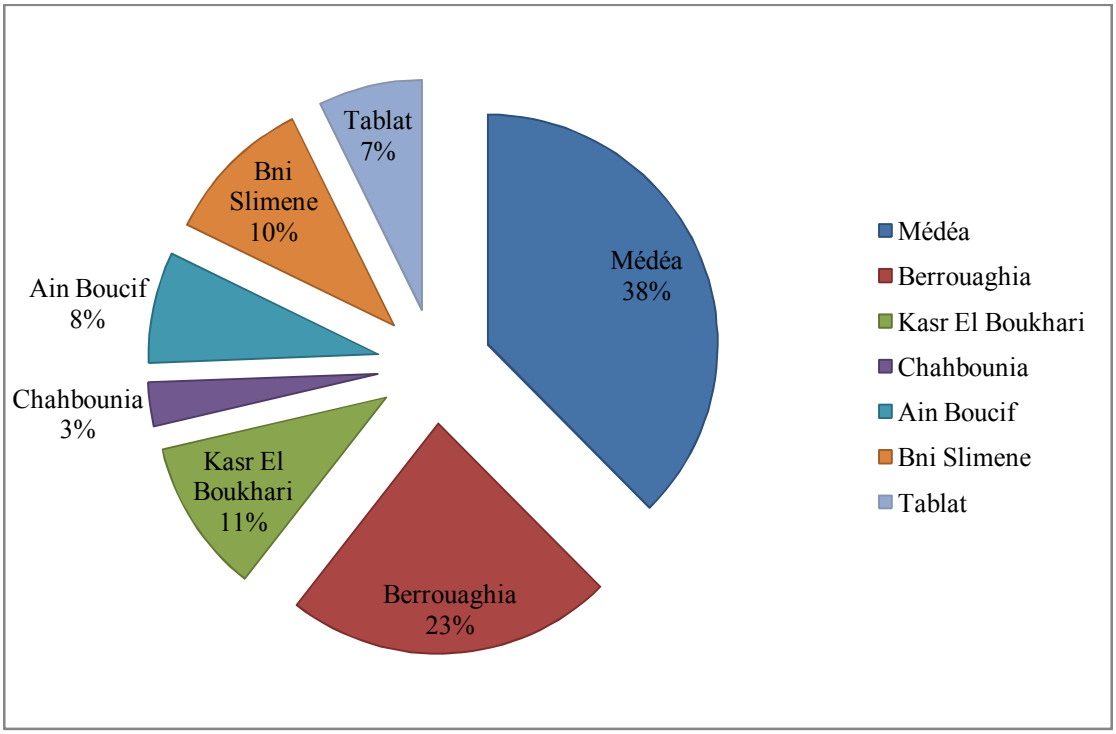


Graphe 02 : Evolution de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans les années 2004 à 2018.



Graphe 03 : Comparaison des fréquences entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à Médéa durant la période 2004 à 2018.

1-1-3- Répartition des cas de tuberculose à Médéa par rapport aux DSP selon le pourcentage :



Graphe 04 : Fréquence des cas de tuberculose par rapport aux EPSP.

La répartition géographique, montre que le grand nombre des cas à été suivi au niveau de l'EPSP de Médéa 38% puis on trouve l'EPSP de Berrouaghia en deuxième place avec une fréquence de 23% par contre on note une faible fréquence à Chahbounia de 3%.

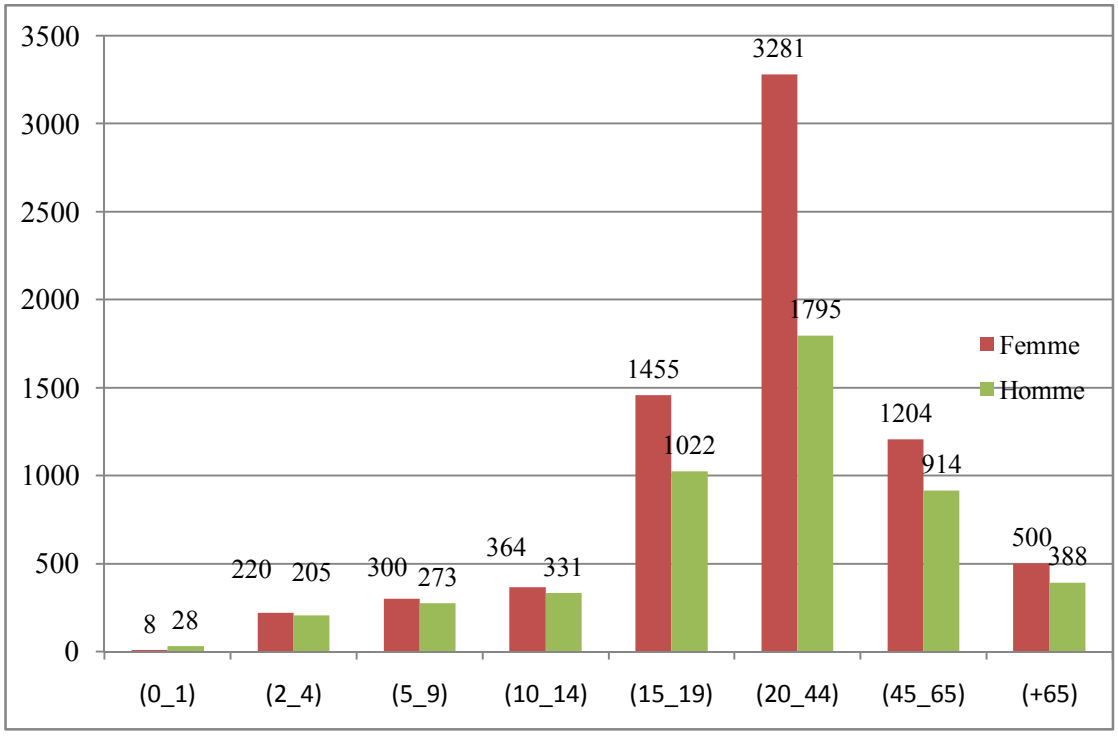
1-1-4- Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par Sexe et par âge de 2004 à 2018 :

La répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe, montre une prédominance pour le sexe féminin (59.7%) par rapport au sexe masculin (40.3%). Mais avec des variations selon que l'on s'intéresse à la tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire. Le sex-ratio femme/homme de la population étudiée est de 1.48.

Au même temps, La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge montre une grande disparité entre les enfants et les adultes. On note une nette augmentation du nombre des cas enregistrés avec un pic à prédominance féminine chez l'adulte jeune âgé entre 20 et 44 ans (3281 cas).

Tableau 14 : Répartition des cas de tuberculose par sexe et par âge de 2004 à 2018.

Age	Femme	Homme	**TOTAL**
0_1	8	28	36
2_4	220	205	425
5_9	300	273	573
10_14	364	331	695
15_19	1455	1022	2477
20_44	3281	1795	5076
45_65	1204	914	2118
+65	500	388	888
TOTAL	7332	4956	**12288**



Graphe 05: Répartition des cas de la tuberculose à Médéa par sexe et par âge de 2004 à 2018.

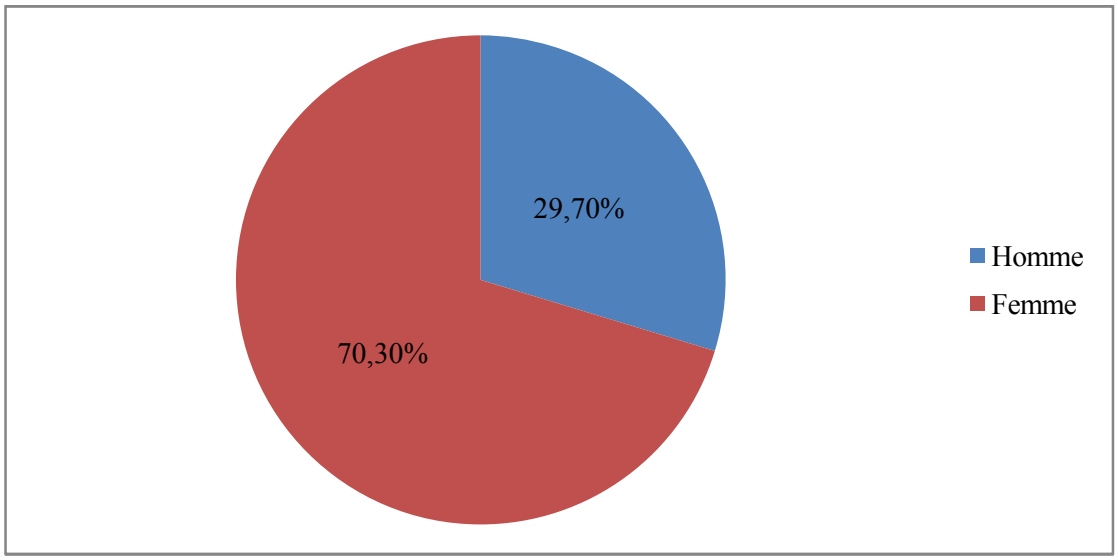
1-2- L'étude Rétrospective (EPSP)

L'étude est rétrospective depuis l'année 2017 jusqu'au l'année 2021 (les trois premier mois de l'année 2021). Elle concerne les dossiers des patients tuberculeux pris en charge au niveau de laboratoire de l'établissement publique de santé proximité (EPSP) de la commune de ZOUBAYRIA de chef lieu de Médéa.

Un total de 1181 dossiers des malades tuberculeux a été analysés tout en prenant soin de relever plusieurs critères : l'année de diagnostic, l'âge et le sexe du patient, le type de tuberculose et sa localisation, les maladies associes, et enfin l'évolution de chaque malade.

1-2-1- La répartition des cas de tuberculose par sexe

Une prédominance féminine a été observée (70.30%) dans le chef lieu de Médéa.



Graphe 06 : La répartition des cas de tuberculose à chef lieu de Médéa par sexe.

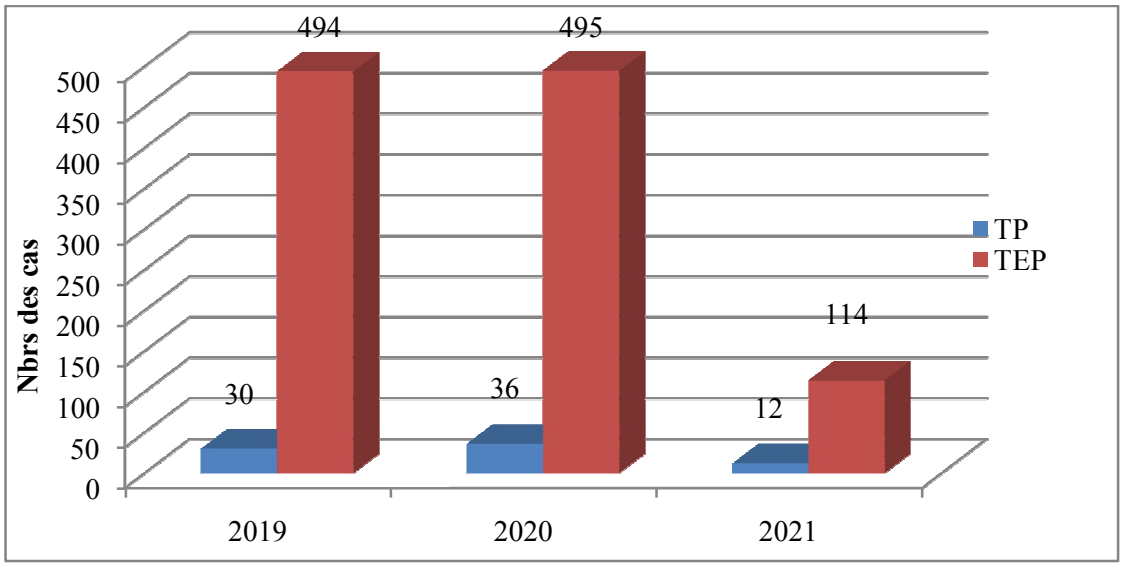
1-2-2- Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef lieu de Médéa

Du 1er janvier 2019 au 31 mars 2021, nous avons enregistré 1181 cas de tuberculose toutes formes confondues, dans chef lieu de Médéa. Parmi ces cas, on note 78 cas de tuberculose pulmonaire (6.60%) et 1103 cas de tuberculose extra pulmonaire (93.40%).

Le pic de la tuberculose extra pulmonaire est recensé en 2020 avec 495 cas.

Tableau 15 : Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef lieu de Médéa.

Année	TP	TEP	**TOTAL**	TP%	TEP%
2019	30	494	524	5.72%	94.27%
2020	36	495	531	6.77%	93.22%
2021	12	114	126	9.52%	90.47%
TOTAL	78	1103	**1181**		



Graphe 07 : Evolution du nombre de nouveaux cas de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire entre 2019-2021 déclarées dans chef lieu de Médéa.

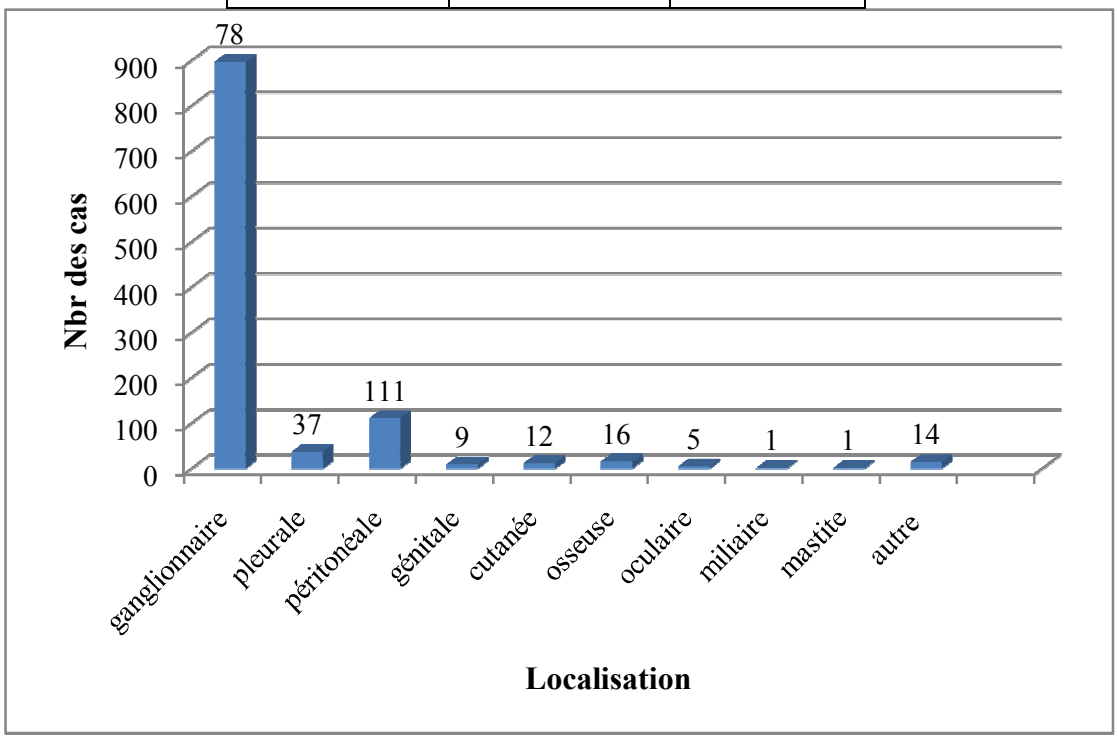
1-2-3- La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation

L'analyse des dossiers de 1181 de patients atteints de la tuberculose extra pulmonaire montre que les formes ganglionnaires et péritonéales sont les plus fréquentes. La localisation ganglionnaire est la plus élevée (897cas) suivi par la localisation péritonéale (111 cas).

Les localisations oculaires miliaires et mastite sont rares comme le montre bien la (Graphe 8).

Tableau 16 : La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation.

Type	Nbrs des cas	Pourcentage
TP	78	6.60%
ganglionnaire	897	76%
pleurale	37	3.13%
péritonéale	111	9.39%
génitale	9	0.76%
cutanée	12	1.01%
osseuse	16	1.35%
oculaire	5	0.42%
miliaire	1	0.08%
mastite	1	0.08%
autre	14	1.18%
Total	**1181**	100%



Graphe 08 : La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon la localisation.

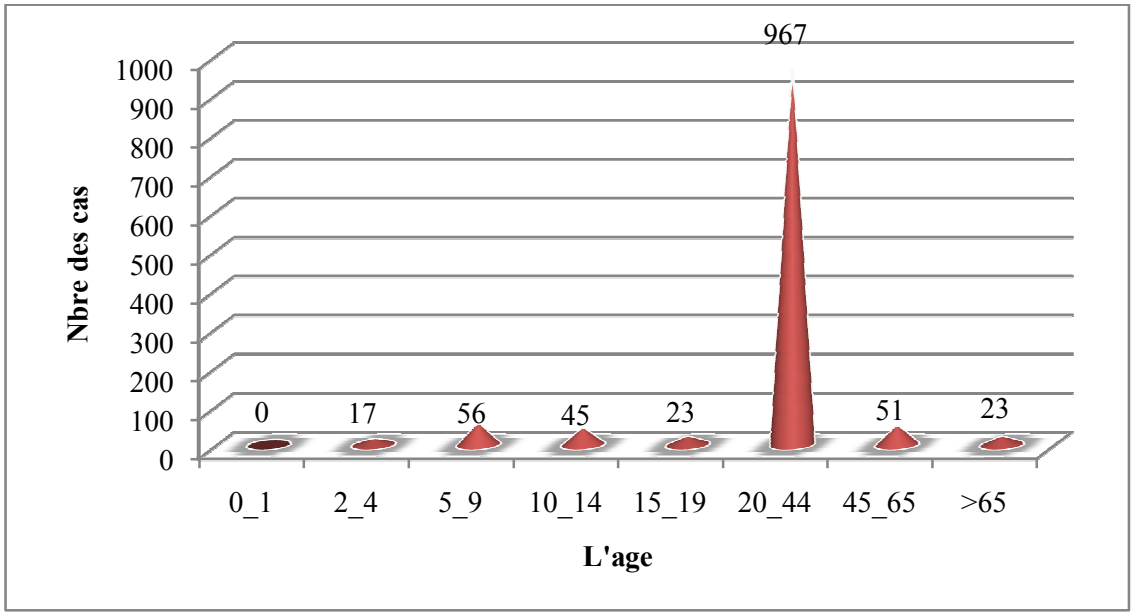
1-2-4- La répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge

La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge a montré que la tuberculose touchait tous les groupes d'âges une petite disparité entre les enfants et les adultes.

On note une nette augmentation du nombre des cas enregistrés avec un seul pic chez l'adulte jeune âgé entre 20-44 ans (966cas).

Tableau 17 : répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge.

L'âge	Cas	Pourcentage
0_1	0	0%
2_4	17	1.43%
5_9	56	4.74%
10_14	45	3.85%
15_19	23	1.94%
20_44	966	81.79%
45_65	51	4.31%
>65	23	1.94%
TOTAL	**1181**	100%



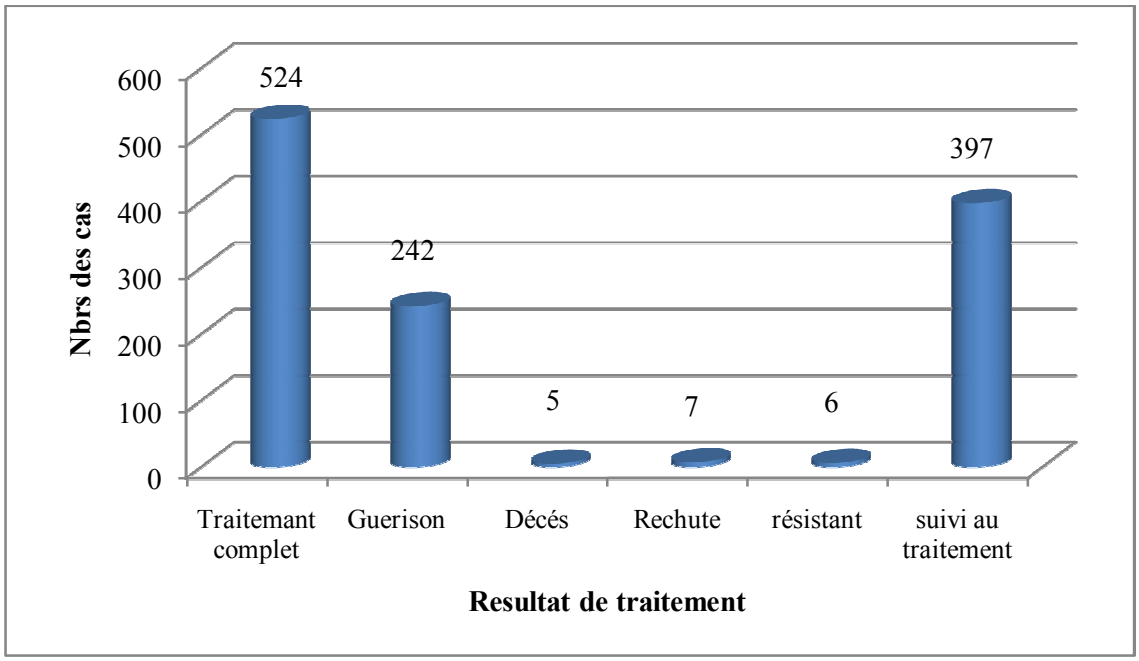
Graphe 09 : la répartition des nouveaux cas de tuberculose selon l'âge.

1-2-5-La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement

Les cas de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire au cours des années (2019-2021), ont été classés selon le résultat de traitement. Une dominance remarquable des cas de traitement complet avec (524cas) des cas enregistrés. La proportion des patients qui sont décédées est 5 cas. Il existe 7 cas de rechute de traitement, le nombre de résistant est 6 cas enregistrés.

Tableau18 : La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement.

Résultat	Nombres des cas	Pourcentage
Traitement complet	524	44.36%
Guérison	242	20.50%
Décès	5	0.42%
Rechute	7	0.60%
résistant	6	0.50%
suivi au traitement	397	33.61%
TOTAL	**1181**	100%

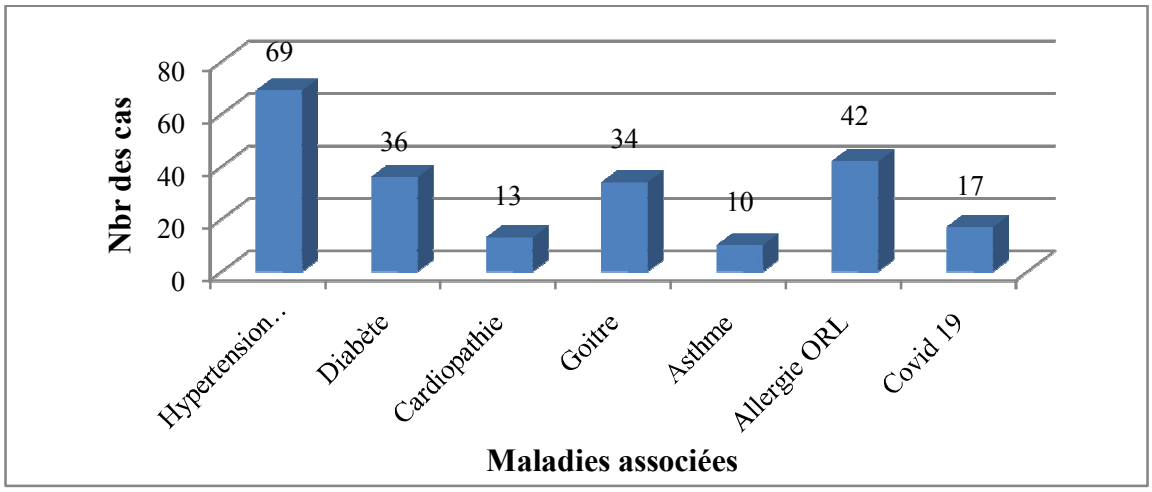


Graphe 10 : La répartition des cas de tuberculose en fonction de résultat du traitement.

1-2-6- La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées

Tableau 19 : La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées.

Maladies associées	Nombres des cas
Hypertension artérielle	69
Diabète	36
Cardiopathie	13
Goitre	34
Asthme	10
Allergie ORL	42
COVID-19	17



Graphe 11 : La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées.

La répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées montre que les patients tuberculeux qui ont hypertension artérielle (69cas) et allergie ORL (42 cas) sont les plus fréquents, suivis par les patients qui ont diabétique par 36 cas et goitre par 34 cas.

1-2- L'étude prospective

Notre travail a porté sur un total de 195 échantillons de nature différente (7 sortes échantillons différents) dont 187 pulmonaires et 8 extra-pulmonaires, recueillis durant deux mois, avec en première position les crachats (83%) suivi le tubage gastrique (11.3%) .

Tableau 19 : Répartition des échantillons recueillis selon leur nature

Type de prélèvements	Nature des échantillons	Nombre d'échantillons
Prélèvements pulmonaires	Crachats	162
	Tubage gastrique	22
	Aspirations bronchiques	03
Prélèvements Extra-pulmonaires	Urines	03
	Liquides pleural	02
	Liquide d'ascites	02
	Pus	00
	Liquide céphalorachidien	01
Total		**195**

Etant donné que la tuberculose est essentiellement une maladie des poumons les échantillons pulmonaires ont été les plus prédominants (83%) puisqu'ils sont plus faciles à recueillir (la population étudiée est majoritairement composée d'adulte).

Nous avons enregistré seulement (4.1%) échantillons de nature extra-pulmonaire, à raison de 4 à 5 échantillons par mois, où les échantillons urinaires ont été les plus répandus (1.5%).

1-2-1-Résultats bactériologiques

- **Répartition des cas selon les résultats du test intradermoréaction :**

L'intradermoréaction à la tuberculine est un test cutané qui explore l'hypersensibilité de type retardée induit par injection de composants antigénique de *M.tuberculosis.*

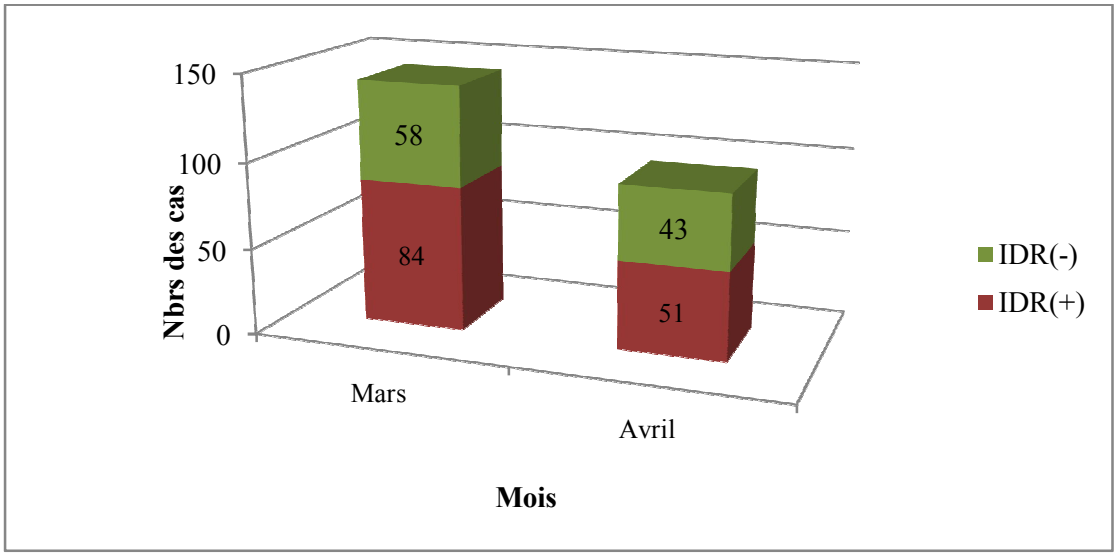
Durant les deux mois (Mars et Avril), IDR est testé sur 236 patients suspectés d'être atteints de tuberculose extra-pulmonaire.

Tableau 20 : Répartition des résultats selon le test IDR à la tuberculine.

Mois / Résultats	Mars	Avril	Total
IDR (+)	84(62.2%)	51(37.8%)	135(100%)
IDR (-)	58(57.4%)	43(42.6%)	101(100%)
Total	142	94	**236**

Sur les 236 tests réalisés, les résultats positifs durant le mois Mars et Avril ont fait l'objet de 57.2% des tests réalisés.

Les résultats ci-dessus sont présentés schématiquement par le graphe suivant :



Graphe 12 : Répartition des cas selon les résultats du test intradermoréaction durant le mois Mars et Avril.

- **Recherche des BAAR par l'examen microscopique des frottis :**

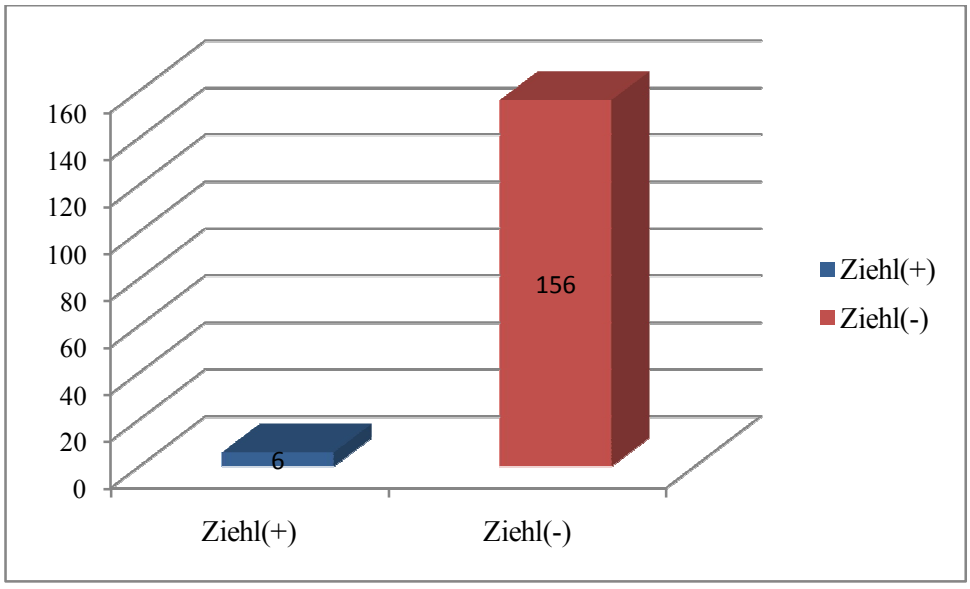
Sur les 162 échantillons examinés, la mise en évidences des bacilles acido-allcolo-résistants sur frottis colorés à l'état frais par la méthode de Zeihl- Neelsen, s'est révélée positive pour 6 cas (3.7%) et 156 (96.3%) cas négatif. Les échantillons exclusivement des crachats puisque, d'une part, ce prélèvement est réalisé trois fois

durant trois jours consécutifs en raison de l'émission intermittente des BK, et d'autre part, les crachats sont les plus riches en BK émis suite à un effort de toux.

Tableau 21 : Résultats de l'examen microscopique après coloration de ziehl-Neelsen des échantillons pulmonaire (crachats) obtenus par mois.

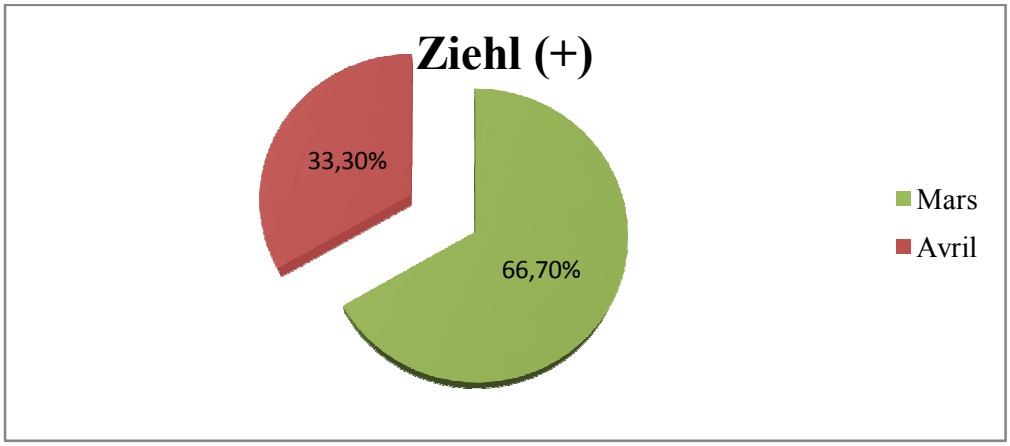
Mois	Mars	Avril	Totale
Ziehl (+)	04(66.7%)	02(33.3%)	06(100%)
Ziehl (-)	84	72	156
Total	88	74	**162**

Les résultats- ci-dessus sont présentés schématiquement par le graphe suivant :



Graphe 13 : Nombre des cas tuberculose pulmonaire à microscope positive et tuberculose pulmonaire à microscope négative.

La distribution des cas de tuberculose en fonction du mois du prélèvement est la suivante :



Graphe 14: Répartition des cas selon le mois (Mars et Avril).

Tableau 22: Résultats des nombres de BAAR après l'examen microscopique.

Mois	Mars	Avril
Résultats	80 BAAR par 300ch	>70 BAAR par 100ch
	> 30 BAAR par 100ch	>30 BAAR par 300ch
	>70 BAAR par 100ch	
	>80BAAR par 100ch	

La bacilloscopie a montré la présence de BAAR pour seulement (3.7%) des échantillons pulmonaires (crachats) durant ces deux mois. Cependant, ce taux de positivité varie selon le mois, il est de (66.7%) et de (33.3%) durant le mois Mars et Avril respectivement.

- **Recherche des colonies de *M.tuberculosis* après mise en culture :**

Le genre *Mycobacterium* a été recherché à partir des échantillons de nature pulmonaire et extra-pulmonaire.

- **Représentation des résultats des cultures des échantillons pulmonaire sur milieu Lowenstein-Jensen durant les deux mois :**

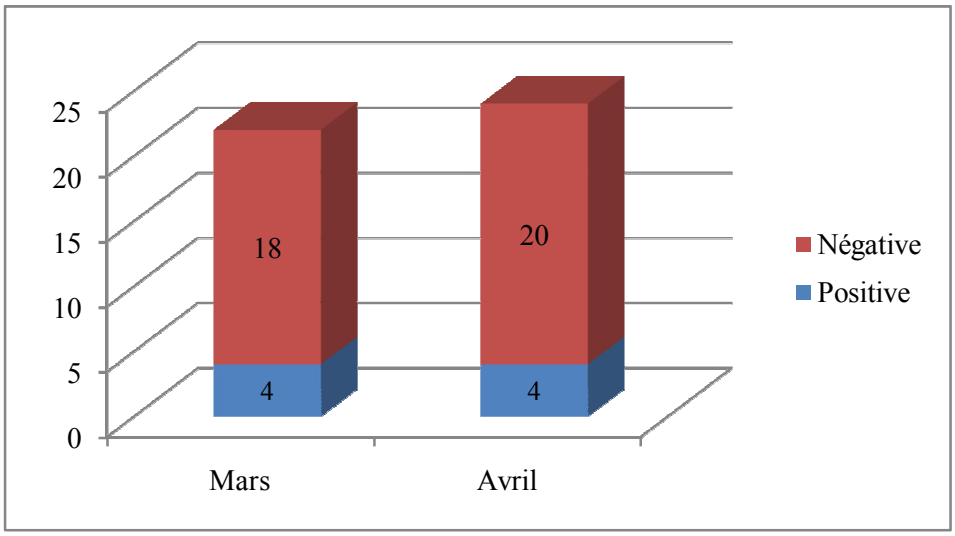
Sur les 187 échantillons pulmonaires examinés, le genre *Mycobacterium* a été recherché à partir de 162 crachats, 22 échantillons tubage gastrique et 3 échantillons aspiration bronchique.

Les résultats de cultures des échantillons pulmonaires sur milieu Lownstein-Jensen durant les deux mois sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 23 : Résultats des cultures des échantillons pulmonaires sur le milieu Lowenstein -Jensen.

Mois / Culture	Mars	Avril	TOTAL
Positive	04(50%)	04(50%)	08(100%)
Négative	18	20	38
TOTAL	22	24	**46**

Les résultats ci-dessus sont présentés schématiquement par le graphe suivant :



Graphe15 : Représentation des résultats des cultures des échantillons pulmonaires sur milieu Lowenstein-Jensen durant les deux mois.

Les échantillons pulmonaires ont fait objet de 14.8% des cultures positives et négatives, dont principalement des crachats. Nous avons noté 50% de la TP à culture positive durant le mois de mars, avec 50% le mois d'Avril.

Nous n'avons enregistré aucuns échantillons positifs d'aspirations bronchiques et tubage gastrique qui ont été recueillis.

- **Représentation des résultats des cultures des échantillons extra-pulmonaire sur milieu Lownstein-Jensen durant les deux mois :**

Les résultats des cultures des échantillons extra-pulmonaires sur milieu Lowenstein-Jensen durant les deux mois sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 24 : Résultats des cultures des échantillons extra-pulmonaires sur le milieu Lownstein-Jensen.

Mois / Culture	Mars	Avril	TOTAL
Positive	0	0	0
Négative	04	04	08
TOTAL	04	04	**08**

Les échantillons extra-pulmonaires, Nous n'avons enregistré aucunes cultures positives durant le mois Mars et Avril.

- **Répartition des résultats en fonction de la bacilloscopie et la culture :**

A fin de déterminer la présence ou l'absence d'une infection tuberculeuse chez ces patients, nous avons combiné les résultats de l'examen microscopique des frottis (crachats) après coloration de Ziehl-Neelsen et l'examen macroscopique des cultures sur le milieu L-J, pour la forme de la tuberculose pulmonaire.

Tableau 25 : Les résultats de la bacilloscopie et de la culture des produits pathologiques pulmonaires durant les trois mois.

Mois / Résultats	Mars	Avril	Total
Microscopie(+)/ Culture(+)	03	02	05
Microscopie(+)/ Culture(-)	0	0	0
Microscopie(-)/ Culture(+)	01	01	02
Microscopie(-)/ Culture(-)	47	41	88
Total	51	44	**95**

Sur les 07 cultures positives d'échantillons pulmonaires, 05 ont présenté une microscopie positive et pour les 02 autres elles fussent négatives.

Discussion :

Le travail s'articule sur deux volets : Une première étude rétrospective diviser en 2 parties , partie 01 : portant sur 12288 patients suspectés d'être atteints de tuberculose colligés au cours de l'année (2004 au 2018) et la deuxième partie s'étalant sur trois ans (2019 au premier trimestre 2021) portant sur 1181 patients suspectés d'être atteints de tuberculose, afin de déterminer la prévalence de la tuberculose dans la région de Médéa, ce qui permettra de mieux comprendre la situation épidémiologique de la tuberculose dans cette région. La deuxième étude prospective s'étalant sur deux mois, consistant à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis* dans 195 prélèvements de afin de déterminer les cas incidents de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire dans la région de Médéa.

1-1- L'étude Rétrospective

Partie 01(DSP)

- **Répartition des cas selon les types TP ou TEP :**

L'analyse statistique entre les deux groupes de TP et TEP (l'étude comparative) a démontré une différence, ce qui explique l'état épidémiologique de la tuberculose pulmonaire qu'est caractérisé par une stabilité du nombre de cas d'atteintes enregistrés annuellement entre les années 2004 et 2010 dans la région de Médéa avec une fréquence moyenne de 34%. Voir une diminution progressive à partir de l'année 2011 jusqu'à l'année 2018 ou la maladie a reconnu une baisse d'une très faible fréquence de 11.5%.

Contrairement à la tuberculose extra-pulmonaire qui a reconnu une augmentation progressive et remarquable, plus précisément à partir de l'année 2010 ou la fréquence étais de 67% de l'ensemble de la tuberculose arrivant à l'année 2018 ou la tuberculose a reconnu une fréquence trop élevée 88.5%.

Ces résultats concordent avec les résultats annoncés par des représentants du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière de l'Algérie, que 20649 cas de tuberculose ont été enregistrés en Algérie en 2019, avec une prédominance de la tuberculose extra pulmonaire avec 14259 cas soit une incidence de 32.81 cas pour 100 000 habitats et 6392 des cas de tuberculose pulmonaire soit 11.82 cas pour 100 000 habitats. Parmi les cas pulmonaire 5141 cas sont des cas de tuberculose contagieuse. Néanmoins, il est observé la persistance d'un niveau

relativement élevé de l'incidence déclarée des cas de tuberculose extra pulmonaire qui sont le plus souvent présumés que prouvés [29].

Concernant la situation épidémiologique en Algérie, Le Pr.Ali Halassa a dit que le pays a enregistré, durant les dernières années, un recul sensible de la tuberculose pulmonaire contagieuse, outre la prévalence de la tuberculose extra-pulmonaire, soulignant, dans ce cadre, que les cas de tuberculose du premier type ont enregistré un pic de 30 cas pour 100.000 habitants notamment chez les personnes âgées [178].

Les mêmes résultats sont signalés à Oran, Le bilan chiffré donné par la DSP met en avant une baisse très conséquente du nombre de cas de tuberculose en 2011, de l'ordre de 1690 cas, soit une baisse de 18% pour la tuberculose extra-pulmonaire. Des résultats qui font passer l'incidence de la tuberculose de 127 cas pour 100 000 habitants en 2010, à 104 cas pour 100 000 habitants en 2010, à 104 cas pour 100.000 habitats en 2011[179].

- **Répartition des cas par rapport aux DSP :**

Nos résultats montrent une variabilité selon les régions. Dans la wilaya de Médéa la répartition géographique, montre que le grand nombre des cas à été suivi au niveau de l'EPSP de Médéa 38% puis on trouve l'EPSP de Berrouaghia en deuxième place avec une fréquence de 23% par contre on note une faible fréquence à Chahbounia de 3%.

Ces résultats comparables avec d'autres études menées aux Tunisie, pour l'année 2016, les gouvernorats de Tataouine, Ariana et Tunis ont enregistré les taux d'incidence les plus élevés avec respectivement 97, 49 et 48/100 000 habitants [84].

- **Répartition des cas par l'âge et sexe :**

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance féminine.

- **Répartition selon le sexe :**

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1.48 en faveur des femmes. Nos résultats concordent également avec les résultats de l'étude menée en 2017 par Diboune et al, où ils impliquent les facteurs socio-économiques qui englobent la pauvreté, le manque d'établissements sanitaires à

proximité des logements des malades ce qui empêche d'avoir un diagnostic précoce de la maladie [180]. Ils rajoutent que cette prédominance féminine était en relation avec les coutumes qui obligent la femme de demander une autorisation d'un mari ou d'un parent avant de partir chez un médecin spécialiste. La tuberculose est l'une des principales causes infectieuses des décès chez la femme [76].

Ce résultats se diffère des résultats dans la plupart des régions du monde, la tuberculose touche et tue plus d'hommes que de femme, des résultats démontrés par plusieurs études ou les auteurs ont constaté une prédominance masculine généralement observée dans les formes extra-pulmonaires de la tuberculose aussi bien à Madagascar [182], Trois hypothèses pourraient expliquer cette prédominance masculine :

- les comportements à risque beaucoup plus fréquents chez l'homme (tabagisme, alcoolisme).
- les travaux physiques intenses malgré l'insuffisance alimentaire.
- une forte incidence en milieu carcéral constitue un facteur important dans la mesure où la plupart des détenus sont des hommes.

La tuberculose est l'une des principales causes infectieuses des décès chez la femme.

- **Répartition selon l'âge :**

La tuberculose est une maladie qui touche l'individu à tout âge de la vie. Dans notre étude, la tranche d'âge de 20 à 44 ans est la plus touchée avec 41.3% des cas par rapport aux autres classes d'âge.

Les résultats de notre étude sont comparable avec les résultats annoncés par des représentants du ministère de la santé de France, qui a trouvé dans son étude que dans les pays en développement la maladie touche en priorité les gens entre 15 et 45 ans soit 75% c'est-à-dire le groupe économiquement le plus productif entraînant des perturbations sur le plan économique et social. Ces résultats sont comparables aussi à ceux trouvés dans les pays du Maghreb, où la tranche d'âge entre 20 et 45 ans est la plus affectée par la maladie avec 70%, celle-ci représente plus de la moitié des cas déclarés au niveau du Maroc et Tunisie [183].Dans les pays développés, elle affecte surtout les personnes dont l'âge est supérieur à 70 ans. Ainsi en France, les personnes les plus touchées sont âgées de plus de 80 ans : celles sans domicile fixe et celles qui sont nées à l'étranger en particulier en Afrique Subsaharienne [184].

Ainsi, les sujets âgés de 0 à 14 ans représentent 15% seulement. L'OMS en 2016 estime à un million le nombre de cas de tuberculose chez l'enfant dont 11 % survenant chez les enfants âgés de moins de 15 ans avec un taux de mortalité entre 10 - 15%. La tuberculose représente ainsi la 10ème cause de mortalité infantile dans le monde. La prévalence de la tuberculose chez les enfants vivant avec des patients porteurs de TB- MR est estimée à 7,5% (quel que soit l'âge de l'enfant) [76].

En conclusion, nous avons mené une étude rétrospective portant sur les tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires dans la région de Médéa. 12288 cas ont été colligés pendant notre période d'étude (2004- 2018), avec Un taux élevé de malades a été observé chez la tranche d'âge de (20-44) ans et une prédominance féminine.

Partie 02(EPSP)

Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié la distribution de la fréquence de la tuberculose dans chef lieu de Médéa, pendant l'année 2019 jusqu'au l'année 2021 au niveau de EPSP, sur un échantillon de 1181 sujets tuberculeux.

Au chef lieu de Médéa, le taux annuel de déclaration a progressivement diminué pour atteindre 261 cas en 2011 après une augmentation observée en 2018, pour atteindre 623 cas.

Trois hypothèses peuvent expliquer cette augmentation :

- L'accroissement démographique naturel.
- Le changement de mode de vie (la climatisation, le stresse, la mal nutrition, tabagisme…).
- L'immunodépression (on estime que prés du quart de la population mondiale est déjà infecté par le bacille de la tuberculose sans le savoir la plupart du temps, en cas de l'affaiblissement du système immunitaire par maladie ou médicaments lourds, le bacille dormant peut se réveiller et prolifère entrainant souvent les symptômes typiques de la tuberculose.
- **Répartition des cas selon les types TP ou TEP**

On constate que la tuberculose extra-pulmonaire est plus fréquente dans chef lieu de Médéa avec un pourcentage de 93.40% (1103 cas), par rapport aux années

2011 jusqu'au 2017, que le nombre des cas enregistrés diminué précisément à l'année 2011 avec un pourcentage de (82.37%).

Contrairement à la tuberculose pulmonaire qui est caractérisé par « une stabilité » du nombre de cas d'atteintes enregistrés annuellement (78cas) avec un pourcentage de 6.60% dans chef lieu de Médéa pendant l'année 2019 jusqu'au début de l'année 2021. Ce résultats se diffère à partir l'année 2011 jusqu'au l'année 2016 ce qui caractérisé par une augmentation progressive et remarquable **de TP**, avec pourcentage de 18.94% (54cas) au l'année 2013.

- **Répartition des cas par l'âge et sexe :**
  - **Répartition selon le sexe :**

La tuberculose touche les deux sexes. Néanmoins une dominance a été constatée chez le sexe féminin avec un pourcentage de (70.30%) contre (29.70%) pour le sexe masculin. Alors d'autres études montrent que la totalité des patients étaient de sexe masculin en raison d'antécédents de tabagisme, de maladies professionnelles respiratoires…etc [185-178-186-187].

Ce résultat s'oppose aussi avec les études effectué en Belgique, dont 67% des cas déclarés sont des hommes le sexe ratio est de l'ordre de 2 en 2000, il est relativement constant dans le temps et se rapproche de celui calculé pour l'ensemble des pays de l'Europe de l'Ouest [188].

Selon l'OMS même si dans la plupart des régions du monde, la tuberculose touche et tue plus d'hommes que de femmes, elle est l'une des principales causes infectieuses de décès chez la femme. Chaque année, 750 000 femmes environ meurent de la tuberculose et plus de trois millions contractent la maladie. Etant donné que la tuberculose touche principalement les femmes lorsqu'elles sont économiquement productives et en âge de procréer.

L'expression « appartenance sexuelle » désigne les représentations sociales des hommes et des femmes autres que les caractéristiques biologiques (liées au sexe). Le taux de notification des cas de tuberculose chez les hommes est peut-être partiellement du à des différences épidémiologiques – en termes d'exposition, de risque d'infection et d'évolution vers la maladie. Certaines études indiquent qu'une plus grande proportion de femmes que d'hommes évolue vers la tuberculose-maladie et que le taux de létalité est plus élevé dans les premières années ou la femme est fertile.

C'est pour cela l'équipe stratégie et opérations de lutte antituberculeuse (TBS) a proposé des stratégies afin d'étudier de façon systématique les différences entre hommes et femmes face à la tuberculose.

- **Répartition selon l'âge**

Un taux élevé de malades a été observé chez la tranche d'âge de (20-44) ans a constitué un pourcentage de 81.79% des cas par rapport aux autres classes d'âge.

Ces résultats sont aussi conformes à ceux déjà observés par d'autres auteurs qui avaient constaté que dans les pays en développement, la tuberculose atteignait avec prédilection l'adulte jeune en pleine activité socio-économique, ce qui est responsable d'un accroissement de la pauvreté [189]. Quant Ouedraogo en 1999 avaient observé un âge compris entre 25-44 ans chez 57.5% de leurs patients [190]. Des constatations pareilles ont été faites par Houngbe en 1995 à Cotonou qui avaient observé que 60% des patients avaient moins de 40 ans [191].

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population adulte jeune. Cette tranche d'âge constitue la couche la plus active de la population et aussi sujette aux migrations.

- **Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose extra-pulmonaire**

La tuberculose ganglionnaire a été la forme la plus fréquente des formes extra-pulmonaires avec plus de la moitié des cas (76%) avec 897 cas [84].

En Tunisie, l'atteinte ganglionnaire a été retrouvée chez 19% des cas. Dans l'étude de Ralisata en 2000 et d'Ajmi en 2010, 53,12% et 46% respectivement des localisations extra pulmonaires étaient des localisations ganglionnaires et dans l'étude de Te Beek en 2006 la localisation ganglionnaire a représenté 39% des cas de tuberculose extra pulmonaire [192-193-194]. La tuberculose ganglionnaire atteint surtout l'adulte jeune, de sexe féminin. Cependant, l'étude de Ralisata en 2000 rapporte une atteinte par la tuberculose ganglionnaire plus fréquente chez l'adulte jeune de sexe masculin. Au plan histologique, la prédominance de type caséo-folliculaire (37,7%) que nous avons observés est également rapportée par Ralisata en 2000 [192].

- **Répartition des cas de tuberculose en fonction des maladies associées**

La tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire survient chez les patients immunodéprimés comme chez les patients immunocompétents. La mortalité et la morbidité restent élevées, d'autant que le terrain de survenue aggrave souvent le

pronostic. Cette mortalité est surtout décrite au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies chroniques immunosuppressives (diabète, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle …). L'alcoolisme et le traitement immunosuppresseur ont été décrits comme des facteurs favorisants la survenue de la tuberculose extra pulmonaire [195-196].

Dans notre étude, les résultats sont les suivants :

Les patients tuberculeux qui ont hypertension artérielle (69cas) et allergie ORL (42 cas) sont les plus fréquents, suivis par les patients qui ont diabétique par 36 cas et goitre par 34 cas, et au cours de la pandémie de covid-19, 17 patients atteints le covid-19.

- **Répartition des cas de tuberculose en fonction des résultats de traitement**

Le suivi des malades et leurs devenirs selon les résultats de traitement des cas de la tuberculose montrent une dominance des cas de Traitement complet avec 44.36% (524 cas).

Ce taux élevé du succès des thérapies serait le résultat de la qualité de la prise en charge des malades, de la formation personnel exerçants dans les structures spécialisés et également de la pris de conscience de la population qui a augmenté avec les nouvelles générations de mieux en mieux instruites. Il est important de noter que le taux de succès du traitement dépasse les 80% en Algérie, et le taux d'échec enregistré faibles taux de succès des programmes, sont liés plus spécifiquement à des facteurs organisationnels [197].

En conclusion, nous avons mené une étude rétrospective portant sur les tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires dans chef lieu de Médéa. 1181cas ont été colligés pendant notre période d'étude (7 Mars 2021- 7 Mai 2021), avec Un taux élevé de malades a été observé chez la tranche d'âge de (20-44) ans et une prédominance féminine. Ainsi, la tuberculose ganglionnaire a été la forme la plus fréquente des formes extra-pulmonaires avec plus de la moitié des cas (76%).

Nous avons mené une étude rétrospective avec des résultats obtenus rejoignent la tendance mondiale.

1-2- L'étude prospective

- **Répartition des échantillons recueillis selon leur nature :**

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-Neelsen. Après la coloration de ziehl-Neelsen, la lecture est faite par un microscope optique binoculaire. Les bacilles apparaissent comme des fines bâtonnets rouge légèrement incurvés plus ou moins granuleux isolés par paires ou en amas se détachant nettement du fond bleu de la préparation [198].

Notre étude sont rejoint ceux des études de Bodonirina en 2012.

Résultats bactériologiques

- **Répartition des cas selon les résultats du test intradermoréaction :**

La place de l'IDR à la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose extra - pulmonaire en zone de forte endémie comme au Maroc est très souvent controversée.

En effet, elle pose plusieurs problèmes :

- La vaccination BCG peut positiver un test cutané jusqu'à 15 ans après la vaccination.
- La tuberculine est un filtrat de culture de bacilles tuberculeux contenant plus de 200 antigènes partagés par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et la plupart des mycobactéries non tuberculeuses.
- La lecture du test est très liée à l'expérience de l'opérateur.

Dans notre série, l'intradermoréaction a été réalisée chez 236 patients revenant positive chez 135 cas soit une fréquence de 57%, était négative dans 43% des cas ce qui rejoint les résultats rapportés par la majorité des études.

- **Recherche des BAAR par l'examen microscopique des frottis :**

La coloration de ziehl-Neelsen a permis la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants à partir de 3.7% partir des expectorations, dont principalement des crachats, puisque ce sont les échantillons de référence qui permettent de recueillir grâce à une taux productive une quantité suffisante de bacilles tuberculeux qui ont été isolé par la suite sur le milieu de culture Lowenstein-jensen, confirmant ainsi la diagnostic d'une infection tuberculeuse pulmonaire.

- **Recherche des colonies de *M.tuberculosis* après mise en culture :**

La culture sur milieux spécifiques reste l'examen de référence pour la confirmation du diagnostic de la tuberculose, La culture améliore les résultats de

l'examen direct, son seuil de détection est de 100 bacilles/ml alors que celui de la microscopie est de 10 000 BAAR/ml. Cette culture peut se faire sur milieu solide de Lowenstein Jensen. Elle est lente et nécessite 3 à 6 semaines [84].

La culture reste la méthode de référence la plus sensible pour l'isolement du bacille de koch à partir des échantillons cliniques. Associée à une étape initiale de décontamination aux organismes non- mycobactériens à croissance rapide.

Notre résultats montent que les échantillons pulmonaires ont fait objet de 14.8% des cultures positives et négatives, dont principalement des crachats. Nous avons noté 50% de la TP à culture positive durant le mois de mars, avec 50% le mois d'Avril.

Nous n'avons enregistré aucuns échantillons positifs d'aspirations bronchiques et tubage gastrique qui ont été recueillis.

Ainsi, Les échantillons extra-pulmonaires, Nous n'avons enregistré aucunes cultures positives durant le mois Mars et Avril.

- **Répartition des résultats en fonction de la bacilloscopie et la culture :**

L'examen macroscopique des milieux de cultures est réalisé après 48heurs, une semaine, un mois et deux mois afin de contrôler : la qualité de la décontamination, l'absence de colonies de mycobactéries atypiques à croissance rapide, vérifier l'aspect morphologique caractéristique des colonies qui sont apparus pour confirmer qu'il s'agit bien de celle du BK, faire le dénombrement de ces colonies afin d'estimer la densité bacillaire par conséquent la contagiosité du malade.

La nécessité de combiner le résultat des deux examens (microscopique et macroscopique) a pour but de faire ressortir, d'une part, les cas dangereux de la tuberculeuse, dits (bacillifère) correspondants aux patients dont le résultat de la bacilloscopie ainsi que de la culture est positif. D'autre part, mettre en exergue les cas dont la bacilloscopie a révélé l'absence de BAAR mais que la culture s'est avérée positive déclarant ainsi la maladie.

En effet, Sur les 07 cultures positives d'échantillons pulmonaires, 05 ont présenté une microscopie positive et pour les 02 autres elles fussent négatives.

Chapitre 03

Impact de la COVID-19 sur l'épidémie de la tuberculose

Introduction :

COVID-19 fait référence à "Coronavirus Disease 2019", La maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridea*, Le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubie en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie mondial.

Le COVID-19 est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées [176].

Le Coronavirus constitue un véritable problème de santé mondial. La tuberculose, existe déjà comme étant une pandémie avec près de 10 millions de personnes atteintes. Or, La co-infection tuberculose-COVID-19 est rarement décrite [177].

La tuberculose a toujours aimé s'associer à d'autre maux : le VIH, le diabète, la stigmatisation ou encore la discrimination. Les confinements liés à la COVID-19 sont tombés à pic pour la tuberculose : ils ont lissé des populations sans nourriture, sans travail, sans soins de santé. Les divers obstacles auxquels nous nous sommes heurtés dans l'accès aux services de lutte contre la tuberculose se sont aggravés. Quelle aubaine pour la tuberculose ! Et quelle catastrophe pour les personnes touchées par la tuberculose ! [178].

1- Les points communs entre la tuberculose et le Covid-19 :

La tuberculose (TB) est pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la principale cause de décès par maladie infectieuse, responsable de 1,4 millions de morts en 2018 [179]. Et pour COVID-19, depuis le début de la pandémie jusqu'au 9 septembre 2020, 27 995 584 cas ont été rapportés.

Il y a une différence fondamentale entre les deux maladies. La tuberculose est provoquée par une bactérie alors que le COVID-19 est dû à un virus. Les deux infections présentent toutefois quelques similitudes :

- Ces maladies respiratoires s'attaquent principalement aux poumons.
- Elles se transmettent par aérosol, C'est-à-dire par la dispersion de fines gouttelettes infectées quand le malade tousse ou éternue.
- Elles sont très contagieuses, les personnes infectées doivent être confinées.
- La toux et une fièvre persistante sont des symptômes fréquents. Toutefois, la majorité des personnes infectées sont asymptomatiques [180].

2- Quelle est la répercussion de la COVID-19 sur la mortalité par tuberculose ?

Plusieurs études de modélisation ont permis d'estimer l'impact de la COVID-19 sur la mortalité par TB. En Inde, Husain et al [181]. se basant sur un rapport de Stop-TB partnership [182] prédisent un excès de cas de TB non diagnostiqués et/ou non traités lié au risque accru de transmission au sein d'un même foyer, avec pour chaque mois de confinement, un excès de 232 665 cas de TB ainsi que de 11 663 cas de MDR-TB et de 71 290 décès par TB. Le travail de Glaziou [183] rapporte que l'OMS a envisagé plusieurs degrés de diminution de détection des cas de TB (diminution liée aux mesures visant à limiter la propagation du virus). Si la détection des cas de TB diminuait de 25 % sur une période de 3 mois, une augmentation de 13 % de la mortalité par TB est prédite (soit 190 000 décès supplémentaires, comparativement à la période précédant la COVID-19), avec un nombre total de décès par TB en 2020 de 1,66 million (comparable à celui de 2015). Si le taux de détection des cas de TB diminuait de 50 % en 3 mois, le nombre total de décès par TB en 2020 atteindrait 1,85 million, c'est à dire celui de l'année 2012. Pour leur part, Hogan et al. [184] ont réalisé une étude de modélisation, avec une projection sur les 5 prochaines années, pour les pays à revenus moyens ou faibles ayant une forte incidence de TB. L'accroissement global de la mortalité par TB était estimé à 20 %. Le facteur principal en était le retard du diagnostic et du traitement des nouveaux cas de TB, lié à la diminution de l'accès aux soins en raison des mesures de lutte contre la COVID-19. McQuaid et al. [185] ont utilisé un modèle mathématique intégrant différents paramètres relatifs au patient et à la tuberculose, adapté aux données épidémiologiques de la Chine, de l'Inde et

de l'Afrique du Sud, afin d'évaluer l'impact des mesures associées à l'épidémie de COVID-19 (diminution des contacts sociaux d'une part et de l'accès et de la disponibilité des services de soin de la TB d'autre part). En combinant ces différentes variables, différents scénarios pouvaient ainsi être élaborés et la modification de la mortalité par TB au cours des cinq années suivantes estimée. Ce travail met en évidence que chaque effet bénéfique sur la mortalité par TB lié à la distanciation sociale est largement mis en défaut par la diminution de l'accès aux soins et au traitement de la TB. Toutefois, avec le pire scénario correspond à une faible diminution des contacts sociaux et à une restriction importante de l'accès aux soins, l'augmentation estimée du nombre de décès par TB entre 2020 et 2024 est alors de 23 516 (Chine), 149 448 (Inde) et 28 631 (Afrique du Sud), soit une augmentation globale de 8 % à 14 % des cas de décès par TB pour ces 3 pays au cours de la même période. Concernant la Chine, Chen et Zhang [186] sont moins pessimistes par rapport aux prédictions mathématiques à long terme de McQuaid et al. [185] en arguant de l'efficacité des mesures préventives prises contre la COVID-19 associées à l'expérience acquise dans la lutte contre la TB au cours de la pandémie.

3- Objectif :

3-1-Période et lieu :

Il s'agit d'une étude de 2 mois du 07 Mars 2021 au début de Mai 2021, Notre étude a été réalisé au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires du laboratoire de l'établissement public de santé proximité (EPSP) de la commune de ZOUBAYRIA de la wilaya de Médéa.

3-2- Population d'étude :

Notre étude concerne les patients tuberculeux atteints le COVID-19 au cours des années 2019-2021.

Nous avons trouvé 17 cas, étaient âgé de 04 à 61 ans avec une prédominance féminine (70.5%), les 17 cas étaient vaccinés par le BCG.

- Un seul cas atteint la tuberculose avant que ne contracte le COVID-19.
- 12 cas de tuberculose associés au COVID-19.
- 04 cas atteints la tuberculose après contractent le COVID-19.

4- Résultat et discussion

Les travaux sur la co-infection Tb-COVID-19 sont rares. En Algérie, aucune étude de co-infection SRAS CoV-2 et Mycobacterium tuberculosis n'a encore été publiée. C'est dans ce contexte que nous trouvons 17 cas de co-infection COVID-19-tuberculose observés au niveau d'EPSP.

4-1- Résultat

La tuberculose a été diagnostiquée soit avant que le patient ne contracte le COVID-19 (le patient 17), soit au moment du diagnostic du COVID-19, en raison de certains symptômes communs chez les personnes atteintes à la fois par la maladie coronavirus 2019 et par la tuberculose (les patients 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), soit La tuberculose a été diagnostiquée après que les patients atteintes le COVID-19 (les patients 1, 2, 3, 4). Comme présente le tableau ci-dessous.

Tableau 27 : les patients tuberculeux atteints le COVID-19 au cours des années 2019-2021.

Nombre des cas	Sexe	Age	Type de tuberculose	Date de début de tuberculose	Date de début de covid 19
01	F	51	TEP osseuse	10/12/2020	09/11/2020
02	H	53	TEP pleurale et osseuse	26/02/2021	22/12/2020
03	F	38	TEP ganglionnaire	28/09/2020	16/04/2020
04	H	26	TP	08/10/2020	14/06/2020
05	F	55	TP	11/03/2020	14/09/2020
06	H	49	TP et TEP Pleurale	13/05/2020	17/11/2020
07	F	41	TEP ganglionnaire	25/10/2019	31/05/2020
08	F	16	TEP Péritonéale et Osseuse	26/02/2020	6/04/2020
09	F	61	TEP ganglionnaire	14/01/2020	07/11/2020
10	F	32	TEP ganglionnaire	09/11/2020	17/11/2020
11	F	32	TP	05/03/2020	26/11/2020

12	F	17	TEP Rénale	16/06/2020	12/07/2020
13	H	04	TEP ganglionnaire	29/07/2020	30/11/2020
14	F	42	TEP ganglionnaire	24/04/2020	28/10/2020
15	F	25	TEP ganglionnaire	10/06/2020	29/11/2020
16	F	43	TEP ganglionnaire	23/10/2019	01/02/2020
17	F	49	TP	01/10/2019	24/08/2020

4-2-Diagnostique et traitement

Tous les patients ont été confirmé covid-19 par la technique de sérologie, sauf les patients (N° 2, N° 6) qui ont diagnostiqué par le scanner.

Le diagnostic de la TB repose sur le syndrome clinique et l'identification de *M. tuberculosis* dans des échantillons appropriés par :

- diagnostic de la tuberculose sur la bacilloscopie du crachat à la recherche des BAAR.
- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR).
- biopsie - analyse des liquides biologiques.
- Radiographie.
- Scanner thoracique.
- IRM medulaire (patient N° 01).

Tous les patients, après confirmation microscopique/ macroscopique de TP ou TEP, ont bénéficié d'un traitement médical standardisé par le ministère de la santé, dans le cadre du programme national de lutte antituberculeuse selon le régime suivant :

Il consiste à la pris pendant 2 mois des antituberculeux de 1ére ligne, la rifampicine (RIF), l'isoniazide (INH), l'éthambutol (EMB) et la pyrazinamide (PZA), suivie de 4 mois avec RIF et INH seulement.

Pour le covid -19 les patients ont été traités par les 3 antibiotiques : (ciprofloxacine, azithromycine, céfotaxime). Et hydroxychloroquine , zinc, vitamine C, lovenox.

- **Discussion**

Notre étude concerne les patients tuberculeux atteints le COVID-19 au cours des années 2019-2021.

Nous avons trouvé 17 cas, étaient âgé de 04 à 61 ans avec une prédominance féminine (70.5%), les 17 cas étaient vaccinés par le BCG.

- Un seul cas atteint la tuberculose avant que ne contracte le COVID-19.
- 12 cas de tuberculose associés au COVID-19.
- 04 cas atteints la tuberculose après contractent le COVID-19.

Cependant, une inflammation sévère des poumons est un résultat courant de l'infection par le virus corona [186], un symptôme qui est également fréquemment observé chez les patients tuberculeux [187]. Ainsi, il est possible qu'une infection par le virus corona provoquant une inflammation puisse également conduire à réactiver le Mtb latence dans les poumons, ce qui n'a pas encore été étudié.

Si le SARS-CoV-2 infecte ces populations de tuberculose latence, il peut avoir un impact grave sur la santé et l'économie mondiales en provoquant à la fois le COVID19 et la réactivation de la tuberculose latence. Ainsi, il est urgent d'étudier l'association de COVID19 avec la réactivation de la tuberculose latence pour éviter une pandémie mondiale de tuberculose ultérieure [188].

Cette explication accord avec les 4 cas trouvées qui sont atteints la tuberculose après ne contractent le COVID-19.

On peut soutenir notre étude par l'étude de **Lekhika Pathak et al :**

- **COVID-19 a pu accélérer l'activation de la tuberculose en sommeil (TB)**

Une nouvelle étude publiée sur le bioRxiv* de serveur de prétirage propose en mai 2020 que le choc à long terme du virus pourrait comprendre l'activation des infections bactériennes en sommeil comme la tuberculose (TB).

- **Le virus Corona active un mécanisme de défense à médiation par les cellules souches qui accélère l'activation de la tuberculose dormante : implications pour la pandémie de COVID-19**

Une infection virale telle que le virus de la grippe ou le SRAS-Cov-1 est connue pour provoquer une immunosuppression transitoire qui conduit à la réactivation d'une infection bactérienne latence [189, 190, 191].

En 1918, la pandémie de grippe espagnole a conduit à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose pulmonaire [192].

La grippe chez les patients atteints de tuberculose avait le taux de mortalité le plus élevé [193, 194].

En 2009, pendant la pandémie de grippe A (H1N1), un plus mauvais pronostic de grippe a été observé chez les patients atteints de tuberculose ou de tuberculose multi résistante [195, 196].

À l'aide d'un modèle murin, une étude antérieure a montré que le virus de la grippe A provoque le développement rapide de lésions PTB [197] et augmente la charge en mycobactéries dans le foie [198].

Un autre modèle murin de co-infection par le virus de la grippe A et Mtb a conduit à une croissance accrue de Mtb par une voie de signalisation IFN de type I [189].

Les orientations actuelles d'étude sur la TB en sommeil en cellules souche adultes. Ces cellules peuvent vivre dans la moelle osseuse ainsi que dans des endroits enflammés. Un sous-ensemble, les cellules souche appelées de CD271+BM-mesenchymal (CD271+BM-MSCs), pourrait héberger les mycobactéries en sommeil chez des souris et des êtres humains, permettant la remise en service postérieure [199, 200].

Les chercheurs ont recherché l'épreuve de la remise en service en sommeil de Mtb utilisant un virus de la hépatite murin strain-1 (MHV-1), qui est un coronavirus murin capable de représenter les caractéristiques cliniques de SARS-CoV-2 chez l'homme. MHV-1 induit l'infection respiratoire aiguë en 2-4 jours d'infection, qui mène à l'inflammation aiguë de poumon, avec des hauts niveaux des produits chimiques inflammatoires comme le TNF alpha, moins de 2-14 jours d'infection, et puis récupère [201, 202].

Comme conclusion pour cette étude :

Que l'infection par MHV-1 augmente le niveau de Mtb dans les poumons de souris et ainsi, pourrait réactiver la tuberculose pulmonaire.

- Conclusion

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO), Un quart de la population mondiale est déjà infecté par la tuberculose (TB) latence. Si le SARS-CoV-2 infecte ces populations de tuberculose latence, il peut avoir un impact grave sur la santé et l'économie mondiales en provoquant à la fois le COVID19 et la réactivation de la tuberculose latence. Ainsi, il est urgent d'étudier l'association de COVID19 avec la réactivation de la tuberculose latence pour éviter une pandémie mondiale de tuberculose ultérieure [188].

La pandémie de SARS-CoV-2 a conduit de nombreux pays à instaurer des mesures sanitaires destinées à ralentir la transmission de la maladie et à éviter la saturation des hôpitaux, notamment des services de réanimation (distanciation sociale, port du masque, lavage régulier des mains, fermeture de lieux de rassemblement, mise en quarantaine, confinement). Ces mesures ont permis de ralentir la propagation de l'épidémie de COVID-19 mais aussi de favoriser le développement et/ou l'aggravation de cas de TB (en raison des difficultés d'accès aux centres de dépistage et de soins de la TB, parfois transformés en centres dédiés à la COVID-19) [203]. Il nous a semblé intéressant d'analyser les données publiées concernant les liens entre COVID-19, TB et mortalité.

Les signes cliniques communs que la COVID-19 et la tuberculose partagent peuvent conduire à des erreurs diagnostiques. Il est fondamental de rechercher une co-infection COVID-19-tuberculose en cette période de pandémie du COVID-19 chez certains patients. Les deux affections s'aggravant mutuellement, le diagnostic différentiel de ces deux infections de l'appareil respiratoire permet une prise en charge correcte des malades [204].

Conclusion
et perspectives

Malgré l'existence d'un programme de lutte antituberculeux, la tuberculose demeure un défi majeur de santé publique. Elle constitue encore un problème sérieux et courant dans les pays en voie de développement, cependant l'Algérie a été l'un des pays précurseurs dans la lutte contre cette maladie infectieuse.

Il a était conclus dans cette étude que :

- La tuberculose occupe une place importante parmi les maladies zoonotique.
- La tuberculose touche beaucoup plus les adultes âgés de 20-44 ans, et les autres tranches d'âges sont moins infectées.
- Les femmes sont plus touchées par rapport taux hommes avec un pourcentage très élevé.
- La tuberculose extra-pulmonaire reste la forme prédominante de la maladie.

Perspectives :

Nous proposons quelques recommandations et perspectives afin d'améliorer le contrôle et la réduction de la prévalence de la maladie :

- Assurer l'hygiène rigoureuse.
- Assurer une bonne aération et exposer les parterres et la litière au soleil.
- Cuire a fond la viande et assures la pasteurisation du lait.
- Contrôler les facteurs socio-économique et tous se qui favorisent la dissémination de la maladie.
- Dépistage systématique de personnels à haut risque.

En conclusion, il est impératif de renforcer la programme antituberculeux et la stratégie du Traitement Court directement Observé (DOTS) pour baisser de façon significative l'incidence de la tuberculose. Une collaboration multisectorielle est nécessaire pour que la lutte contre cette maladie soit efficace.

Les annexes

Annexes

Annexe 1 : Milieu de Lownstein-Jensen

Oeufs entiers homogénéisés : ……..	1000ml
Eau distillée : ……...	600ml
Glycérol : …….	12ml
Amidon (fécule de pomme de terre) : ……..……...	30g
L-asparagine :……..……	3.6g
Dihydrogénophosphate de potassium (anhydre) : …….……	2.4g
Citrate de sodium (ou de magnésium) : ……..…….	600mg
Vert malachite (soit 20 mL d'une solution aqueuse à 2% m/v)…….…...	400mg
Sulfate de magnésium (heptahydraté) : ……...	240mg

Annexe 2 :Réactifs de ziehl Neelsen

Fuchsine phéniquée de Ziehl

Fuchsine basique…….....	1g
Phénol aqueux……	5.5g
Alcool éthylique à 95 %.....	10ml
Eau distillée……..……..	100ml

Acide sulfurique à 25 %

Acide sulfurique……...……	25ml
Eau distillée..…….……..	75ml

Bleu de méthylène phéniqué

Bleu de méthylène……	2g
Alcool éthylique à 95 %.....	100ml
Phénol aqueux …….	2.2g
Eau distillée……...…	100ml

Annexe 3 : Préparation des réactifs :

Solution H_2SO_4 à 4% :

- Introduire 100ml d'eau distillée dans un flacon de 150ml.
- Ajouter 04 ml d'acide sulfurique pur.
- Autoclaver et conserver à la température du laboratoire.

Solution NaOH à 6% :

- Peser 6g de pastilles de soude.
- Les introduire dans un flacon de 150ml, ajouter 100ml d'eau distillée.
- Autoclaver et conserver à la température du laboratoire.

Annexe 4 : Méthode de Petroff à la soude sans neutralisation

Réactifs : NaOH à 4% et Eau distillée srtérile

- 02 cc de NaOH de crachats dans un tube à centrifuger.
- Ajouter 4 cc de NaOH à 4%.
- Agiter sur Agitateur de KAHN pendant 15 min.
- Centrifuger à 3000T/min pendant 15min.
- Jeter le surnageant.
- Laver à l'eau distillée stérile 10 à 15ml.
- Recentrifuger à 3000T/min pendant 15min.
- Jeter le surnageant.
- Ensemencer le culot sur 02 tubes de Milieu L-J.

Annexe 5 : Biopsie et pièces opératoires :

- Broyer dans un mortier stérile la totalité ou un fragment de la biopsie prélevée stérilement avec du stable stérile.
- Ajouter 2ml d'acide sulfurique à 4% et 2 ggtes de solution de bleu de bromothymol.
- Neutraliser avec la solution de soude à 6% jusqu'au virage au vert clair.
- Ensemencer sur le plus grand nombre possible de tubes de milieu de L-J.

Annexe 6 :

MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE DE MEDEA
SERVICE DE CONTROLE DE LA TUBERCULOSE ET DES MALADIES RESPIRATOIRES
FICHE REPONSE
Intradermo-réaction à la Tuberculine
Nom : ……. **Prénom :……** **……..**
AGE :……..
IDR faite

le :……..N° :…… ……..
Résultats
>NEGATIVE.
➢ **Réaction Tuberculinique =**
>POSITIVE à ……..m
MEDEA LE :……..

Annexe 7 :

ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE DE MEDEA
SERVICE DE CONTROLE DE LA TUBERCULOSE ET DES MALADIES RESPIRATOIRES
LABORATOIRE DE MICROSCOPIE ET DE CULTURE
FICHE REPONSE
Numéro d'ordre :……..... Reçu le :……
Nom :…… … Prénom :……
Recherche de B.K dans :…… …… Examen demandé par :……
Résultats
Microscopie :……Culture :…… ……
Observations :…… ……
Médéa le :……

Références

1- RAPPORT DE LA FEDERATION MAGHREBINE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE Tuberculose ganglionnaire cervicale

2- World Health Organisation (WHO). Global Tuberculosis Control. WHO/ HTM / TB/ 2007. 362. Geneva: WHO, 2007.

3- Toujani S, et al.La primo-infection et la tuberculose pulmonaire.Rev Pneumol Clin 2015; 71:73-82.

4- Ifticene, M., Kaïdi, S., Khechiba, M.-M., Yala, D. and Boulahbal, F. (2015). Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Algeria: Results of spoligotyping. International Journal of Mycobacteriology 4, 290–295.

5- Fiske CT, Griffin MR et al.Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study BMC Infect Dis 2010; 10:16.

6- Zaatar R, Biet A, Smail A, StrunskiV, Page C : Tuberculose lymphonodale cervicale : prise en charge diagnostique et thérapeutique, EMC, Annales d'otolaryngologie e t chirurgie cervico-faciale 126- 2009- 250-255.

7- Moure C, Mbuyamba S, Bruniau A, Gbaguidi C, Testelin S, Boutemy M, et al. Tuberculose de la glande sousmandibulaire : un piège diagnostique. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2006; 107:115–8.

8- Ait-Khaled, N. and Enarson, D. A. (1999). Tuberculose : manuel pour les étudiants en médecine. Genève: Organisation mondiale de la Santé.

9- *J.C. Yombi, U.N. Olinga* Publié dans la revue de : Décembre 2015 Rubrique(s) : Médecine Interne Générale.

10- Mjid, M., Cherif, J., Ben Salah, N., Toujani, S., Ouahchi, Y., Zakhama, H., Louzir, B. Mehiri-Ben Rhouma, N. and Beji, M. (2015). Épidémiologie de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique 71, 67–72.

11- Santecool(2017).Tuberculose et antibiorésistance :des chercheurs lillois inventent un nouveau prototype de médicament. Santecool.

12- Hershkovitz, I., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., Besra, G. S., Lee, O. Y.-C., Gernaey, A. M., Galili, E., Eshed, V., Greenblatt, C. L., Lemma, E., et al. (2008). Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. PLoS ONE 3, e3426.

13- V., V., 1993. Diagnostique bactériologique de la tuberculose: Nouvelles prespectives. pp. 4:167-172

14- Understanding Mycobacterium bovis: Philip LoBue, MD Associate Director for Science Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, February 2, 2011.

15- La tuberculose pulmonaire une maladie d'actualité .jeulien Chassagnol.

16- Carole Deschaseaux Lebel. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose: étude des souches de Mycobacterium tuberculosis par la technique IS6110-RFLP. Sciences pharmaceutiques. 2005. hal- 01738927

17- Koch, 1882. Dic Etiology de tuberculoses'.

18- Thorel M.F, K., Varnerot A, Fleuv A, 1998. Isolation and pathogenic of Mycobacterium bovis in animals and humans. In, Vol. 29, pp. 207-218.

19- Bénet.jj, 2008. La tuberculose animale polycopie des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises. p. 74.

20- Gallagher j; Jenkins, P., 1998. Mycobacterial diseases in zoonose, biology clinical practice, and public health control.

21- JJ, B., 2001. Tuberculose bovine. École nationale Française "maladies contagieuses".

22- Guiard, 2008. Synthèse des antigènes présentés par la protéine CD1 analogique des sulfoglycolipides diacylés mycobactériens vers un nouveau vaccin contre la tuberculose In. Paul sabatier, p. 191.

23- Steven, L., Percival., David, W., Williams.,, 2014. "Microbiology of waterborne diseases", chapter nine: Mycobacterium, Elsevier Ltd, 177-196.

24- https://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/.

25- OMS. Global tuberculosis control. http://www.who.int/tb/publication/globalreport 2011.

26- Boulahbal, f., & chaulet, p. (2004). La tuberculose en Afrique épidémiologie et mesures de lutte. *64-3*, pp. 224-228. Médecine tropicale .

27- Alihalassa, S. (2018). Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. Revue des Maladies Respiratoires 35, A234–A235.

28- Bulletin épidémiologique trimestriel de l'ORS.

29- Intruction n° 3 du 20 mars 2021 relative à la célébration de la journée mondiale de la tuberculose 24 mars 2021.

30- Direction de la santé de la population et de la reforme Hospitalier wilaya de médéa

31- Lacut.J.Y, Duppon.M et Paty. M.C : Tuberculoses extra-pulmonaires : Revue et possibilités de diminution des délais d'intervention thérapeutique Méd. Mal. Infect. 1995 ; 25 : p304-320

32- Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. Eur Respir J. 2020;56:2001398. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

33- Motta I., Centis R., D'Ambrosio L. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. Pulmonology. 2020;26:233–240. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

34- Grzybowski S. Tuberculosis. A look at the world situation. Chest. 1983Dec.;84(6):756–61.

35- World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2011. World Health Organization. Geneva.(WHO/HTM/TB/2011.16). http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf

36- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999 Aug.18;282(7):677–86.

37- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch. Intern. Med. 2003 May12;163(9):1009–21.

38- Lanckriet C, Lévy-Bruhl D, Bingono E, Siopathis RM, Guérin N. Efficacy of BCG vaccination of the newborn: evaluation by a follow-up study of contacts in Bangui. Int J Epidemiol. 1995 Oct.;24(5): 1042–9.

39- Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. Vaccine. Elsevier Ltd; 2011 Jul.12;29(31):4875–7.

40- Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. Arch Dis Child. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health; 1988;63(3): 277–81.

41- Padungchan S, Konjanart S, Kasiratta S, Daramas S, Dam ten HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. B World Health Organ. 1986;64(2):247–58.

42- Lietman T, Blower SM. Potential Impact of Tuberculosis Vaccines as Epidemic Control Agents. Clinical Infectious Diseases 2000;30(Suppl 3):S316–22.

43- Di Palma S. Tuberculosis and the BCG Vaccine: Not Quite Good Enough. Science Creative Quarterly. Issue 6, 2011.

44- Freidlin, P. J. (2013). A New Paradigm for Genus Mycobacterium Population Structure. Journal of Bacteriology & Parasitology 04,.

45- Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. 2017 Edition. ISBN 978-2-37585-019-0

46- La tuberculose viscérale chez l'enfant : epidémiologie, difficultés diagnostiques, apport de la chirurgie dans le diagnostic et le traitement (a propos de 5 cas) 2015.

47- Koch, A. and Mizrahi, V. (2018). *Mycobacterium tuberculosis*. Trends in Microbiology 26, 555–556.

48- Deschaseaux, c. (2005, 06 28). Epidemiologie moleculaire de la tuberculose : etude des souches de mycobacterium tuberculosispar la technique is6110-rflp. 09-11.pharmacie, universite henri pülncaloe - nancy 1.

49- Isolement et caractérisation de la mycomembrane des mycobactéries . Laura CHIARADIA . Mardi 30 Janvier 2018.

50- Manganelli ,R., Voskuil , M.L., Schoolink, G.k, and Smith ,I.(2001) . The mycobacterium tuberculosis ECF sigma factor sigma E : role in global gene expression and survival in macrophages . Mol Microbiol 41, 423-437.

51- BarKsdale ,L.,and kim , K.S.(1977). Mycobacteriul .Bacteriol Rev 41, 217-372.

52- Chatterjee, D. (1997) . the mycobacterial cell wall : strcture , biosynthesis and sites of drug action . Curr opin chem biol L, 579_588.

53- Neyrolles, O., and guilhot, C., (2011). Recent advances in deciphering the contribution of mycobacterium tuberculosis lipids to pathogenesis .Tuberculosis (Edinb) 91, 187-195.

54- HealthXchange (2016). Tuberculosis (TB): Types, Symptoms, and Risks

55- Cambier, C.J., Falkow, S., and Ramakrishnan, L. (2014a). Host evasion and exploitation schemes of Mycobacterium tuberculosis. Cell *159*, 1497-1509.

56- FLANDROIS., J. (1997). *Mycobacterium tuberculosis : Bactériologie médicale collection AZAY.* Presse universitaire de Lyon.

57- Palomino, J.C., S.C Leão, V. Ritacco , Barrera L, et al. Tuberculosis 2007 from basic science to patient care. Chapter 3: The basics of clinical bacteriology.

58- E MINOR L. et VERON M. (1989) Bactériologie médicale. 2ème Ed. Flammarion .paris. p 965-982.

59- Elwada, 2013. Fears grow as CDC reports " totally drug resistant" tuberculosis emerging. step N'rum medics, medical news.

60- Prescott, haarley, klein, willey, shewood et woolverton (2010) Microbiologie. 3 ème Ed. Boeck. p 951-954.

61- KHIDER, A. (s.d.). *mycobacteries de la tuberculose*. Récupéré sur univ.encyeducation.com/uploads/1/3/pneumo4an_bacteriomycobacteries_tbc.pdf.

62- Goodfellow, M., Kämpfer, P., Busse, H.-J., Trujillo, M. E., Suzuki, K., Ludwig, W. and Whitman, W. B. eds. (2012). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. New York, NY: Springer New York.

63- TRUFFOT-PERNOT C., VEZIRIS N.

64- KUBICA, G., GROSS, W., & HAWKINS, J. (1975). *Laboratory. Services for Mycobacterial diseases.*

65- Kasarov LB, Moat AG. Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of Mycobacterium tuberculosis. J Bacteriol 1972; 110: 600-3.)

66- Sendide K, Deghmane AE, Reyrat JM, Talal A, Hmama Z. Mycobacterium bovis BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface. Infect Immun 2004; 72: 4200-9.

67- M. Carbonnelle, M. Dailloux, L.lebrun, J. Maugen, C. Pernot. (2003) Bactériologistes du CHU du groupe Azay Mycobactéries. Cahier de formation de biologie n°29, « mycobactéries, mycobactérioses ». P : 16-61.

68- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S. V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C. E., et al. (1998). Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature 393, 537–544.

69- Streevastan S and al , Restricted structural gene polymorphism in the mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionary recent global dissemination Proc Natl Acad Sci USA.

70- TUBERCULOSE : guide pratique à l'usage des médecins, infermiers ,téchniciens de laboratoire edition 2014.

71- HealthXchange (2016). Tuberculosis (TB): Types, Symptoms, and Risks.

72- Avril, J-L. Dabernat, H., Denis, F. and Montiel, H. (1992) .Bactériologique clinique.

73- Merial, 2006. La tuberculose bovine.

74- Merck Sharp et Dohme Corp., Une filiale de Marck et Co., Inc., Kenilworth, NJ, Etats-Unis.

75- Merieux, R.,1986.Ecole nationale vétérinaire Français. In chaires des maladies contagieuse.

76- OMS : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/).

77- Farrar, J., Junghanss, T., Lalloo, D., Hotez, P. J., Kang, G. and White, N. J. (2014). Tuberculosis. In Manson's Tropical Diseases, pp. 468-505.e3. Elsevier.

78- https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/symptomes-diagnostic-evolution#:~:text=Une%20ponction%20ou%20une%20biopsie,%2C%20ponction%20lombaire.

79- 230 bd Raspail 75014 Paris – www.bioforma.net – bioforma@wanadoo.fr

80- E. Pilly, Infections bactériennes –chapitre 69 Tuberculose (1995).

81- F. Dennis, C. Perrone. (2004) Mycobactérie tuberculeuses et mycobactéries atypiques. Edition Elsevier, Collection MediBio. P : 22, 207,208.

82- Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp.69.

83- Bloom BR. Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control. ASM press; 1994. pp.459.83.

84- Nadia Ait-Khaled, Donald A. Enarson. Tuberculosis: A manual for Medical Students. World Health Organization. Geneva. 2003.http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_99.272.pdf.

85- WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROwww.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf

86- Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. Edition 2018.

87- https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=tuberculose_pm.

88- Ait-Khaled, N., Alarcôn, E., Armengol, R., Bissell, K., Boillot, F., Caminero, J. A., Chen-Yuan, C., Clevenbergh, P., Dlodlo, R., Enarson, D. A., et al. (2010). Prise en charge de la tuberculose: guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. 2 émé. Paris: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'union).

89- https://www.huffingtonpost.fr/demi-mason/on-croit-souvent-que-la-tuberculose-est-une-maladie-du-passe-mon-histoire-prouve-le-contraire_a_23556461/.

90- Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, Black W, Allen E, FitzGerald JM. Tuberculosis in young adults and the elderly. Chest. 1994;106(1):28–32.

91- Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. Radiology. 1999;210(2):307–22.

92- STELIANIDES, S., BELMATOUG, N., & FANTIN, B. (1997). Manifestations et diagnostiques de la tuberculose extra-pulmonaire. *(14)*, 5572-5587. Paris: Masson.

93- Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. J Infect Dev Ctries. 2012;6(1): 6-12.

94- 4. Arora VK, Chopra KK. Extra pulmonary tuberculosis. Indian J Tuberc. 2007;54(4):165-7.

95- Elloumi, M., Fakhfakh , S., & Frikha , M. (1999). Aspects diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire : à propos de 41 cas. *(10)*, 491-496. La Tunisie Medical.

96- Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2000;68(3):289–99.

97- https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-356/Lymphadenite-tuberculeuse-cervicale-et-reaction-paradoxale-diagnostic-et-traitement

98- Cisse , M., BHIGJEE, A., & PADAYACHEE, R. (2007). diagnostic of tuberculos miningitidis: clinical and laboratory parametres. *(11)*, 348-54.

99- KASE ADONISE , F. (2004). Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1981 à 2003. Bamako .

100- Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. Indian J Urol. 2008;24(3):401-5.

101- Figure 12 : https://fr.wikipedia.org/wiki/Tuberculose

102- Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. Indian J. Med. Res. 2004;120(4):305–15.

103- Mazza-Stalder, J., Nicod, L. and Janssens, J.-P. (2012). La tuberculose extrapulmonaire. Revue des Maladies Respiratoires 29, 566–578.

104- https://www.medisite.fr/maladies-tuberculose-pleurale-quest-ce-que-cest.1147432.42.html

105- https://www.info-radiologie.ch/epanchement-pleural-radiographie.php

106- Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2002;3(5):319–28.

107- La tuberculose cutanée toujours un problème de santé publique au Maroc. https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.377

108- Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2002;3(5):319–28.

109- Mazza-Stalder, J., Nicod, L. and Janssens, J.-P. (2012). La tuberculose extrapulmonaire. Revue des Maladies Respiratoires 29, 566–578.

110- Choroïdite multifocale et tuberculose oculaire multifocal choroiditis and ocular tuberculosis 1 : service d'ophtalmologie -chu habib bourguiba ,3029 sfax – tunisie 2 : faculté de médecine, université de sfax-tunisie …s. Gargouri 1,2,*, i. Abid zone 1,2, i. Kaibi 1,2, a. Ennouri 1,2, s. Kammoun 1,2, d. Sellami 1,2, j. Feki 1,2.

111- Foster S, Vitale AT, Tuberculosis, in Diagnosis and treatment of uveitis. 2002, WB Saunders Compagny, Philadelphia. 264 - 271.

112- Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. Curr Opin Ophthalmol, 2000.11:443-8.

113- Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. Surv Ophthalmol, 1993.38:229-56.

114- Gopal L, Srinivas KR, Biswas J, Madhavan HN, Agarwal AS. Tuberculous granuloma managed by full thickness eye wall resection. Am J Ophthalmol, 2003.135:93-94.

115- Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, Chen YY, Chirn SC, Wang JS. Ocular manifestations of tuberculosis. Ophthalmology, 2001.108:1580-5.

116- Figure15 : (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble).

117- Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. Surv Ophthalmol, 2004.49:78-89.

118- Meunier I, Soubrane G, Coscas G, La tuberculose, in Les vascularites rétiniennes. Rapport BSOF. 2000. 191-196.

119- Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. Rev Infect Dis. 1990;12(4):583-90.

120- Hiratsuka T, Arimura Y, Ihi T. A clinical study of miliary tuberculosis.Kansenshogaku Zasshi. 2004 ; 78: 929-34.

121- Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 832–36.

122- Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, et al. Miliary tuberculosis in children: a clinical review. Scand J Infect Dis 1998; 30: 359–62.

123- LA TUBERCULOSE EN 2011-2012 DANS LE SERVICE DE MÉDECINE DE L'ÉTABLISSEMENT PUBLIC DE SANTÉ NATIONAL DE FRESNES (EPSNF)…. Hakim BOUHERAOUA..2013

124- Carbonelle B., D.M., lebrum L., Mangein J., pernot C. et al, 2003b. mycobactéris et mycobacteriaes-chaier de formation de biologie médicale. pp. 14-70.

125- Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. Lancet Infect Dis. 2005 Mar.21;3(5):288–96.

126- Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006;6:570–81.

127- Toman's Tuberculosis: Case Detection Treatment, and Monitoring: Questions and Answers. 2nd ed. Frieden TR, editor. World Health Organization, Geneva; 2004.

128- Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007May;11(5):485–95.

129- Ramsay A, Yassin MA, Cambanis A, Hirao S, Almotawa A, Gammo M, et al. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimise Smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries. J Trop Med. 2009;2009:1–6.

130- Laboratory services in tuberculosis control Part II: microscopy. World Health Organization, Geneva. 1998 (WHO/TB/98.258).

131- Carbonelle B., D.M., lebrum L., Mangein J., pernot C. et al, 2003b. mycobactéris et mycobacteriaes-chaier de formation de biologie médicale. pp. 14-70.

132- https://microbiologiemedicale.fr/coloration-mycobacteries-ziehl-auramine/

133- https://microbiologie-clinique.com/colorationZN.html

134- Figure17 https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ffacscm.univ-annaba.dz%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F05%2FLes-mycobact%25C3%25A9ries-.pdf&psig=AOvVaw0kc03g342hKXZW3m-

3m7Fm&ust=1619556520204000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMijtf_WnPACFQAAAAAdAAAAABAX.

135- https://microbiologie-clinique.com/coloration-ziehl-neelsen.html

136- THorel, 2003a.Tuberculose. Principale maladie infectieuse et parasitaire du bétail.

137- Figure 18 : https://microbiologie-clinique.com/Examen-microscopique.html

138- Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. Eur Respir J. 2005 Mar.1;25(3):564–9.

139- Steven, L., Pereival, David, Williams, 2014. Microbiology of Waterborne disease. In, chapter nine: Mycobacterium.

140- Denis, F., Martin, C., 2007. "Bactériologie médicale : techniques usuels", Masson, 34, 467-488

141- Figure 19 : http://www.microbes-edu.org/glossaire/detail.cfm?cle=230

142- Steven, L., Pereival, David, Williams, 2014. Microbiology of Waterborne disease. In, chapter nine: Mycobacterium.

143- https://www.jle.com/fr/revues/met/edocs/donnees_recentes_sur_la_tuberculose_180597/article.phtml

144- Gravet, A., Souillard, N., Habermacher, J., Moser, A., Lohmann, C., Schmitt, F., Delarbre, J.M., 2011. " La culture et l'antibiogramme de mycobactéries sur automate Versa TREK", Elsevier Masson SAS, 59, 32-38.

145- Nolte, F.S., Metchock, B.,, 1995 "Mycobacterium. In: Manual of clinical microbiology, chapter 34, 6th ed", American Society for microbiology, Washington DC,400-437

146- http://spiralconnect.univlyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1676742&viewMode=visu&idChapter=1676742

147- Intradermal reaction to tuberculin (IDR) or tuberculin test]. Rev Mal Respir. 2003 Dec;20(6 Pt 2):S27-33.

148- Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis. 1993 Dec.;17(6):968–75.

149- R. Gie. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children: A guide for low-income countries. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2003 http://www.theunion.org/index.php/en/resources/scientific-publications/item/110-diagnosticatlas- of-intrathoracic-tuberculosis-in-children.

150- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-[gamma] release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. Elsevier Ltd; 2011 Dec.11; 12(1):45–55.

151- Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low–and middle income countries: policy statement. World Health Organization, Geneva. 2011.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502672_eng.pdf

152- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Annals of Internal Medicine; 1992. p. 215-20.

153- Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. High diagnostic yield of tuberculosis from screening urine samples from HIV-infected patients with advanced immunodeficiency using the Xpert MTB/RIF assay. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Jul 1;60(3):289-94.

154- Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/TB/2008.392).

155- Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. Eur Respir J. 2005 Mar.1;25(3):564–9.

156- Eisenach, K. D., Donald Cave, M., Bates, J. H. and Crawford, J. T. (1990). Polymerase Chain Reaction Amplification of a Repetitive DNA Sequence Specific for Mycobacterium tuberculosis. Journal of Infectious Diseases 161, 977–981.

157- http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/2018/octobre/30102018Guide-PNLT-2018.pdf

158- Mise en oeuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF. Guide technique et opérationnel. Considérations pratiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève (WHO/HTM/TB/2011.2).

159- Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : Système Xpert MTB/ RIF. Organisation mondiale de la Santé, Genève. (WHO/HTM/TB/2011.4).

160- Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet. Elsevier Ltd; 2011 Apr.30;377(9776):1495–505.

161- Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis. J Infect. Elsevier Ltd; 2012 Jun. 1;64(6):580–8.

162- Mironova S, Pimkina E, Kontsevaya I, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Skenders G, Kummik T, Drobniewski F. Performance of the GenoType® MTBDRPlus assay in routine settings: a multicenter study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul;31(7):1381-7. Epub 2011 Oct.25.

163- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care 2006.

164- L'apport de la tdm dans le diagnostic de la tuberculose thoracique chez l'adulte (a propos de 53 cas).2018. Mr. Nabil louridi

165- Gryminski J, Krakowka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. Chest. 1976.

166- Diagnostic et traitement de la tuberculose – Manuel pratique.

167- Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. (1999): Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. Eur Respir J; 14(4):978 – 992.

168- Mme. Aitouslimane Yasmine. Aspect épidémiologique et clinique de la tuberculose extre-pulmonaire.2017.

169- Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva, 2010. (WHO/HTM/TB/2010.13).

170- http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

171- Alain Sousa. BCG : le vaccin contre la tuberculose.

172- E. Bouvet. (2002). Traitement de la tuberculose et organisation des soins . Bulletin Epidémial Hebdomadaire, 10-11 : 53.

173- service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires du laboratoire de l'établissement publique de santé proximité (EPSP) de la commune de ZOUBAYRIA de la wilaya de Médéa.

174- La tuberculose dans région du guelma.juin2016

175- https://www.googleadservices.com/pagead/aclk?sa=L&ai=DChcSEwjd5fiR9MzwAhUKYBgKHXKzBfIYABAAGgJsZQ&ae=2&ohost=www.google.com&cid=CAESQOD2

Fe52Ata7PWahXBNzK0tNCK3bRb9gvPi0paOe_pLG9upP134fyAB6LSwM0F6fM_M2kv2NeFBOtulkUbyUnbw&sig=AOD64_2o5yvZe9p_bI5JQ4_7QfbFp7MmgQ&authuser=2&q&adurl&ved=2ahUKEwj5rPCR9MzwAhX_A2MBHYIfCWcQ0Qx6BAgLEAE

176- Partners In Health. PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Partners In Health, Boston MA 2003.

177- http://www.pih.org/publications/entry/pih-guide-to-the-medical-management-ofmultidrugresistant- tuberculosis

178- https://www.aps.dz/sante-science-technologie/87244-l-algerie-s-engage-a-eradiquer-definitivement-la-tuberculose-a-l-horizon-2030.

179- Tuberculose : le bilan de la DSP remis en cause a Oran**.**

180- Diboune et al

181- Fader et al., 2010

182- Pécarrère,Jl, Raharisolo, C., Dromigny, JA., Aurégan, G., Peghini, M., De Rotalier, P., Richard, J., Guyon, P., Ravelojaona, H., Rakotorisoa, A., 1995, A propose de 660 casde tuberculoses histologiques extrapulmonaire étudiés à l'institut pasteur de Madagascar. Arch instpasteur Madagascar, 62, 83-89

183- MINISTERE DE LA SANTE, 2011. Fr

184- ANTOINE et CHE, 2008

185- Delphine Antoine 2008

186- Paul Guthmannet al 2017

187- E. Bouvet, D. Abiteboul, F. Antoun, Z. Bessa, C. Billy, B. Dautzenberg, B. Decludt, J. Gaudelus, V. Jarlier, S. Lerasle, O. Siruguet, V. Vincent préventionet prise en chargede la tuberculose en France (2002-2003)

188- Broekmans J.F., Migliori G.B., Rieder H., Leese J., Ruutu P., Loddenkemper R., Raviglione M., European Framework for effective tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence of tuberculosis. Sous presse dans Eur Respir J.

189- 189- Ait Khaled et al. 1997

190- Ouedraogo, M., Ouedraogo, S.M., Zigani, A., Bambara, M., Some L., Dingtoumda, B., Auregan, G., et Tiendrebeogo, H, 1999, A propos de la tuberculose à Ouagadougou. Etude rétrospective à propos de 2202 cas. Med. Afr. Noire, 46, 398-401.

191- Houngbe, F., Kodjoh, N., Attlou, V., Djrolo, F., Yedoman, H., Bigot, A. 1995. Tuberculose pulmonaire bacillifère à contonou : à propos de 1256 cas observés

au centre national hospitalier de pneumophtisiologie de Cotonou. J TB et VIH, 5, 16-18.

192- Ralisata, L., Rabenjamina, F. R., Ralison, A. 2000. Les formes extra-thoraciques de la tuberculose en milieu hospitalier à Mahajanga (Madagascar). Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar, 66(1-2), 13-17.

193- Ajmi, T., Tarmiz, H., Bougmiza, I., Gataa, R., Knani, H., Mtiraoui, A. 2010. Profil épidémiologique de la tuberculose dans la région sanitaire de Sousse de 1995 à 2005. Revue Tunisienne d'infectiologie-Janvier, 4, 18-22

194- Te Beek, L.A., Van Der Werf, M.J., Richter, C., Borgdorff, M.W.2006. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. Emerging infectious diseases, 12(9), 1375

195- Y.Aydi, Tuberculose extra-pulmonaire, Rev Med et Mal Infect 2016 ;46 :80.

196- Denis-Delpierren N, Merriend D, Tuberculose multifocale : à propos de 49 cas. Patho Biology; 46: 375-9.

197- Boulahbal F. et Chaulet P. (2004) La tuberculose en Afrique épidémiologie et mesures de lutte. Med Trop, 64 :p224-228.

198- Procop, G.W. (2016) Laboratory diagnosis and susceptibility testing for *Micobacteruim tuberculeusis.* Microbiol spectrum, 4 (6), TNMI 7-0022.

199- Futura santé. https://www.futurasciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585/.

200- SAS article.publié par elsevier Masson.2020.

201- Impact de la COVID-19 sur l'épidémie de tuberculose : Une perspective communautaire.2020

202- Co-infection tuberculose et COVID-19 : à propos de 3 cas rares.

203- Des soldats bactériens contre la tuberculose.

204- Husain A.A., Monaghan T.M., Kashyap R.S. Impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis care in India. Clin Microbiol Infect. 2020 DOI : 10.1016/j.cmi.2020.08.014. [S1198-743X(20)30496-1, Epub ahead of print. PMID: 3282288] [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

205- Stop T.B., Partnership . 2020. The potential impact of the covid-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis.http://www.stoptb.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20May%202020_FINAL.pdf [Consulté le 04 septembre 2020] [Google Scholar]

206- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv. 2020 [Preprint disponible sur : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20079582v1.full.pdf (consulté le 04 septembre 2020)] [Google Scholar]

207- Hogan A.B., Jewell B.L., Sherrard-Smith E. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8:e1132–e1141. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

208- McQuaid C.F., McCreesh N., Read J.M. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. Eur Respir J. 2020;56:2001718. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

209- Chen H., Zhang K. Insight into impact of COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. Eur Respir J 2020. 2020;56:2002710. [Google Scholar]

210- Okabayashi T, Kariwa H, Yokota S, Iki S, Indoh T, Yokosawa N, Takashima I, Tsutsumi H, Fujii N. 2006. Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. J Med Virol.78(4):417-24.

211- Kaufmann SH, Dorhoi A. 2013. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. Curr Opin Immunol.25(4):441-9.

212- https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis

213- Redford PS, Mayer-Barber KD, McNab FW, Stavropoulos E, Wack A, Sher A, O'Garra A. 2014. Influenza A virus impairs control of Mycobacterium tuberculosis coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway. J Infect Dis.209(2):270-4.

214- de Paus RA, van Crevel R, van Beek R, Sahiratmadja E, Alisjahbana B, Marzuki S, Rimmelzwaan GF, van Dissel JT, Ottenhoff TH, van de Vosse E. 2013. The influence of influenza virus infections on the development of tuberculosis. Tuberculosis (Edinb).93(3):338-42.

215- Low JG, Lee CC, Leo YS. 2004. Severe acute respiratory syndrome and pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis.38(12):e123-5.

216- Oei W, Nishiura H. 2012. The relationship between tuberculosis and influenza death during the influenza (H1N1) pandemic from 1918-19. Comput Math Methods Med.2012:124861.

217- Mamelund SE, Dimka J. 2019. Tuberculosis as a Risk Factor for 1918 Influenza Pandemic Outcomes. Trop Med Infect Dis.4(2).

218- Walaza S, Tempia S, Dawood H, Variava E, Moyes J, Cohen AL, Wolter N, Groome M, von Mollendorf C, Kahn K, Pretorius M, Venter M, Madhi SA, Cohen C. 2015. Influenza virus infection is associated with increased risk of death amongst patients hospitalized with confirmed pulmonary tuberculosis in South Africa, 2010-2011. BMC Infect Dis.15:26.

219- 195- Pandemic influenza A (H1N1) 2009: considerations for tuberculosis care services: 12 November, 2009, Paul Nunn (Coordinator) and Dennis Falzon (Medical Officer), Stop TB Department, World Health Organisation, Geneva.

220- Park Y, Chin BS, Han SH, Yun Y, Kim YJ, Choi JY, Kim CO, Song YG, Kim JM. 2014. Pandemic Influenza (H1N1) and Mycobacterium tuberculosis Co-infection. Tuberc Respir Dis (Seoul).76(2):84-7.

221- Volkert M, Pierce C, Horsfall FL, Dubos RJ. 1947. THE ENHANCING EFFECT OF CONCURRENT INFECTION WITH PNEUMOTROPIC VIRUSES ON PULMONARY TUBERCULOSIS IN MICE. J Exp Med.86(3):203-14.

222- Co DO, Hogan LH, Karman J, Heninger E, Vang S, Wells K, Kawaoka Y, Sandor M. 2006. Interactions between T cells responding to concurrent mycobacterial and influenza infections. J Immunol.177(12):8456-65.

223- Redford PS, Mayer-Barber KD, McNab FW, Stavropoulos E, Wack A, Sher A, O'Garra A. 2014. Influenza A virus impairs control of Mycobacterium tuberculosis coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway. J Infect Dis.209(2):270-4.

224- Beamer G, Major S, Das B, Campos-Neto A. 2014. Bone marrow mesenchymal stem cells provide an antibiotic-protective niche for persistent viable Mycobacterium tuberculosis that survive antibiotic treatment. Am J Pathol.184(12):3170-5.

225- Das B, Kashino SS, Pulu I, Kalita D, Swami V, Yeger H, Felsher DW, Campos-Neto A. 2013. CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant Mycobacterium tuberculosis. Sci Transl Med.5(170):170ra13.

226- Garhyan J, Bhuyan S, Pulu I, Kalita D, Das B, Bhatnagar R. 2015. Preclinical and Clinical Evidence of Mycobacterium tuberculosis Persistence in the

Hypoxic Niche of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells after Therapy. Am J Pathol.185(7):1924-34.

227- Jones E, McGonagle D. 2008. Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo. Rheumatology (Oxford).47(2):126-31.

228- De Albuquerque N, Baig E, Ma X, Zhang J, He W, Rowe A, Habal M, Liu M, Shalev I, Downey GP, Gorczynski R, Butany J, Leibowitz J, Weiss SR, McGilvray ID, Phillips MJ, Fish EN, Levy GA. 2006. Murine hepatitis virus strain 1 produces a clinically relevant model of severe acute respiratory syndrome in A/J mice. J Virol.80(21):10382-94.

229- https://www.researchgate.net/publication/348806404