



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Tissemsilt



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme
de Master académique en

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Microbiologie Appliqué**

Présentée par : **CHAKER Abderrahmane**

Thème

Étude rétrospective de la tuberculose pulmonaire dans la région de Tissemsilt

Soutenu le, 26 Juin 2022

Devant le Jury :

LAABAS. S	Président	M.C.B	Univ-Tissemsilt
MOHAMED CHERIF. A	Encadreur	M.C.B	Univ-Tissemsilt
BOUHENNI. H	Examinatrice	D.R	Univ-Tissemsilt

Année universitaire : 2021-2022

Remerciement

Avant tous nous remercions Allah qui nous a donné le courage, la volonté et nous a éclairé le chemin de savoir pour terminer ce travail.

Je remercie avec un profond respect mon encadreur M^r MOHAMED CHERIF. A pour ses conseils et ses orientations.

Je remercie M^r ZEMOUR. A à leur aide pour achever ce modeste travail.

Mes sincères remerciements à Dr HARACHIF. M et à toutes les techniciennes des laboratoires du SCTMR de la wilaya Tissemsilt.

Enfin, je tiens à remercier toute personne m'a encouragé de près ou du loin pour réaliser ce travail.

Dédicaces

- *Au nom de Dieu, qui m'a éclairé les chemins du savoir et de la sagesse,*

Je dédie ce modeste travail :

- *A celle qui m'a aidé de tout son cœur, qui m'a soutenu de toutes ses forces, ma très chère mère.*
- *A celui qui a su me donner le soutien moral, la tendresse, le courage et la volonté, mon très cher père.*
- *A mes très chers frères et sœurs surtout Hocine pour leur soutien.*
- *A ma chère petite famille.*

Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ARN** : Acide ribonucléique
- ARNr** : Acide ribonucléique ribosomal
- BAAR** : Bacilles Acido-Alcool Résistants
- BCG** : Bacilles de Calmette et Guérin
- BK** : Bacille de Koch
- DOTS** : Directly Observed Treatment, Short-course
- DSP** : Direction de la santé et de la population
- EMB** : Ethambutol
- EPSP** : Etablissements Public de Sante de Proximité
- ETH** : Ethionamide
- F** : Féminin
- IDR** : Intra-dermo-Réaction
- INH** : Isoniazide
- ITBL** : Traitement contre l'infection tuberculeuse latente
- ITL** : Infection tuberculeuse latente
- Ma** : Masculin
- M** : *Mycobacterium*
- MAMT** : Mycobactéries autres que *Mycobacterium tuberculosis*
- MDR** : Multi-drug resistant
- MGIT** : Mycobacteria growth indicator tube
- MTBC** : Complexe *Mycobacterium tuberculosis*
- Nbr** : Nombre
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- P.E.V** : Programme Elargi de Vaccination
- PCR** : Polymerase Chain Reaction
- PIT** : Primo-infection tuberculeuse
- PNLT** : Programme national de lutte contre la tuberculose
- DPP** : Dérivé protéinique purifié
- TEP** : Tuberculose extra pulmonaire

PZA : Pyrazinamide

RIF : Rifampicine

SCTMR : Service de Contrôle de la Tuberculose et Maladies Respiratoires

SM : Streptomycine

TB : Tuberculose

TCT : Test cutané tuberculinique

TP : Tuberculose pulmonaire

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

WHO : World Health Organisation

XDR : Extreme drug resistant

Liste des tableaux

Tableau 01: Interprétation du test à la tuberculinique (**Gopi, 2007**).....18

Tableau 02 : Répartition des cas positifs dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge durant les quatre ans.....34

Tableau 03 : Répartition des cas positifs dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge et le sexe durant les quatre ans.....35

Liste des figures

Figure 01 : Evolution du taux de la tuberculose en Algérie (Alihalassa, 2018).....	5
Figure 02 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l'émission de gouttelettes de Flügge par un malade tuberculeux bacillifère (UMVF., 2013).....	6
Figure 03 : Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination (Mazza et al., 2012).....	8
Figure 04 : Mycobactéries du complexe <i>M. tuberculosis</i> en microscopie électronique à balayage (Millet, 2011).....	11
Figure 05 : Classification des mycobactéries (Millet, 2011)	14
Figure 06 : Radiographie d'un tuberculeux pulmonaire (Source : http://www.asnom.org/fr/428_tuberculose.html).....	17
Figure 07 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique a la face antérieure de l'avant-bras (Gopi, 2007).....	17
Figure 08 : Lecture du test IDR (Gopi, 2007).....	18
Figure 09 : Frottis montrant des BAAR par coloration à l'Auramine (A) et au Ziehl-Nelsen (B) (Saltini, 2006).....	20
Figure 10 : Situation géographique et localisation des SCTMR de la zone d'étude.....	28
Figure 11 : Répartition du nombre d'échantillons examinés au niveau des laboratoires des SCTMR de la wilaya de Tissemsilt par mois durant les quatre ans.....	29
Figure 12 : La prévalence de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive dans la wilaya de Tissemsilt durant les quatre ans.....	31
Figure 13 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Tissemsilt selon le sexe, par mois durant les quatre ans.....	32
Figure 14 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire selon le sexe dans la wilaya de Tissemsilt pendant les quatre ans.....	33
Figure 15 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge durant les quatre ans.....	34
Figure 16 : Représentation des cas positifs de la TP dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge et le sexe durant les quatre ans.....	36

Sommaire

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Résumés.....	III
Liste des abréviations.....	VI
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures.....	VIII
Introduction.....	1

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la tuberculose humaine

I.1. Qu'est ce que la tuberculose ?.....	3
I.2. Histoire de la tuberculose.....	3
I.3. Epidémiologie.....	4
I.3.1. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde.....	4
I.3.2. Epidémiologie de la tuberculose en Algérie.....	4
I.4. La transmission de la tuberculose.....	6
I.4.1. La transmission direct.....	6
I.4.2. La transmission indirecte.....	7

I.4.3. Les facteurs augmentant les risques de transmission.....	7
I.4.3.1. Les facteurs augmentant le risque de l'infection chez un sujet non infecté.....	7
I.4.3.2. Les facteurs augmentant le passage de l'infection à la maladie.....	7
I.5. Manifestations cliniques de la tuberculose.....	7
I.5.1. Tuberculose pulmonaire (TP)	8
I.5.1.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)	8
I.5.1.2. post-primaire ou secondaire.....	8
I.5.2. Tuberculose extra-pulmonaire (TEP).....	9
I.5.2.1. La tuberculose osteo-articulaire.....	9
I.5.2.2. La tuberculose digestive.....	9
I.5.2.3. La péricardite tuberculeuse.....	10
I.5.2.4. La méningite tuberculeuse.....	10
I.5.2.5. Tuberculose urogénitale.....	10
I.5.2.6. Tuberculoses ganglionnaire.....	10

Chapitre II : Le genre *Mycobacterium* agent étiologique

II.1. Caractéristiques bactériennes.....	11
II.2. Classification.....	12
II.2.1. Mycobactéries atypiques.....	12
II.2.2. Mycobactéries des lèpres humaine et animale.....	12
II.2.3. Le Complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTBC)	12
II.3. Les critères du <i>Mycobacterium</i>	14

II.3.1. L'acido-alcool-résistance.....	14
II.3.2. La composition en acides mycoliques.....	14
II.3.3. Le contenu de l'ADN en Guanine et Cytosine.....	15
II.4. Habitat.....	15

Chapitre III : Diagnostique et Traitement de la Tuberculose

III.1. Diagnostic de la tuberculose.....	16
III.1.1. Diagnostique clinique.....	16
III.1.2. La radiographie pulmonaire.....	16
III.1.3. Le test intradermo-réaction à la tuberculine (IDR)	17
III.1.3.1. Interprétation du test tuberculinique.....	18
III.1.3.2. Autres tests immunologiques.....	19
III.1.4. Diagnostique bactériologique.....	19
III.1.4.1.Examen microscopique.....	19
III.1.4.2. La culture avec identification suivie d'un antibiogramme.....	20
III.1.5. Les tests de la biologie moléculaires.....	20
III.2. Traitement.....	21
III.2.1. Principes du traitement.....	21
III.2.2. Traitement standard.....	21
III.2.3. Médicaments antituberculeux.....	22
III.2.3.1. Isoniazide INH.....	22
III.2.3.2. Rifampicine RIF.....	22
III.2.3.3. Ethambutol EMB.....	22
III.2.3.4. Pyrazinamide PZA.....	22
III.2.3.5. Streptomycine SM.....	22

III.2.3.6. La kanamycine, l'amikacine et la capréomycine.....	23
III.2.4. Traitement de la tuberculose multirésistante	23
III.3. prophylaxie.....	23
III.3.1. Sanitaire.....	24
III.3.2. Médical	25

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

I. Objectif.....	27
II. Matériels et méthodes.....	27
II.1. Présentation de la région d'étude.....	27
II.2. Enquête épidémiologique.....	28

Résultats et Discussions

III.1. Étude rétrospective.....	29
III.1.1. La prévalence de la tuberculose pulmonaire.....	30
III.1.2. Les paramètres épidémiologiques de la population étudiée.....	32
III.1.2.1. Répartition des cas positifs selon le sexe.....	32
III.1.2.2. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge.....	33
III.1.2.3. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe.....	35
Conclusion.....	37

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Introduction

La tuberculose soit une maladie connue depuis longtemps, elle reste un problème de santé publique d'actualité dans le monde (**Lanoix et al., 2011**). En effet, il s'agit de la maladie infectieuse la plus répandue chez l'espèce humaine. Elle attaque majoritairement les poumons, mais elle peut être localisée sur d'autres organes.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 2 milliards d'êtres humains infectés par un agent pathogène *Mycobacterium tuberculosis* complexe qui est le responsable de la tuberculose, il inclut espèce *Mycobacterium tuberculosis* (principalement), *M. bovis* et *M. africanum*.

Plus de 95% de la mortalité et de la morbidité s'observent dans les pays en développement, particulièrement en Asie et en Afrique: l'Inde, la Chine, l'Afrique du Sud, Nigéria, et l'Indonésie comptant à eux seuls près de la moitié des cas de tuberculose estimés en 2009, soit 4,7 millions (49,8% des cas) (**WHO, 2010**). Chaque année, 7 à 9 millions d'entre eux font une tuberculose maladie ; tandis que près de 3 millions en meurent plus que le paludisme, le choléra, la diphtérie...et tant d'autres maladies infectieuses réunies (**Poulet, 1994; Dolin et al., 1994**).

En Afrique, les chiffres sont les plus alarmants, notamment avec un taux de tuberculose qui est en augmentation avec en moyenne 1500 morts par jour, les premières victimes étant des enfants. Cette nette augmentation est causée en majorité par la co-infection au VIH qui amplifie l'épidémie ce qui limite l'éradication de la tuberculose en Afrique (**WHO, 2009**).

L'Algérie a été également classée 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 (**Ifticene et al, 2015**), malgré les efforts de prévention ainsi que la gratuité des traitements, la tuberculose était et reste à nos jours un problème de santé publique en Algérie. Des différentes actions ont été entreprises notamment le diagnostic de la tuberculose et la disponibilité des médicaments. Le programme national de lutte contre ce fléau requiert un

ensemble des objectifs afin de réduire la transmission de la tuberculose dans la population algérienne et de diminuer la morbidité et la mortalité liée à cette maladie.

La situation qu'elle prend la tuberculose au niveau national et international, nous a motivées de réaliser une étude épidémiologique rétrospective dans la région de Tissemsilt pendant la période (2018-2021) dont l'objectif est d'estimer la prévalence réelle de la tuberculose pulmonaire dans notre wilaya, étudier son évolution pendant la période d'étude et identifier les facteurs de risque.

Partie

Bibliographique

Chapitre I

Généralité

sur

La tuberculose Humaine

I.1. Qu'est ce que la tuberculose ?

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse, due principalement par inhalation à un nombre limité de variantes d'une espèce de Mycobactéries regroupés sous l'appellation de « Complexe *Mycobacterium tuberculosis* » (MTBC) dont la plus importante est *Mycobacterium tuberculosis* connue aussi sous l'appellation de BK pour « Bacille de Koch » (Aranaz A et al., 1999).

Se référant à l'aspect des lésions anatomiques, comparables du fait de leur aspect arrondi et ferme, à des « tubercules » de pomme de terre (CNMR, France, 2000).

La tuberculose est une maladie mortelle mais curable qui constitue jusqu'à nos jours l'une des maladies les plus meurtrières dans le monde et particulièrement dans les pays en voie de développement (WHO, 2015). L'homme demeure actuellement le principal réservoir naturel de *M. tuberculosis* (Van Soolingen et al., 1997), mais la maladie touche également de nombreuses espèces animales. Les poumons sont à la fois la porte d'entrée des bacilles tuberculeux et l'organe de prédilection pour le développement de la maladie.

I.2. Histoire de la tuberculose

Est une maladie qui a été reconnue depuis la haute antiquité (Cosivi et al., 1995). Elle a été décrite par Hippocrate sous le nom de « phtisie » et ses lésions ont été diagnostiquées sur des momies égyptiennes (Merchant et Barner 1981; Zink et al., 2003).

Trois formes principales de maux ont été désignées par les historiens comme étant de la TB : le « mal de Pott » défini par des séquelles caractéristiques au niveau des vertèbres (Crubézy et al., 1998), les scrofules correspondant à des ganglions infectés au niveau du cou avec écoulement de pus et la TB pulmonaire dont des épidémies à grande échelle ont été identifiées au 17^{ème} siècle. La maladie portait au 17^{ème} et 18^{ème} siècle les noms de « phtisie pulmonaire » ou de « consommation » qui signifient respectivement amaigrissement excessif et décharnement (Aronowitz, 2004).

En 1865, le médecin Jean-Antoine Villemin prouve par la méthode expérimentale la transmission de la tuberculose et affirme en conséquence que cette maladie, de nature jusqu'alors inconnue, est due à un microbe invisible avec les moyens techniques de l'époque (Major, 1945).

Plus tard, en 1882, le microbiologiste allemand Heinrich Hermann Robert Koch a mis en évidence le lien existant entre la TB humaine et l'agent pathogène *M. tuberculosis* aussi dénommé Bacille de Koch (Major, 1945).

Les progrès dans la lutte contre la tuberculose continuèrent avec la mise en place, par Albert Calmette et Camille Guérin, du vaccin BCG (pour Bacille Calmette et Guérin) datent de 1921 (Sara, 2020).

Et avec l'apparition des antibiotiques à partir des années 1940, la mise en place de la première antibiothérapie spécifiquement dirigée contre *M. tuberculosis* permit une forte diminution de l'incidence de la maladie dans les pays industrialisés pendant la seconde moitié du 20ème siècle permettant ainsi d'atteindre 50 cas pour 100 000 habitants. L'épidémie de tuberculose qui sévissait depuis plusieurs siècles semblait alors sous contrôle.

I.3. Epidémiologie

L'étude épidémiologique de la tuberculose permet de mesurer l'ampleur et l'évolution dans le temps du problème posé par la tuberculose (Sara, 2020). Elle contribue à décider des meilleures mesures collectives à mettre en place dans les pays selon les différents contextes épidémiologiques et à évaluer les résultats de leur mise en œuvre. Différents indices plus ou moins faciles à obtenir sont utilisés.

I.3.1. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde

Sur les 10 millions de nouveaux cas enregistrés en 2019, 44% proviennent des régions de l'Asie du Sud-Est, de l'Afrique 25% et du Pacifique occidental 18%, avec des pourcentages plus faibles observés dans les régions de la méditerranée orientale 8,2%, des Amériques 2,9% et de l'Europe 2,5%.

Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde 26%, l'Indonésie 8,5%, la Chine 8,4%, les Philippines 6%, le Pakistan 5,7%, le Nigéria 4,4%, le Bangladesh 3,6%, et l'Afrique du Sud 3,6% (OMS, 2020).

I.3.2. Epidémiologie de la tuberculose en Algérie

Au cours de la période 1962-2010, l'Algérie, jadis pays à haute prévalence de tuberculose, a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence. L'on dénombre environ chaque année 20 000 cas de tuberculose toutes formes confondues où l'incidence annuelle de cette tuberculose se situe entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants.

Parmi les nouveaux cas de tuberculose toutes formes confondues, on observe une légère prédominance des cas de tuberculose pulmonaire. Pour les années récentes, 83% des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire sont à microscopie positive, tandis que plus de 15%

sont à microscopie négative ou non faite ; la proportion des cas de tuberculose pulmonaire à culture positive seulement est très faible en raison du développement insuffisant du réseau des laboratoires de culture (**Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, 2011**).

En Algérie, plusieurs périodes de l'évolution de situation épidémiologique de la tuberculose ont été identifiées (**figure 01**) et qui correspondent à des changements socioéconomiques ou à la prise en charge de la maladie (**Alihalassa, 2018**).

Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose tournait autour de 300 cas pour 100 000 habitants. Au lendemain de l'indépendance et jusqu'à la fin des années quatre-vingts, il y a eu une réduction considérable du risque annuel de l'infection, de la morbidité liée à la maladie et la régression spectaculaire de la tuberculose de l'enfant.

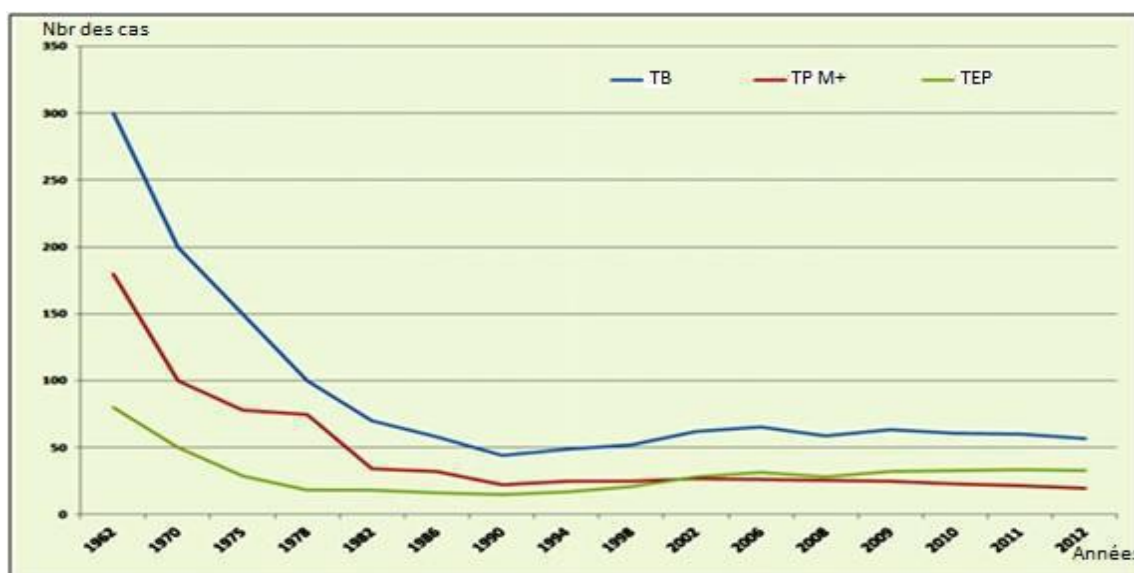


Figure 01 : Evolution du taux de la tuberculose en Algérie (**Alihalassa, 2018**).

À partir de 1990, la courbe de l'évolution de la tuberculose connaît une stagnation puis une élévation de l'incidence de la tuberculose à cause de nombreux problèmes.

À partir de l'année 2000, la relance des activités du programme antituberculeux a permis de constater une régression de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016. Durant cette période, l'incidence de la tuberculose extra pulmonaire (TEP) déclarée augmente rapidement dépassant de loin celle de la source de la maladie (TP) ces dernières années. En 2018, le nombre de cas de tuberculose enregistrés est de 23078 cas répartis en :

7053 cas de tuberculose pulmonaire (30.6%) dont 5750 cas sont des cas de tuberculose contagieuse avec une incidence de 13.8 cas pour 100.000 habitants et 16025 cas de tuberculose Extra-Pulmonaire (69.4%) avec une incidence de 38.4 cas pour 100.000 habitants dont les trois quarts des cas sont répartis seulement entre deux localisations : ganglionnaire et pleurale (Alihalassa, 2018).

I.4. La transmission de la tuberculose

I.4.1. La transmission direct

La tuberculose est une maladie contagieuse dont la transmission est interhumaine et se fait par voie aérienne. Les poumons sont à la fois la porte d'entrée des bacilles tuberculeux et l'organe de prédilection pour le développement de la maladie (Millet, 2011). La contamination se fait par inhalation de gouttelettes infectantes, ou gouttelettes de Flügge, de taille inférieure à 5 μ l, émises sous forme d'aérosol par un patient contaminé lorsque celui-ci tousse, parle, crache ou éternue (Figure 2).

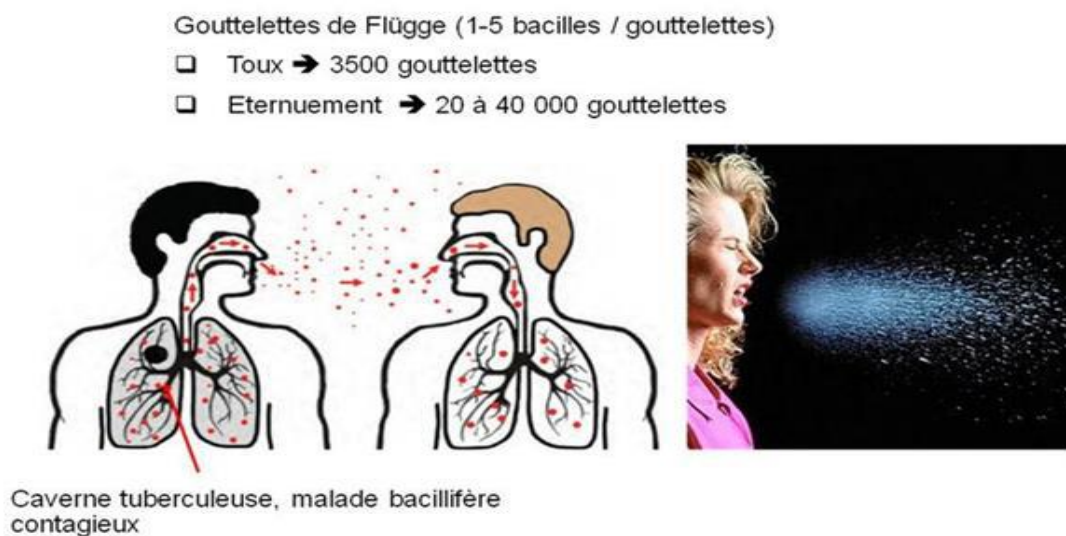


Figure 2 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux lors de l'émission de gouttelettes de Flügge par un malade tuberculeux bacillifère (UMVF, 2013).

Si les quelques bacilles contenus dans ces gouttelettes parviennent au niveau des alvéoles pulmonaires, ils peuvent alors se multiplier et être à l'origine d'une primo-infection tuberculeuse (PIT) (Millet, 2011).

I.4.2. La transmission indirecte

Par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments et eaux contaminés ou de produits d'origine animale virulents comme le lait (**Acha et Szyfres, 1982**).

I.4.3. Les facteurs augmentant les risques de transmission

I.4.3.1. Les facteurs augmentant le risque de l'infection chez un sujet non infecté

Les environnements surpeuplés, tels que les prisons et les foyers sociaux, et ceux dont l'air est pollué facilitent grandement la transmission de la maladie. En plus, dans les pays en développement, la difficulté d'accès à des services médicaux de qualité complique le contrôle de la maladie (**Leblanc, 2012**).

I.4.3.2. Les facteurs augmentant le passage de l'infection à la maladie

Sont tous les facteurs susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme : la malnutrition, l'alcoolisme, le tabagisme, et les 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 (**Leblanc, 2012 ; Ait-khaled et Enarson, 1999**).

I.5. Manifestations cliniques de la tuberculose

L'infection tuberculeuse résulte de la première pénétration du bacille tuberculeux dans un organisme indemne de tout contact antérieur. Le seul signe de l'infection tuberculeuse est la réaction tuberculique ou la sensibilisation des lymphocytes.

La forme pulmonaire est la plus fréquente et représente 85% des localisations tuberculeuses, c'est pratiquement la seule localisation qui représente la source habituelle de transmission de la tuberculose (**Coulon et Piette, 2001**) (**figure 03**). À partir de la localisation pulmonaire initiale, le bacille tuberculeux se multiplie et gagne d'autres parties du corps via le système sanguin, le système lymphatique, les voies aériennes, ou par propagation directe à d'autres organes dit formes extrapulmonaires (**Aït-Khaled et al., 2010**).

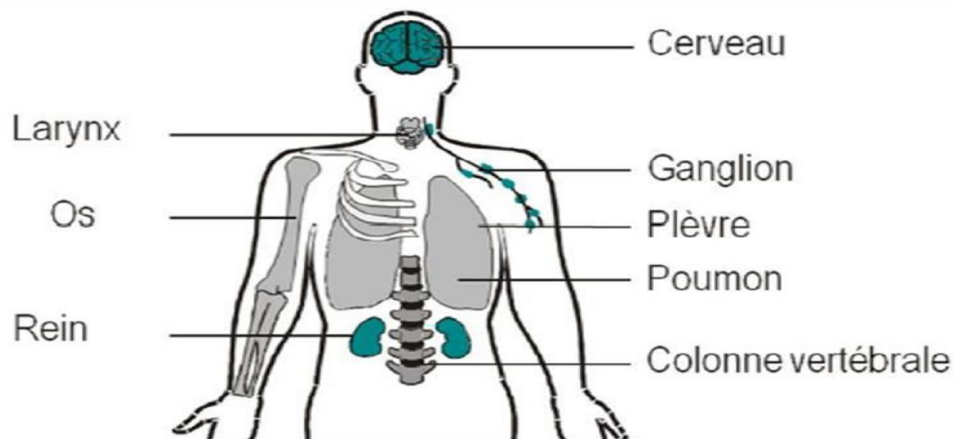


Figure 03 : Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination (Mazza et al., 2012).

I.5.1. Tuberculose pulmonaire (TP)

Est subdivisée en forme primaire (ou primo-infection tuberculeuse pulmonaire) et en forme post primaire ou secondaire.

I.5.1.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

La primo-infection tuberculeuse est souvent asymptomatique. Elle peut aussi conduire à une discrète altération de l'état général avec fièvre modérée et asthénie. Une pleurésie séro-fibrineuse, un érythème noueux ou une kérato-conjonctivite phlycténulaire sont plus rarement observés. Le diagnostic de la tuberculose latente, persistance de *M. tuberculosis* complexe après la primo-infection, repose sur l'élimination du diagnostic de tuberculose active par un interrogatoire précis, un examen clinique rigoureux et une radiographie du thorax. Si le premier contact avec l'agent infectieux se fait sur un terrain débilité (immunodépression liée à l'infection par le VIH par exemple), ou chez un sujet âgé, l'évolution peut se faire d'emblée vers une pneumonie avec lésion excavée et dissémination par voie bronchogène la dissémination par voie sanguine et lymphatique est aussi possible. Elle conduit à la miliaire tuberculeuse (Billy et Perronne, 2014).

I.5.1.2. post-primaire ou secondaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente de tuberculose maladie et l'apparition des symptômes de tuberculose pulmonaire est progressive. Les patients atteints présentent souvent des signes

généraux non spécifiques, tels qu'une asthénie, un amaigrissement, une dyspnée, une toux prolongée.

D'autres signes peuvent être plus évocateurs, tels qu'une fièvre vespérale, généralement modérée, associée de façon fréquente à des sueurs nocturnes. La toux peut être accompagnée d'hémoptysies, permettant alors un diagnostic plus rapide car inquiétant le patient, on peut aussi observer dans certains cas une expectoration muco-purulente, fortement évocatrice.

Il est parfois décrit des tableaux de douleurs thoraciques, lors des cas d'atteinte avec épanchement pleural ou pneumothorax. Les signes généraux non spécifiques peuvent conduire à un retard de diagnostic, préjudiciable pour le patient comme pour son entourage car le risque de contamination est élevé (**Olivia, 2017**).

I.5.2. Tuberculose extra-pulmonaire (TEP)

La tuberculose extra-pulmonaire (TEP) atteint des organes autres que le poumon, le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os et articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux et l'abdomen. En fait, la tuberculose peut toucher n'importe quel organe et se répandre dans le corps (**Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 2010**).

I.5.2.1. La tuberculose ostéo-articulaire

La tuberculose ostéo-articulaire touche préférentiellement la colonne vertébrale, les hanches et les genoux. Un abcès du psoas peut être révélateur d'une sacro-iléite (**Varaine et Rich, 2014**).

I.5.2.2. La tuberculose digestive

Les localisations peuvent être intestinales, hépatique et péritonéale. L'infection intestinale provient le plus souvent de bacilles ingérés et touche préférentiellement la région iléo-cæcale. La tuberculose péritonéale est souvent associée aux formes intestinales ou hépatiques. Les manifestations cliniques peuvent se résumer à une ascite, une sténose du grêle, des troubles du transit ou l'apparition d'une masse de la fosse iliaque (**Bouheraoua, 2013**).

I.5.2.3. La péricardite tuberculeuse

La tuberculose est responsable de 70 % des épanchements péricardiques de moyenne abondance. La localisation péricardique constitue 1 à 2 % des localisations extra-pulmonaires, elle est parfois hématogène (**Belmahi, 2000**).

I.5.2.4. La méningite tuberculeuse

Elle survient surtout chez les patients immunodéprimés, les enfants et les personnes âgées. Le début est plus progressif qu'une méningite bactérienne (**Gassama, 2004**).

I.5.2.5. Tuberculose urogénitale

Constituant 15 % des localisations extrapulmonaires, la tuberculose urogénitale peut intéresser n'importe quelle partie de l'appareil urogénital masculin ou féminin. Elle relève en général d'une contamination par voie hématogène. Les patients peuvent même être asymptomatiques.

La tuberculose rénale peut rester longtemps silencieuse et peut s'étendre éventuellement par voie canalaire à l'uretère et à la vessie, ainsi qu'à l'urètre. La tuberculose génitale est plus fréquente chez la femme, avec atteinte des trompes de Fallope et de l'endomètre. La salpingite tuberculeuse conduit souvent à la stérilité chez la femme.

La tuberculose génitale chez l'homme concerne le plus souvent l'épididyme, avec fistulisation éventuelle ; les autres localisations sont le testicule, la prostate et les vésicules séminales.

I.5.2.6. Tuberculoses ganglionnaire

Les ganglions cervicaux tuberculeux sont la manifestation la plus fréquente de la tuberculose extra-pulmonaire (d'autres localisations ganglionnaires sont possibles). L'examen clinique montre une adénomégalie ferme sur peau saine ou fluctuante, adhérent à la peau pouvant évoluer vers l'abcès froid (indolore) ou s'ouvrir à la peau (**Sidhom et Gamara, 2011**).

Chapitre II

Le genre Mycobacterium

Agent Étiologique

II.1. Caractéristiques bactériennes

Sur le plan morphologique, les mycobactéries sont des bacilles assez longs et fins, droit ou légèrement incurvés (**figure 04**). Elles ont 1 à 10 μm de long sur 0,2 à 0,6 μm de large, ils sont immobiles et ne forment pas de spores, des conidies, des hyphes aériens ni des capsules (**Goodfellow et Minnikin, 1984; Sommers et Good, 1985; Wilson et Miles, 1975; Wayne et Kubica, 1986**).



Figure 04 : Mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* en microscopie électronique à balayage (**Millet, 2011**).

Du point de vue physiologique, les mycobactéries sont aérobies ou microaérophiles. Leur température optimale de croissance varie selon les espèces et est comprise entre 30 et 45°C.

Les mycobactéries synthétisent la catalase et produisent des acides à partir des sucres par voie oxydative. Certaines synthétisent des pigments caroténoïdes non diffusibles conditionnées par l'exposition des cultures à la lumière visible (espèces dites photochromogènes) ou même à l'obscurité (espèces scotochromogènes) (**Ait-Khaled et Enarson, 1999**).

Les différentes mycobactéries donnent des colonies de types différentes sur milieu solide : colonies lisses ou rugueuses de grande taille ou de petites colonies. L'aspect est variable en fonction du milieu, mais reste invariant pour un milieu donné (**Wayne et Kubica, 1986**). Les cultures jeunes peuvent montrés des ramifications rudimentaires. Les cellules de *M. tuberculosis* ont tendance à se ranger en parallèle pour former des «cordes» ou «serpentes» ; cette propriété est associée à la présence d'un glycolipide toxique (**Noll et al., 1956**).

II.2. Classification

Sur le plan taxonomie des mycobactéries (**Figure 05**), sont appartenent à l'ordre des Actinomycétales et en particulier à la famille des *Mycobacteriaceae* qui ne comprend qu'un seul genre : le genre *Mycobacterium* (**Garrity et al., 2004**). Ce genre regroupe plus de 120 espèces différentes (**Shinnick et Good, 1994; Tortoli, 2006**), qui sont réparties en 3 groupes classés en fonction de leur pouvoir pathogène :

II.2.1. Mycobactéries atypiques

Les mycobactéries atypiques généralement non pathogènes pour l'homme (MAMT) « Mycobactéries autres que *Mycobacterium tuberculosis* », peuvent être sources d'infections chez les personnes immunodéprimées. Elles se différencient du MTBC par leur moindre virulence et par l'absence de transmission inter-humaine. Ce sont des mycobactéries omniprésentes dans l'environnement. On peut citer parmi ces mycobactéries atypiques : *M. avium-intracellulare*, *M. marinum* ou encore *M. abscessus* (**Bryant et al., 2013**).

II.2.2. Mycobactéries des lèpres humaine et animale

Les mycobactéries responsables de la lèpre de l'homme et du rat, *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium lepraemurium* sont des espèces non cultivables (**Deschaseaux, 2005**).

II.2.3. Le Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC)

La tuberculose chez l'homme est causée par les mycobactéries du Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), regroupe les espèces *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* et *Mycobacterium microti*.

> *Mycobacterium tuberculosis* est le principale responsable de la tuberculose humaine. Morphologiquement, c'est un fin bacille de 2 à 5 µm de long, légèrement incurvé, aux extrémités arrondies, non capsulé, non sporulé, immobile (**Le Minor et Veron 1990**). C'est une bactérie Gram positif mais difficilement colorable par cette méthode. La coloration de Ziehl-Neelsen révèle son acido-alcool-résistance. Physiologiquement, *M. tuberculosis* est une bactérie exigeante qui nécessite de nombreux facteurs de croissance pour son développement. C'est une bactérie aérobie stricte qui se localisera préférentiellement dans les

tissus bien oxygénés ce qui explique la prépondérance des tuberculoses pulmonaires. *M. tuberculosis* peut survivre au froid et à la dessiccation, ce qui explique que l'on puisse l'isoler de façon transitoire dans l'environnement. Cette bactérie est sensible aux agents physiques tels que les rayonnements ionisants, les rayons X, les UV dans certaines conditions, la lumière et la chaleur. Sa sensibilité aux agents chimiques varie : détruit par l'alcool à 70°, il résiste à de nombreux antiseptiques, aux bases et aux acides dilués (Deschaseaux, 2005).

> *Mycobacterium bovis* provoque chez les bovins des lésions tuberculeuses pulmonaires, des lésions des glandes mammaires. Il peut être pathogène pour tous les mammifères (chèvres, moutons, chiens, chats, ...) et également pour l'homme (Ayele et al., 2004; De La Rua-Domenech 2006; O'reilly et Daborn 1995) qui se contamine à partir du réservoir animal par inhalation de particules infectées, notamment par le lait non pasteurisé ou non bouilli (Ait-Khaled et Enarson 1999). Le Bacille de Calmette et Guérin (ou BCG) est d'ailleurs une souche de *M. bovis* modifiée par Calmette et Guérin pour obtenir une souche vaccinale.

> *Mycobacterium africanum* est responsable de tuberculoses humaines en Afrique. Les cas de tuberculose à *M. africanum* sont quasi-exclusivement répertoriés en Afrique de l'ouest où ils représenteraient plus de la moitié des cas (Bonard et al., 2000; De Jong et al., 2010; De Jong et al., 2009; Meyer et al., 2008), il est plus rare en Europe.

> *Mycobacterium canetti* est rarement responsable de tuberculose, ces cas ont été décrits en Afrique.

> *Mycobacterium microti* est une espèce très peu pathogène pour l'homme qui infecte les rongeurs et les bovins (Frota et al., 2004).

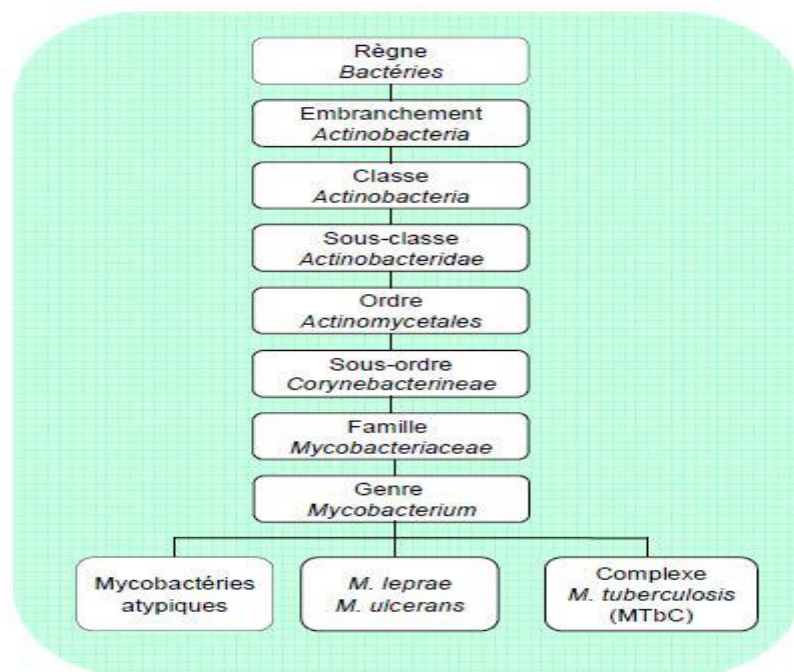


Figure 05 : Classification des mycobactéries (Millet, 2011).

II.3. Les critères du *Mycobacterium*

Le genre *Mycobacterium* est défini par 3 critères : (Vincent et Portaels, 1992).

II.3.1. L'acido-alcoolo-résistance

Les mycobactéries sont des bacilles Acido-alcoolo-résistants (BAAR). Cette propriété est également liée à la richesse de la paroi bactérienne en lipides et entraîne une imperméabilité aux colorants usuels, ainsi qu'une résistance à la décoloration par un traitement acide/alcool. C'est pourquoi, elles ne prennent que faiblement la coloration de Gram (Bien que faiblement colorées par la méthode de Gram, les mycobactéries sont considérées comme des bactéries Gram positives) (Bishop et Neumann, 1970; David *et al.*, 1989). En revanche, la paroi fixe de façon intense les colorants alcalins tels que la fuchsine basique. La coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'Auramine, basées sur cette propriété, sont utilisées pour la réalisation de l'examen microscopique.

II.3.2. La composition en acides mycoliques

Les mycobactéries ont une paroi qui présente une structure particulière. Cette paroi, riche en acides mycoliques (acides gras insaturés à longue chaîne carbonée (C60 à C90) qui sont le

support de l'acido-alcool-résistance et qui constituent un critère taxonomique de choix car leur structure varie selon les espèces bactériennes), leur permet de retenir les colorants malgré l'action combinée d'acide dilué et d'alcool. Elle leur confère aussi une grande résistance aux antiseptiques, à certains antibiotiques et aux macrophages.

II.3.3. Le contenu de l'ADN en Guanine et Cytosine

Les bactéries du genre *Mycobacterium* ont un ADN dont le contenu en Guanine et Cytosine (GC%) est compris entre 61 et 71% (à l'exception de *Mycobacterium leprae* dont le GC% est compris entre 54 et 57%). Ce pourcentage élevé explique que les 2 brins d'ADN soient fortement liés et impose des conditions techniques particulières lorsqu'il faut rompre les 3 liaisons hydrogènes. Elles ont un temps de génération très long, atteignant vingt heures (20h), ce qui explique l'évolution lente de la tuberculose, la nécessité de prescrire des traitements longs et les délais de réponse des cultures (Freney et al., 1994; Nouvel, 2005).

II.4. Habitat

Les mycobactéries du groupe tuberculeux se rencontrent chez des hôtes animaux tandis que le réservoir de *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 Pflügge. Les mycobactéries atypiques quant à elles se trouvent dans l'environnement hydro-tellurique et contaminent l'homme de façon indirecte (Deschaseaux, 2005).

Chapitre III

Diagnostique et Traitement de la Tuberculose

III.1. Diagnostic de la tuberculose

La suspicion d'une tuberculose chez un patient, suite à l'altération générale de son état de santé ou dans le cadre d'un contexte épidémiologique favorable, conduira à la mise en place d'une démarche diagnostique, à la réalisation d'examens cliniques et bactériologiques puis, dans un certain nombre de cas, à la mise sous traitement du patient.

III.1.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de la TB consiste à observer les manifestations de la maladie tuberculeuse chez le malade. Certaines comme la toux persistante de plus de 14 jours consécutifs au moins associée à une perte de poids sont des signes évocateurs tandis que, d'autres symptômes tels que la fatigue généralisée, les sueurs nocturnes et les douleurs thoraciques viennent renforcer encore plus la présomption d'une TP active. Cependant les personnes ayant une TB latente ne présentent pas ces manifestations cliniques et restent à risque de développer une tuberculose maladie au cours de leur vie (**Kevin et Alame, 2016**).

III.1.2. La radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire permet d'établir un bilan initial des lésions thoraciques de forme, de siège et de taille variable. L'aspect des lésions est sans rapport avec l'intensité de la maladie.

Il existe trois types de lésions : le nodule, l'infiltrat et la caverne (**figure 06**).

- **L'infiltrat** se traduit comme des lésions débutantes de l'infection. Il se manifeste comme une partie peu opaque, hétérogène et étendue de l'imagerie radiographique.
- **Le nodule** est un granulome de taille variable, isolé ou groupé.
- **La caverne** est une région vide due à une perte de substance au sein d'un infiltrat à paroi épaisse.

Dans sa forme pulmonaire, la TB se manifeste par la présence d'infiltrats et de nodules principalement localisés aux sommets des poumons et parfois associés à des cavernes.

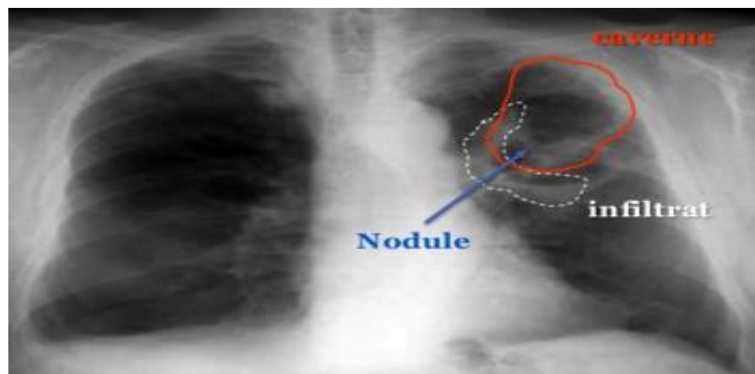


Figure 06 : Radiographie d'un tuberculeux pulmonaire

(Source : http://www.asnom.org/fr/428_tuberculose.html.)

III.1.3. le test intradermo-réaction à la tuberculine (IDR)

L'intradermoréaction (IDR) ou test de Mantoux a été le premier test mis au point pour le diagnostic immunologique de la tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 mL de tuberculine, dérivé protéinique purifié (DPP), obtenu à partir d'un surnageant de culture de *M. tuberculosis*. La tuberculine contient plus d'une centaine d'antigènes communs à de nombreuses espèces mycobactériennes dont *M. bovis* utilisé pour le vaccin B.C.G et toutes les mycobactéries environnementales ou non tuberculeuses (MNT).

Ce test mesure la réponse d'hypersensibilité retardée, après injection intradermique de tuberculine. C'est une réaction inflammatoire locale tardive, de durée prolongée et caractérisée par la migration des cellules immunocompétentes vers les tissus contenant l'antigène.

La lecture du diamètre d'induration doit être faite 72 heures après l'injection de tuberculine dans le derme, à la face antérieure de l'avant-bras (**figure 07**).

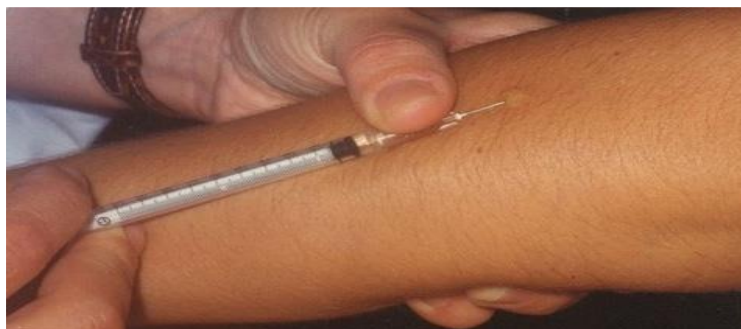


Figure 07 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique a la face antérieure de l'avant-bras (Gopi, 2007).

III.1.3.1. Interprétation du test tuberculinique

Une bonne interprétation du test tuberculinique nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, le résultat éventuel du test précédant, l'état immunitaire du sujet et la situation épidémiologique de l'entourage.

La réaction cutanée prend l'aspect d'une papule indurée érythémateuse et peut parfois prendre un aspect vésiculaire (Meyssonnier, 2012).

La lecture est réalisée par inspection, palpation et mesure du diamètre de l'induration avec une règle (Figure 08).

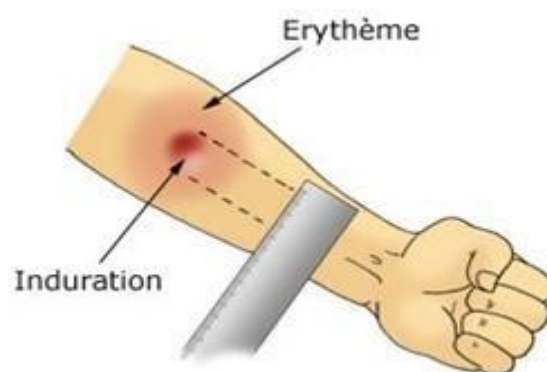


Figure 08 : Lecture du test IDR (Gopi, 2007).

Tableau 01: Interprétation du test à la tuberculique (Gopi, 2007).

Diamètre (mm)	Signification clinique de l'infection tuberculeuse
< 5 mm	Réaction négative : patient probablement non infecté par <i>M. tuberculosis</i>
5-10 mm	Réaction douteuse : l'hypersensibilité peut être due à <i>M. tuberculosis</i> mais aussi à d'autres mycobactéries ou au BCG. Réaction positive chez un immunodéprimé (ex. infection à VIH)
>10 mm	Réaction positive : patient infecté par <i>M. tuberculosis</i>

La lecture n'est pas toujours aisée et il a été observé de grandes variabilités inter-observateurs, ce qui rend l'interprétation de ce test toujours difficile (Denis et al., 2011).

III.1.3.2. Autres tests immunologiques

Des tests immunologiques comme le test QuantiFERON-TB-Gold® et le test TSPOT-TB® ont été développés récemment pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (L'Hadj *et al.*, 2006; Lalvani, 2007). Ces tests présentent comme avantage de ne pas être perturbés par une vaccination antérieure au BCG ou par une infection causée par une autre mycobactérie (Al-Orainey, 2009; Bocchino *et al.*, 2009; Richeldi, 2006).

III.1.4. Diagnostique bactériologique

La mise en évidence de la présence des mycobactéries dans des prélèvements biologiques constitue le véritable diagnostic de tuberculose. En cas de tuberculose pulmonaire, les examens bactériologiques seront pratiqués avant tout traitement sur l'expectoration du malade trois jours de suite. Ils peuvent aussi être pratiqués sur des tubages gastriques (sécrétions bronchiques dégluties) ou des aspirations bronchiques. Pour les patients chez lesquels une localisation extra-pulmonaire de la tuberculose est soupçonnée, les prélèvements seront faits en fonction de la localisation de la maladie.

Les examens bactériologiques demandés sont les suivants :

III.1.4.1. Examen microscopique

Cette première étape du diagnostic est primordiale, simple et rapide, c'est parfois la seule méthode de diagnostic disponible dans les pays en voie de développement.

Les étalements sont réalisés soit directement à partir d'une fraction purulente (expectoration), soit le plus souvent sur le culot de centrifugation du prélèvement. Les frottis sont séchés sur une plaque chauffante, puis colorés par la technique de Ziehl-Neelsen, mettant à profit les propriétés d'acido-alcool-résistance des mycobactéries : les BAAR apparaissent rouges sur fond bleu (**Figure 09B**).

La technique de fluorescence de Dugommier à l'auramine est très utilisée pour le dépistage car la lecture est plus aisée : les bacilles apparaissent jaunes fluorescents sur fond rouge (**Figure 09A**).

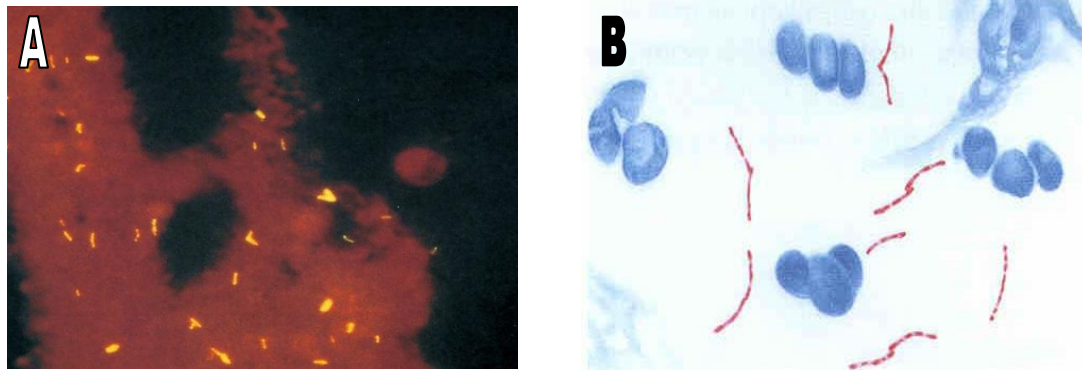


Figure 09 : Frottis montrant des BAAR par coloration à l'Auramine (A) et au Ziehl-Nelsen (B) (Saltini, 2006).

Un examen microscopique positif révèle la présence de BAAR mais ne permet pas de déterminer l'espèce mycobactérienne.

III.1.4.2. La culture avec identification suivie d'un antibiogramme

La culture permet de faire l'identification de la mycobactérie isolée et de mesurer sa sensibilité aux antituberculeux. Elle nécessite des milieux spécifiques, solides, de type Löwenstein-Jensen ou milieu de Colestos, ou liquides MGIT (Mycobacteria growth indicator tube).

III.1.5. Les tests de la biologie moléculaires

Actuellement, les techniques biochimiques tendent à être remplacées par des techniques de biologie moléculaire pour permettre un diagnostic d'espèce rapide. Cependant, pour ce qui concerne les espèces du complexe tuberculeux, la différenciation est difficile du fait du pourcentage d'homologie élevé. Les nouveaux kits de biologie moléculaire permettent à partir de la culture d'identifier les principales espèces mycobactériennes.

Le test Accuprobe de GenProbe permet à partir d'une colonie l'identification des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti* et du BCG. Il permet également d'identifier *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium gordonae* et *Mycobacterium kansasii*.

Le test GenoType® MTBC, est un test génétique de différenciation du complexe tuberculosis à partir de la culture, il permet en 4 heures l'identification de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium bovis ssp*

bovis, *Mycobacterium bovis ssp caprae* et du BCG (Sreevatsan et al., 1997). Cette méthode comprend une extraction de l'ADN suivie d'une amplification par PCR et d'une hybridation avec des sondes spécifiques, sa sensibilité est un peu supérieure à celle du test Accuprobe® (Zhang et al., 1992).

III.2. Traitement

Le traitement de la tuberculose est la pierre angulaire de tout PNLT (Programme national de lutte contre la tuberculose). La stratégie thérapeutique moderne se fonde sur une chimiothérapie normalisée de courte durée et sur une bonne prise en charge des cas garantissant la complète exécution du traitement et la guérison.

III.2.1. Principes du traitement

Le traitement dépend de plusieurs facteurs : localisation, bactériologie, antécédents de traitements antituberculeux, statut sérologique vis-à-vis du VIH, et suit des protocoles standardisés. La lésion tuberculeuse est constituée de deux types de populations de BK :

- Au sein des cavernes, on trouve une population riche en bacilles, se multipliant rapidement et pouvant donc générer des colonies résistantes, cette population justifie l'intensité de la première phase de traitement.
- Au sein des foyers de nécrose caséuse ou dans les macrophages, moins accessibles aux antibiotiques, on trouve une population à multiplication plus lente, pouvant provoquer des rechutes, et justifiant donc un traitement prolongé (Oliva, 2017).

En cas de tuberculose bacillifère (tuberculose pulmonaire avec présence de BAAR à l'examen direct), le patient doit être isolé, avec ou sans hospitalisation, durant la phase de contagiosité maximale et de commencer leur traitement.

III.2.2. Traitement standard

Il repose sur l'administration quotidienne d'une seule prise orale à jeun d'antibiotiques, de préférence le matin. Le traitement d'attaque dure 2 mois, suivi d'une phase d'entretien pendant les 4 mois suivants. L'objectif de la poly antibiothérapie est d'agir de manière complémentaire sur les différentes populations de *M. tuberculosis* complexe et de prévenir l'émergence de mutants résistants. Ces mutants sont à l'origine des rechutes à bacilles résistants (Zumla et al., 2013).

III.2.3. Médicaments antituberculeux

Les principaux médicaments antituberculeux sont décrits ci-dessous (Mouton et al., 1997) :

III.2.3.1. Isoniazide INH

Cette hydrazide de l'acide nicotinique est un antituberculeux de première intention, il inhibe la synthèse des acides mycoliques, entraînant une déformation de la cellule bactérienne chez *Mycobacterium tuberculosis*. Par ailleurs, il se manifeste par des altérations du métabolisme des protéines, des acides nucléiques, des glucides et des lipides.

III.2.3.2. Rifampicine RIF

Cet antibiotique bactéricide, dérivé semi synthétique de la rifamycine B, a pour cible l'ARN polymérase ADN dépendante. Les résistances observées sont dues à des mutations à l'origine d'altérations de la cible.

III.2.3.3. Ethambutol EMB

Il inhibe d'une part le transfert des acides mycoliques dans la paroi et entraîne d'autre part l'accumulation de mono et di-mycolates de tréhalose, provoquant des changements du métabolisme lipidique. Il a une activité principalement bactériostatique et agit sur les bacilles intra et extracellulaires en phase de multiplication.

III.2.3.4. Pyrazinamide PZA

Son mécanisme d'action n'est pas connu. Il agit en milieu acide et donc sur les bacilles intracellulaires.

III.2.3.5. Streptomycine SM

C'est le premier antibiotique antituberculeux utilisé, il a permis de lutter efficacement contre les méningites tuberculeuses. Cet antibiotique de la famille des aminoglycosides a une action bactériostatique et bactéricide par fixation sur les unités 30S des ribosomes bactériens, provoquant des erreurs de lecture du code génétique et l'élaboration de protéines non fonctionnelles. Il n'est plus très utilisé en première intention à cause de sa toxicité et du taux élevé de résistances; il reste cependant très utile en tant qu'antibiotique relais. Les traitements injectables, Kanamycine, Amikacine, Capréomycine, sont utilisés en seconde ligne.

III.2.3.6. La kanamycine, l'amikacine et la capréomycine

La kanamycine et l'amikacine sont des antibiotiques de la famille des aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique en agissant sur le fonctionnement des ribosomes mycobactériens. La capréomycine est une molécule antimicrobienne qui inhibe également la synthèse protéique en ciblant les ARNr. La résistance clinique à ces molécules est assez rare probablement en lien avec leur usage peu fréquent comme antituberculeux. La plupart des organismes résistants à ces antibiotiques sont aussi résistants à des molécules utilisées en première ligne. Des résistances croisées à la streptomycine et la kanamycine ou à l'amikacine ne sont pas observées. En revanche, les résistances entre kanamycine, amikacine et capréomycine sont parfois observées.

III.2.4. Traitement de la tuberculose multirésistante

Une tuberculose multirésistante (MDR-TB) se définit par une résistance à au moins deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF).

En cas de résistance à un antituberculeux de deuxième ligne (capréomycine, kanamycine ou amikacine) et à une fluoroquinolone, la souche est dite ultrarésistante (XDR-TB). Cette résistance peut s'expliquer par la mauvaise observance aux traitements de première ligne, due à ses contraintes (traitement journalier, durée, effets secondaires) ou parfois à un traitement inadapté de la souche résistante. En 2006, les XDR-TB ont représenté 5 % des MDR-TB.

Tout malade suspecté ou confirmé d'être dans cette situation doit impérativement être isolé et confié à un spécialiste. Le principe du traitement étant d'associer au moins trois ou quatre médicaments, actifs d'après les données d'un antibiogramme, pour une durée prolongée (≥ 18 mois).

Les problèmes thérapeutiques posés par les tuberculoses multirésistantes justifient la recherche de nouveaux médicaments antituberculeux. Certains antibiotiques déjà commercialisés ont montré récemment des propriétés antituberculeuses intéressantes. C'est le cas des fluoroquinolones, en particulier la gatifloxacin et la moxifloxacin, dont l'efficacité clinique est établie.

III.3. prophylaxie

Compte tenu du nombre de décès causé par la tuberculose et les moyens mis en œuvre par les gouvernements pour lutter contre ce fléau, la première barrière contre maladie est la prévention. La prévention de la tuberculose se base sur plusieurs éléments :

III.3.1. Sanitaire

En 1995, soit 2 ans après avoir reconnu la tuberculose comme urgence mondiale, et devant l'ampleur de l'épidémie, l'OMS met en place une stratégie de lutte contre la tuberculose reposant sur le traitement chimio-prophylactique standardisé de courte durée des patients ou stratégie DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course). Les objectifs principaux annoncés de ce plan de lutte étaient la détection de 70% des cas de tuberculose maladie et la guérison de 85% d'entre eux d'ici l'an 2000 lequel reposait sur 5 principes :

- L'engagement des gouvernements et des pouvoirs public
- Un dépistage de qualité reposant sur l'examen direct de frottis
- Un traitement normalisé des patients avec surveillance directe de la prise du traitement
- L'approvisionnement ininterrompu en antituberculeux de qualité
- Le suivi et l'évaluation des effets de la mise en place du programme DOTS.

En 2001, après des résultats encourageants obtenus avec la stratégie DOTS mais face à la dégradation de la situation épidémique dans certains pays d'Afrique et d'Europe de l'est notamment, l'OMS décide de renforcer la stratégie DOTS et lance le plan mondial « halte à la tuberculose » visant « un monde sans tuberculose ».

L'investigation autour d'un cas de tuberculose est le plus souvent une méthode efficace pour prévenir des risques de contamination de la tuberculose. En effet les personnes de l'entourage proche des malades contagieux sont les plus exposées au risque de tuberculose et, lorsqu'elles ont été infectées, c'est dans la période qui suit immédiatement l'infection qu'elles ont le plus grand risque de développer une tuberculose maladie. Il est donc impératif de dépister rapidement les cas de tuberculose. Le dépistage doit se dérouler au sein de la famille bien sûr mais également au sein de collectivités, en particulier d'enfants, de personnes âgées ou de sujets immunodéprimés (**Ghebremichael et al., 2008**).

Il faut aussi une prévention et surveillance de la tuberculose parmi les personnels exposés. La tuberculose est reconnue comme maladie professionnelle pour les personnels de soins et de laboratoires.

Aussi, une prévention dans les établissements de santé doit être une des priorités de la prévention contre la tuberculose car le regroupement dans les mêmes services hospitaliers de patients immunodéprimés et de patients tuberculeux crée les conditions favorables à la survenue d'infections nosocomiales, il convient, dans un premier temps, de prendre des mesures de protection respiratoire ou d'isolement respiratoire.

Notons aussi que des campagnes de sensibilisation font partie du programme de prévention contre la tuberculose.

L'Algérie applique les composantes de la nouvelle stratégie pour la période 2011-2015, qui sont les suivantes (**Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, 2011**) :

- Développer un réseau complet de laboratoires pour la tuberculose (microscopie dans tous les services de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires ; culture au niveau des laboratoires qualifiés de wilaya ; test de sensibilité au niveau du laboratoire national de référence et de ses antennes régionales) et organiser le contrôle de qualité de tous les laboratoires concernés par le diagnostic de la tuberculose, contrôle progressivement décentralisé dans les antennes régionales du laboratoire national de référence.

- Former les personnels de santé, médecins, infirmiers et techniciens de laboratoire, à la lutte contre la tuberculose au cours de la formation initiale et de la formation continue, tout en organisant une formation spécifique pour les médecins coordinateurs de la lutte antituberculeuse et les gestionnaires des activités sanitaires.

- Prendre en charge, au niveau des services spécialisés des CHU et des hôpitaux militaires régionaux, les cas de tuberculose pulmonaire et de tuberculose à bacilles multirésistants ; coordonner avec les médecins des services spécialisés concernés, le diagnostic et le traitement standardisé des cas de tuberculose extra pulmonaire, les cas de tuberculose souffrant d'une pathologie associée et les cas de tuberculose co-infectés par le VIH.

- Appliquer dans tous les établissements publics de santé de proximité la stratégie d'approche pratique de la santé respiratoire, visant à intégrer dans toutes les structures sanitaires de premier recours et de référence, la prise en charge standardisée et hiérarchisée de la tuberculose, combinée à la prise en charge des infections respiratoires aiguës et des maladies respiratoires chroniques les plus fréquentes.

III.3.2. Médical

➤ Vaccination par le BCG

Le BCG est une souche de *Mycobacterium bovis* rendue avirulente par un grand nombre de repiquages sur milieu bilié et glycéro.

Le BCG confère une immunité cellulaire relative. De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer l'efficacité de cette vaccination (**Ayele et al., 2004**).

Le BCG protège surtout les enfants contre les méningites tuberculeuses. Deux méta-analyses ont repris l'essentiel des résultats publiés concernant les nourrissons et les enfants : il ressort que la protection apportée par le BCG est légèrement supérieure chez le nourrisson que chez l'enfant, de l'ordre de 80% pour les formes graves (miliaires et méningites) et de 55% pour les formes pulmonaires.

En Algérie La vaccination par le B.C.G. des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves et parfois mortelles de la maladie (méningite ou miliaire tuberculeuses).

La vaccination par le B.C.G. a été rendue obligatoire et gratuite en Algérie dès 1969 Selon (décret n° 69-88 du 17 juin 1969). Elle représente, dans le programme élargi de vaccination (P.E.V.), la première vaccination de la vie, avec la vaccination antipoliomyélitique et la vaccination contre l'hépatite virale B.

Partie

Expérimentale

Matériels

et

Méthodes

I. Objectif

La tuberculose est une maladie transmissible, et l'une des causes importantes de mauvaise santé. À l'échelle mondiale elle est la 13^e cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse, derrière la COVID-19 et avant le VIH, au total de 1,5 million de personnes sont mortes en 2020 (**OMS, 2021**).

En Algérie la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire sous surveillance nationale selon le décret exécutif (article 3, l'arrêté N° 179 du 17 novembre 1990), donc reste une pathologie fréquente, avec un nombre enregistré en 2019 de 20649 cas dont 6392 cas de tuberculose pulmonaire soit une incidence de 11,82 cas pour 100 000 habitants (**Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, 2021**).

Ce travail épidémiologique rétrospectif a été entrepris dans le but d'estimer la prévalence réelle de la tuberculose pulmonaire dans notre wilaya, étudier son évolution pendant la période d'étude et identifier les facteurs de risque.

II. Matériels et méthodes

II.1. Présentation de la région d'étude

Notre étude a été réalisée dans la région de Tissemsilt, est une wilaya située au sud ouest d'Alger, son territoire est divisé en 8 daïra, regroupent 22 communes. Elle est située dans la région des hauts plateaux avec une superficie de 3151.37 km², Tissemsilt est cernée par les wilayas de Chleff et Ain Defla au nord, Médéa à l'est, Relizane à l'ouest et Tiaret et Djelfa au sud (**Découpage Administratif de l'Algérie et Monographie, 2014**).

La population totale au 31/12/2017 est estimée à 349,070 habitants soit une densité de 111/habitants/km² (**DSP Tissemsilt**).

D'après la DSP de la wilaya de Tissemsilt, le secteur de la santé de la wilaya de Tissemsilt dispose de:

- 03 Hôpitaux généraux à Tissemsilt, Bordj Bounaama et Theniet El Had ;
- 19 établissements publics de santé de proximité (EPSP) ;
- 116 Salle de soins ;

13 Unités de dépistage et de suivi en milieu scolaire (UDS) fonctionnant avec 15 médecins généraliste, 08 Chirugiens dentistes, 22 paramédicaux et 05 psychologue ;
 03 centres intermédiaires de santé mentale (CISM) ;
 01 centre intermédiaire de soins pour toxicomanie (CIST) ;
 04 services de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) répartie au niveau de (Tissemsilt, Bourdj Bounaama, Lardjem, Thniat Elhad).

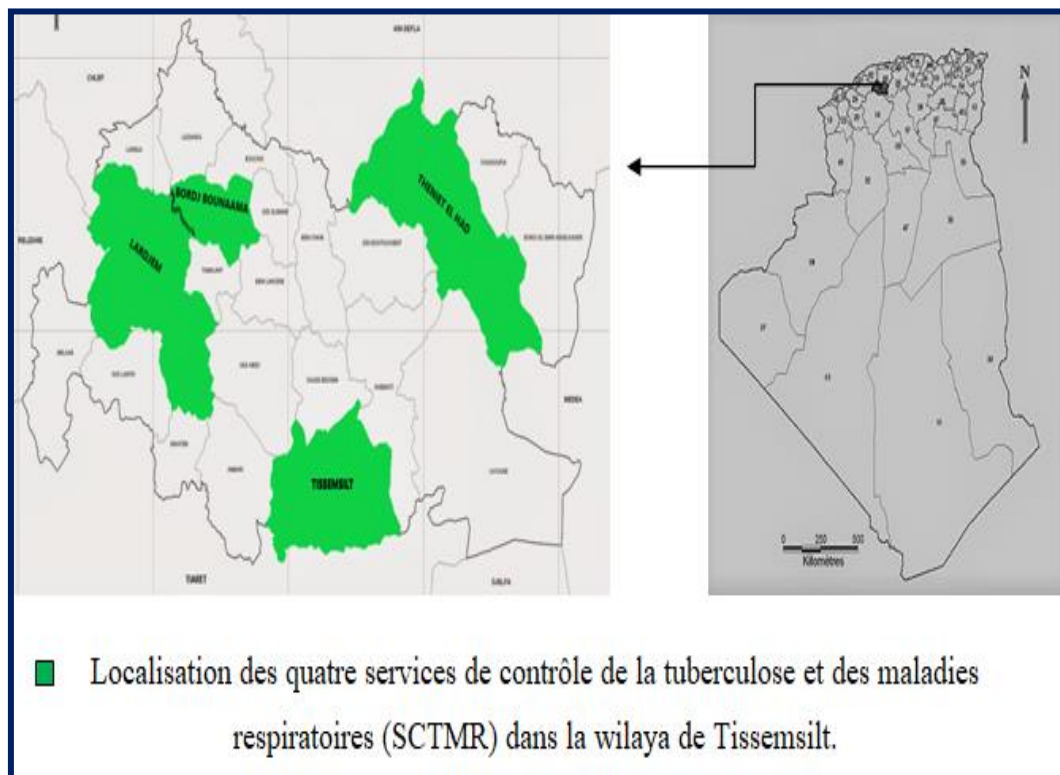


Figure 10 : Situation géographique et localisation des SCTMR dans la zone d'étude.

II.2. Enquête épidémiologique

L'étude rétrospective allant du 01 janvier 2018 au 31 décembre 2021, soit une période de 4 ans. Elle a porté sur l'ensemble des échantillons pulmonaires (crachats) reçus aux niveaux de laboratoire des services de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) dans les établissements publics de sante de proximité (EPSP) (Tissemsilt, Bourdj Bounaama, Lardjem, Thniat Elhad), et du service épidémiologie et de médecine préventive (SEMEP) de la wilaya de Tissemsilt.

Les informations ont été récoltées selon les questionnaires (**voir annexe 01**).

Résultats

et

Discussions

III.1. Étude rétrospective

Dans le cadre de la préparation de mon mémoire de Master, j'ai mené une étude rétrospective de quatre ans : du 01^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2021.

À partir des registres des SCTMR, nous avons recensés un total de 2385 des patients suspects d'avoir la maladie (la tuberculose pulmonaire), nécessitant un examen direct microscopique (bacilloscopie) des crachats dont 1132 sont des hommes et 1253 sont des femmes. Pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021 les laboratoires des SCTMR dans les EPSP de la wilaya de Tissemsilt (Tissemsilt, Bourdj Bounaama, Lardjem, Thniat Elhad), réalisent 910 examens soit un pourcentage de 38,15 %, 799 examens soit un pourcentage de 33,50 %, 359 examens et 317 soit des pourcentages de 15,05 %, et de 13,29 % respectivement. On remarque une diminution progressive de la fréquence des cas diagnostiqués pour la tuberculose pulmonaire durant les années 2018-2021, ces résultats sont en accord avec les travaux de (Nacer et Lakhel, 2018), qui peut être expliquée de l'impact de la pandémie COVID-19, par la peur d'infecté au coronavirus, les confinements et les fermetures de cliniques ont constitué des obstacles pour les patients qui ont nécessité du diagnostique.

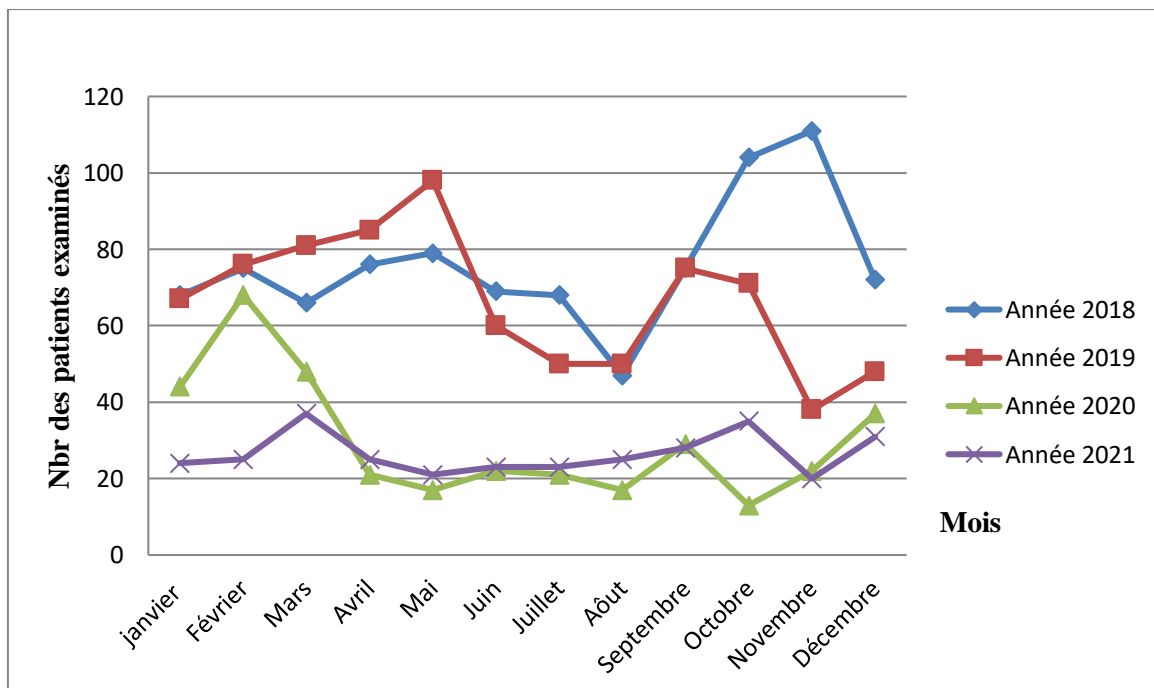


Figure 11 : Répartition du nombre d'échantillons examinés au niveau des laboratoires des SCTMR de la wilaya de Tissemsilt par mois durant les quatre ans.

En général, les laboratoires des SCTMR des EPSP de la wilaya de Tissemsilt reçoivent un nombre variable d'échantillons par mois allant de 12 à 111 échantillons. Cependant, les statistiques obtenues durant les quatre ans montrent que le mois de février jusqu'à le mois de mai et les deux mois octobre et novembre ont témoigné le nombre le plus élevé des échantillons examinés. Cette constatation peut être expliquée par la demande de certaines administrations de réaliser l'examen microscopique des crachats pour le contrôle des employeurs au cours du travail (les cuisiniers), et aussi il ya des moments ou le nombre des échantillons examinés est élève suite a une exposition suspect des cas du TP positifs dans plusieurs sites ce qui obliger de faire un dépistage de masse ciblé.

III.1.1. La prévalence de la tuberculose pulmonaire

La prévalence désigne l'état de santé d'une population à un moment donné. Exprimée généralement en pourcentage, elle représente le nombre de personnes souffrant d'une maladie particulière à un moment donné, par population exposée au risque de cette maladie.

Sur les 2385 échantillons analysés durant les quatre ans d'étude, seulement 207 ont été à bacilloscopie positives soit une prévalence de 8,68 %.

La prévalence de la tuberculose pulmonaire était de 6,92% (n= 63) en 2018, 5,88% (n= 47) en 2019, 6.96% (n= 25) en 2020 et 22,71% (n= 72) en 2021. Cette prévalence est plus élevée durant 2021 suivie de celle de 2020 et 2019 alors que 2018 a montré une faible prévalence.

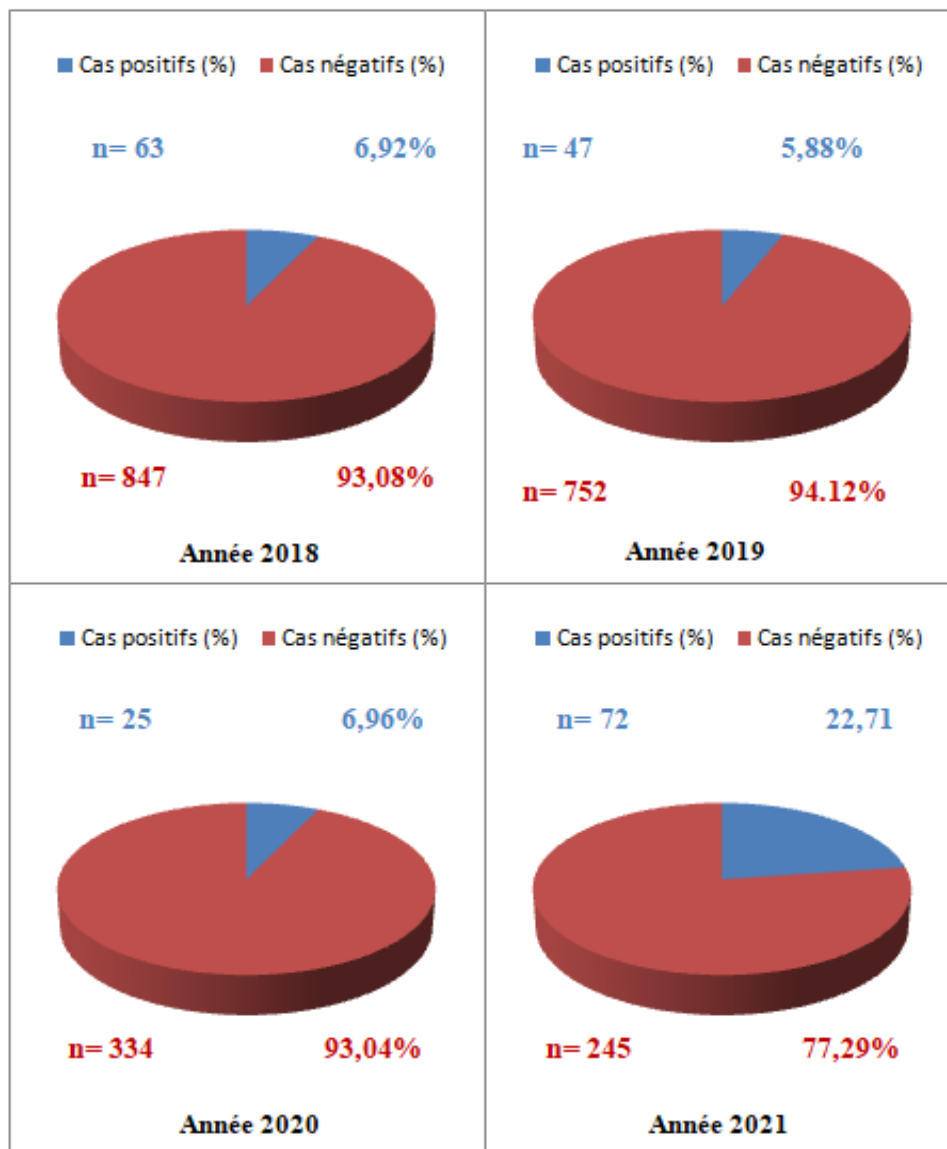


Figure 12 : La prévalence de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive dans la wilaya de Tissemsilt durant les quatre ans.

Le taux de prévalence est augmenté progressivement chaque année 2018-2021, ce qui est attribué principalement par l'impact de la pandémie de COVID-19, qui entraîne de nombreuses perturbations au centre de dépistages et traitements ce qui favorise la propagation du TB pulmonaire, et en 2021 après de baisse les mesures de précaution de la pandémie de COVID-19 ce qui permet l'amélioration de la performance médicale dans le diagnostic de la TP ce qui résulte que la prévalence est plus élevée.

III.1.2. Les paramètres épidémiologiques de la population étudiée

III.1.2.1. Répartition des cas positifs selon le sexe

Mon étude consiste à démontrer selon le sexe, le nombre de patients suspectés chaque mois pendant les quatre ans, en faisant ressortir les cas positifs. Les résultats de notre étude sont résumés dans la figure ci-dessous.

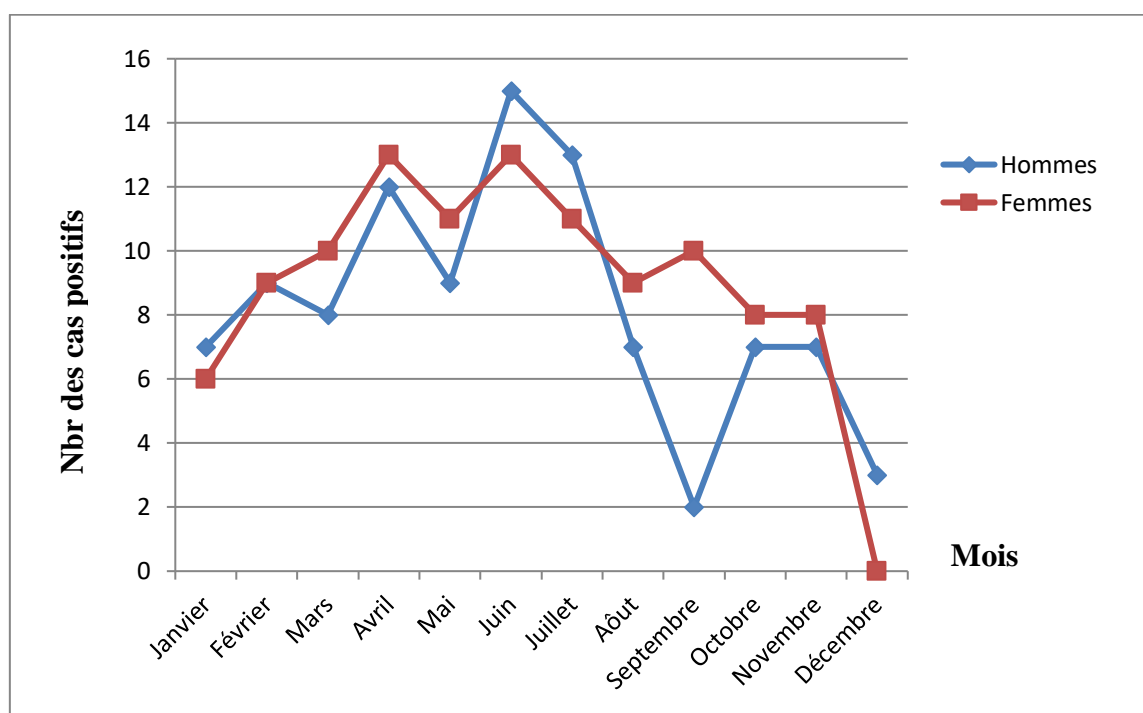


Figure 13 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Tissemsilt selon le sexe, par mois durant les quatre ans.

Ces résultats montrent que 99 patients de sexe masculin ont été diagnostiqués positifs pour la tuberculose pulmonaire, après mise en évidence du bacille de Koch par examen direct alors que chez le sexe féminin 108 cas ont été enregistrés par bacilloscopie positive.

Dans cette étude, nous avons constaté que la tuberculose pulmonaire touche plus les femmes avec un pourcentage de 52,17% des cas par apport à 47,83% des cas de sexe masculin avec un sexe ratio (Ma/F) de 0,92%, ces résultats ne sont pas en accord avec les études de (Boushab et al., 2016) et (Diboune et al., 2017), où les sujets masculins représentent 74 % et 66 % des cas respectivement.

L'étude statistique (test de khi2, alpha = 5%) n'a montré aucun lien statistique entre le sexe et la maladie, (p = 0,912).

D'après les statistiques obtenues, on a remarqué que le nombre des cas positifs selon le sexe par mois est plus ou moins stable à cause de la fiabilité du programme national de la lutte contre la tuberculose.

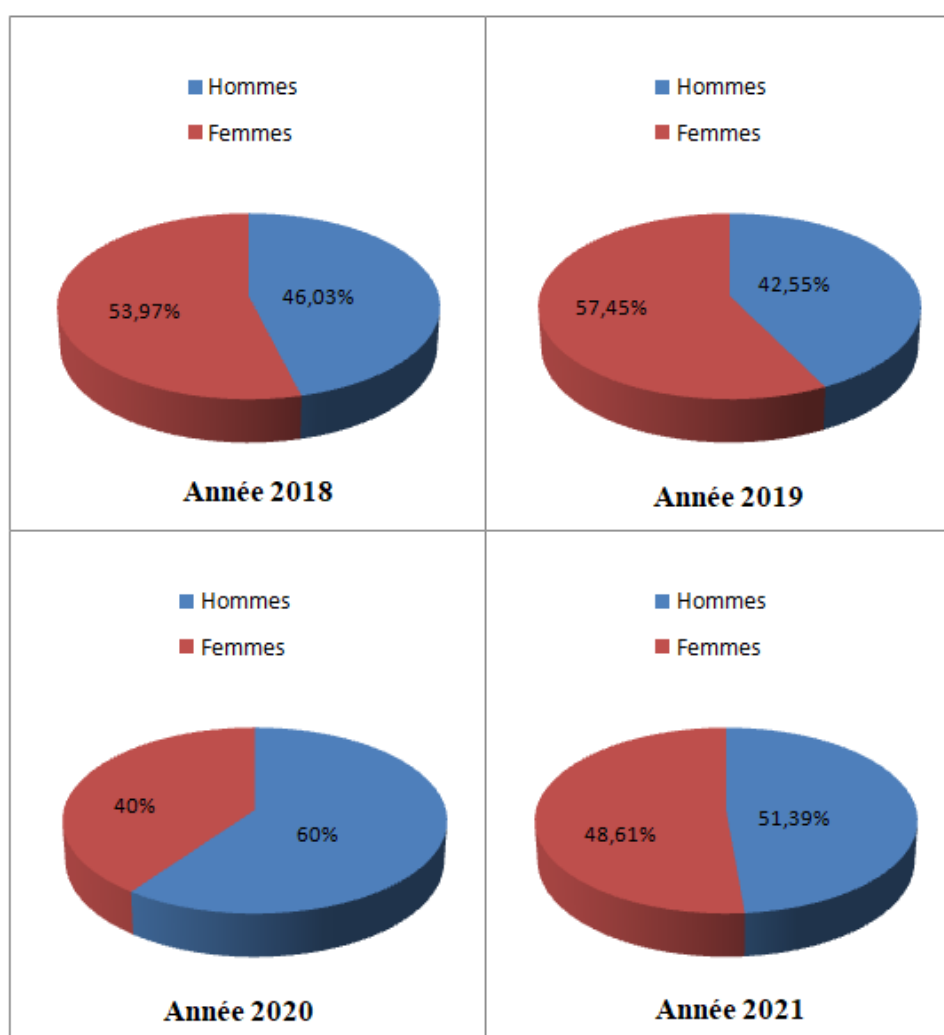


Figure 14 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire selon le sexe dans la wilaya de Tissemsilt pendant les quatre ans.

III.1.2.2. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge

La répartition des patients à bacilloscopie positive selon les groupes d'âge est représentée dans le tableau suivant.

Tableau 02 : Répartition des cas positifs dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge durant les quatre ans.

Âge	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	≥65	Total
Nombre	00	40	58	29	29	16	35	207
%	00	19,32	28,02	14,01	14,01	7,73	16,91	100

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

Ce paramètre a été précisé dans 207 cas positifs. Tous les âges ont été concernés par la tuberculose sauf chez les enfants âgés de moins de 14 ans, par contre, elle est fréquente chez les jeunes adultes.

Nous avons enregistré une prévalence dans la tranche d'âge de 15 à 34 avec 47,34%.

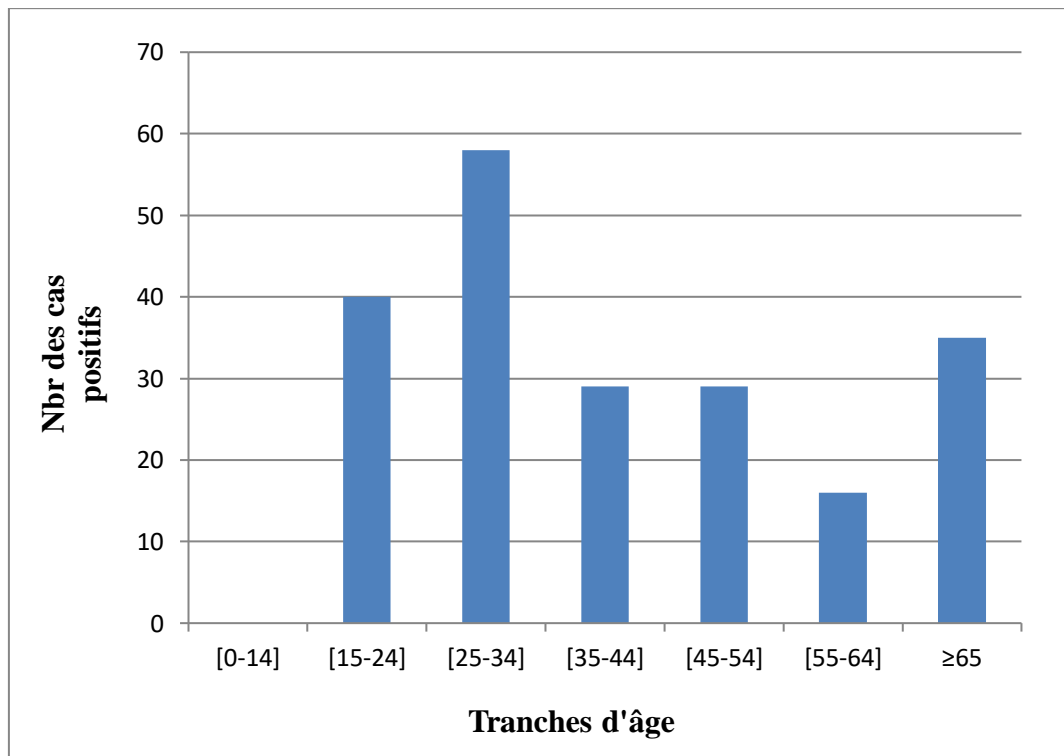


Figure 15 : Répartition des cas positifs de tuberculose pulmonaire dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge durant les quatre ans.

L'âge des patients diagnostiqués durant cette étude a été un facteur important dans la sensibilité à l'infection par le bacille de Koch. Ainsi, nous avons constaté que les enfants moins de 14 ans ont été les moins touchés, cela est due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination par le BCG.

Ces résultats ont montré que les sujets âgés de 15 à 24 ans et de 25 à 34 ans ont été les plus touchés avec des pourcentages de 19,32% et 28,02% respectivement. Ces groupes d'âge constituent la force la plus active de la population et aussi sujettes aux migrations et aux facteurs de contagion par la tuberculose.

Chez les patients âgés 65 ans et plus ont été diagnostiqués positifs avec 16,91%. Ces sujets représentent un groupe vulnérable et à risque à toutes les infections, ce qui est expliqué par l'affaiblissement du système immunitaire et les différentes maladies chronique associées.

III.1.2.3. Répartition des cas positifs selon les tranches d'âge et le sexe

La tuberculose est une infection concernée par les deux genres masculin et féminin qui peut toucher toute les tranches d'âge de leur vie. Le tableau numéro trois montre la situation de la tuberculose selon l'âge et le sexe.

Dans notre étude, les patientes enregistrées du genre féminin sont âgés entre 15 ans et 76 ans avec une moyenne d'âge de 37 ans. Alors que pour le genre masculin, ils sont âgés entre 18 ans et 84 ans dont la moyenne d'âge a été de 41 ans.

Tableau 03 : Répartition des cas positifs dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge et le sexe durant les quatre ans.

Âge Sexe	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	≥65	Total
Hommes	00	19	28	18	13	07	14	99
Femmes	00	21	30	11	16	09	21	108

Le nombre des cas positifs du genre féminin est encore élevé dans toutes les tranches d'âge par apport au genre masculin.

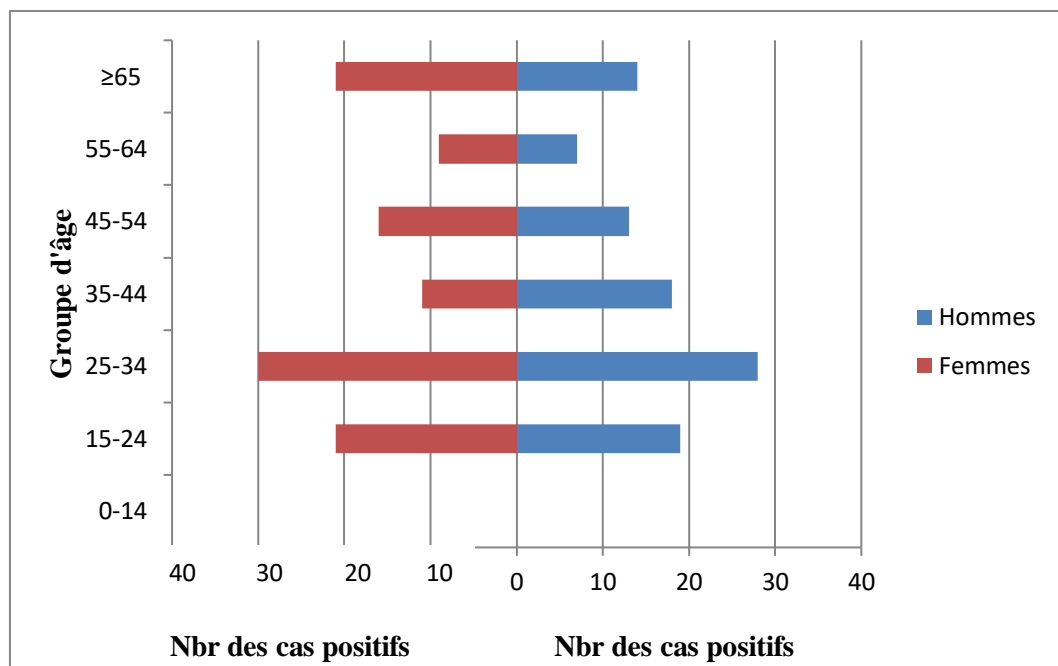


Figure 16 : Représentation des cas positifs de la TP dans la wilaya de Tissemsilt selon les tranches d'âge et le sexe durant les quatre ans.

Les tranches d'âge les plus touchées pour les deux sexes est celle située entre 15 et 34 ans avec 47,34%. On note aussi que la maladie est rare chez les enfants âgés moins de 14 ans et plus ou moins rare chez les sujets âgés de plus de 55-64 ans avec 7,73%, seulement. Nos données étaient proches à ceux de (Nyamogoba et al., 2018) ainsi qu'aux résultats de profil de la tuberculose en Algérie publier par (OMS, 2016).

La maladie touche essentiellement la catégorie des jeunes adultes actifs ayant une situation socio-économique défavorable, et dû au dynamisme de cette population et leur force productive où le niveau de vie est bas et les conditions de travail défavorables, ainsi que sa grande exposition à la contamination par le *M. tuberculosis*.

Conclusion

Conclusion

Malgré l'existence d'un programme de lutte antituberculeuse, cette maladie demeure l'une des principales causes de mortalité au niveau mondial comparativement aux autres maladies infectieuses. Elle constitue, par conséquent un problème de santé publique en Algérie à l'instar des pays en voie de développement.

Notre étude a été réalisée au niveau des quatre laboratoires du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires SCTMR de Tissemsilt Borjd Bounama, Thniat Elhad et Lardjem, et aussi au niveau du service d'épidémiologie et de médecine préventive SEMEP Tissemsilt.

Durant cette période nous avons effectué une étude rétrospective portant sur un total de 2385 cas suspectés de la tuberculose pulmonaire colligés au cours des quatre antérieurs années (2018, 2019, 2020 et 2021) au niveau des mêmes laboratoires supra-indiqués. Les résultats de cette étude montrent que le nombre de patients examinés a été plus élevé aux mois février jusqu'à le mois de mai et les deux mois octobre et novembre, 207 patients sont à microscopie positive soit une prévalence de 8,68%. L'infection touche majoritairement le groupe d'âge entre 15 à 34 ans.

Le résultat obtenu montre une prévalence féminine de 52,17%, une prévalence masculine à une fréquence de 47,83% et un sexe ratio (Ma/F) de 0,92. Nous avons constaté que la maladie touche majoritairement le groupe d'âge 15 à 34 ans avec un pourcentage de 47,34%.

Notre étude a été limitée par plusieurs facteurs parmi eux, le manque des données concernant le nombre des cas suspects de la tuberculose pulmonaire selon la tranche d'âge, la région (urbain rurale), les maladies immunosuppressives (VIH) et avec d'autres maladies chroniques (cardiovasculaire, diabète, bronchopneumopathie) durant les quatre ans 2018-2021.

Le fait que la technique microscopique et de la culture sont indispensables pour le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire, n'exclue jamais la situation épidémiologique qu'elle occupe. Du fait elle nous incite à fournir de plus amples d'efforts pour améliorer et réduire le délai du diagnostic de toute forme confondue de tuberculose d'un

côté, et avoir une détection plus rapide que possible pour l'application des antituberculeux et de même la lutte contre les forme résistante dans l'autre côté par :

- L'utilisation des techniques moléculaires en complémentarité avec les techniques de pratique de routine,
- La consolidation et le renforcement des programmes DOTS (Directly Observed Treatment Short) dans tous les secteurs sanitaire,
- L'amélioration de niveau de coopération entre les spécialistes du domaine, l'augmentation du niveau de conscience chez les patient concernant la maladie en utilisant des supports adaptés aux contextes locaux (guides, affiches, vidéo), qui aiderait à réduire la transmission et l'augmentation des infections par le BK.

Références

Bibliographiques

- **Acha P.N. et Szyfres B. (1982).** Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Office international des épizooties. Paris. p 861-865.
- **Ait-Khaled N., Alarcón E., Armengol R., Bissell K., Boillot F., Caminero J.A., Chiang C.Y., Clevenbergh P., Dlodlo R., Enarson D.A., Enarson P., Fujiwara P.I., Harries A.D., Haldal .E., Hinderaker S.G., Lienhardt C., Monedero I., Rieder .H.L., Rusen I.D., Trébucq A., Vandeun A et Wilson N. (2010).** Prise en charge de la tuberculose : guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. Paris, France : Union International contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoire. p 84.
- **Ait-Khaled N et Enarson D. (1999).** Tuberculose : Manuel pour les Etudiants en Médecine. WHO/CDS/TB/99.272, GENEVE. 192 pages.
- **Alihlassa S. (2018).** Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. Revue des Maladies Respiratoires, (N° 35), A234-A235.
- **Al-Orainey, I.O. (2009).** Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? Annals of thoracic medicine 4:5.
- **Aranaz A., Liebana E., Gomez-Mampaso E., Galan J.C., Cousins D., Ortega A., Blazquez J., Baquero F., Mateos A., Suarez G., Dominguez L. (1999).** *Mycobacterium tuberculosis* subsp. caprae subsp. nov.: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. Int J Syst Bacteriol. 49:1263-1273.
- **Aronowitz, R. (2004).** The Rise of Causal Concepts of Disease: Case Histories. Codell Carter K. Aldershot UK: Ashgate Publishing, 2003, pp. 248,(HB)£ 55.00 ISBN: 0-7546-0678-3. IEA.
- **Ayele W.Y., Neill S.D., Zinsstag J., Weiss M.G., Pavlik I. (2004).** Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. Int J Tuberc Lung Dis 8:924-937.
- **Belmahi R. (2000).** La tuberculose péritonéale au CHU Hassan II de Fès : 300 cas. Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès.
- **Bishop P.J et Neumann G. (1970).** The history of the Ziel-Neelsen stain. Tubercle 51:196-206.

- **Bocchino, M., B. Bellofiore, A. Matarese, D. Galati, and A. Sanduzzi. (2009).** IFN-gamma release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations. *Expert review of molecular diagnostics* 9:165-177.
- **Bonard D., Msellati P., Rigouts L., Combe P., Coulibaly D., Coulibaly I.M., Portaels F. (2000).** What is the meaning of repeated isolation of *Mycobacterium africanum*? *Int J Tuberc Lung Dis.* 4:1176-1180.
- **Bouheraoua H. (2013).** La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de fresnes (epsnf). Thèse de doctorat, Faculté de médecine. Université paris diderot - Paris7.
- **Boushab, B. , Savadogo, M. and Sow, M . (2016).** Prevalence of smear-positive pulmonary tuberculosis in Aioun hospital (Hodh El Garbi). *Revue de Pneumologie Clinique* 72, 243–247.
- **Bryant J. M., Harris S. R., Parkhill J., Dawson R., Diacon A. H., van Helden P., Louw C. (2013).** Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a retrospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(10), 786-792.
- **CNMR, Centre National des Maladies Respiratoires, France. (2000).** Rapport : La tuberculose *Lancet* ; 01: 2 p.
- **Cosivi O., Meslen F.X., Daborne C.J. and Grange J.M. (1995).** Epidemiology of *Mycobacterium bovis* in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 14: 733-746
- **Coulon JP et Piette E. (2001).** Tuberculose. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS), Stomatologie*, 22-047-A-10, 14 p.
- **Crubézy E.B., Ludes J.-D., Poveda J., Clayton B., Crouau-Roy., and D. Montagnon. (1998).** Identification of *Mycobacterium* DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie* 321:941-951.
- **David H., Levy-Frebault V., Thorel M.F. (1989).** Méthodes de laboratoire pour mycobactériologie clinique. Institut Pasteur. PARIS. Pages.
- **Découpage administratif de l'Algérie et monographie,**
[http://decoupageadministratifalgerie.blogspot.com/2014/09/
monographie-de-la-wilaya-de-tissemsilt.html ?m=1](http://decoupageadministratifalgerie.blogspot.com/2014/09/monographie-de-la-wilaya-de-tissemsilt.html?m=1)

- **De Jong B.C., Adetifa I., Walther B., Hill P.C., Antonio M., Ota M., Adegbola R.A. (2010).** Differences between tuberculosis cases infected with *Mycobacterium africanum*, West African type 2, relative to Euro-American *Mycobacterium tuberculosis* : an update. FEMS Immunol Med Microbiol. 58:102-105.
- **De Jong B.C., Antonio M., Awine T., Ogungbemi K., De Jong Y.P., Gagneux S., De Riemer K., Zozio T., Rastogi N., Borgdorff M., Hill P. C., Adegbola R.A. (2009).** Use of spoligotyping and large sequence polymorphisms to study the population structure of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in a cohort study of consecutive smear-positive tuberculosis cases in The Gambia. J Clin Microbiol. 47:994-1001.
- **De La Rúa-Domenech R. (2006).** Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 86:77-109.
- **Denis F. Martin C. dans Denis F., Ploy M.C., Martin C., Bingen E., et Quentin R. (2011).** Chapitre : Mycobactéries dans Bactériologie médicale. Edition : Elsevier Masson. p : 507-535.
- **Deschaseaux C. (2005).** Epidémiologie moléculaire de la tuberculose : Etude des souches de *Mycobacterium tuberculosis* par la technique IS611 O-RFLP. Université Henri Poincaré, Nancy 1. 120 p.
- **Diboune, K., Laouar, L., Fezaa, K., Larbani, B., Taright, S. and Makhoulfi, M. (2017).** Prise en charge de la tuberculose dans un SCTMR à Alger sur une période de 5 ans. Revue des Maladies Respiratoires 34, A238.
- **Dolin P.J., Raviglione M.C., and Kochi A. (1994).** Global Tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull. World Health Org. 72: 213-220.
- **DSP Tissemsilt,** <http://www.dsp-tissemsilt.dz/index.php/86-dsp-de-tissemsilt/182-population>
- **DSP Tissemsilt,** <http://www.dsp-tissemsilt.dz/index.php/structure-sanitaire>
- **Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C. (1994).** Manuel de Bactériologie Clinique, 2ème édition. Paris : Elsevier Option Bio, 1994.-3, 1756 pages.
- **Frota C.C., Hunt D.M., Buxton R.S., Rickman L., Hinds J., Kremer K., Van Sollingen D., Colston M.J. (2004).** Genome structure in the vole bacillus,

Mycobacterium microti, a member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex with a low virulence for humans *Microbiology*. 150, 5, 1519-1527.

- **Garrity, G.M., J.A. Bell, et T.G. Lilburn. (2004).** Taxonomic outline of the prokaryotes. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg.
- **Gopi A. (2007).** Diagnosis and treatment of tuberculosis pleural effusion. *Chest*; 131:880- 889.
- **Gassama S.B. (2004).** La tuberculose extra-pulmonaire. Thèse de doctorat, Faculté de médecine, de pharmacie, d'odontostomatologie, Dakar. p17-30.
- **Ghebremichael S., Petersson R., Koivula T., Pennhag A., Romanus V., Berggren I., Petrini B., Hoffner S., Källenius G. (2008).** Molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Sweden. *Microbes Infect.* 10:699-705.
- **Goodfellow M et Minnikin D.E. (1984).** Circumscription of the genus. p: 1-24 In: G.P. Kubica and L.G. Wayne, eds. *The Mycobacteria: a sourcebook, part A*. Dekker, New York
- **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.
- **Kevin A et Alame E. (2016).** Les infections à mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à Libreville : profil des résistances aux antibiotiques et diversité génétique. Thèse de doctorat : Université Sorbonne Paris, p 164.
- **Lalvani A. (2007).** Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *CHEST Journal* 131:1898-1906.
- **Leblanc C. (2012).** Rôle de la 4'-phosphopantéthéïnyl transférase PptT dans la multiplication et la persistance de *Mycobacterium tuberculosis* et mise en place d'un test d'activité enzymatique pour la recherche de nouveaux antituberculeux. Thèse de doctorat en microbiologie. Université de Toulouse III. Paul Sabatier. p 9-10.
- **L'Hadj M., A. Fissah., and S. Nafti. (2006).** Les nouveaux tests de diagnostic de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires* 23:85-87.
- **Le Minor L et Veron M. (1990).** *Bactériologie médicale*. Flammarion. Paris. 1107 pages.

- **Lanoix JP., Douadi Y., Borel A., Andrejak C., El Samad Y., Ducroix JP., Schmit JL. (2011).** Traitement de la tuberculose ganglionnaire des recommandations à la pratique. *Médecine et maladies infectieuses*. 41:87-91.
- **Major, R.H. (1945).** *Classic Descriptions of Disease* Charles C Thomas. Publisher, Springfield, Ill.
- **Mazza-Staldera J, Nicoda L, Janssens J.P. (2012).** La tuberculose extra pulmonaire.

Revue des Maladies Respiratoires. 29: 566–578.

- **Merchant I.A. et Barner R.D. (1981).** Tuberculosis. Chapter 59. In: I.A. Merchant and R.D. Barner (eds.): *An outline of infectious diseases of domestic animals*. 3rd edition. Iowa State University Press. Ames Iowa, U.S.A.
- **Meyer C.G., Scarisbrick G., Niemann S., Browne E.N., Chinbuah M.A., Gyapong J., Osei I., Owusu-Dabo E., Kubica T., Rusch-Gerdes S., Thye T., Horstmann R.D. (2008).** Pulmonary tuberculosis : virulence of *Mycobacterium africanum* and relevance in HIV co infection. *Tuberculosis*. 88: 482-489.
- **Meyssonnier V. (2012).** Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux ; santé publique et épidémiologique. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie Curie. Paris.
- **Millet J. (2011).** Evaluation de marqueurs génétiques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* combinée à l'utilisation d'outils bio-informatiques : apport en épidémiologie et phylogénie de la tuberculose. Université des Antilles et de la Guyane, GUYANE. 171 pages.
- **Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, Direction de la Prévention, Manuel de la lutte antituberculeuse – Edition. (2011).**
- **Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé le 24 mars 2021 .**
- **Mouton Y., Deboscker Y., Dubreuil L., Thabaut A. (1997).** Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. John Libbey Eurotext. Paris. 261 pages.
- **Nacer L et Lakhel N. (2018).** Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine. Étude rétrospective de trois ans, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

- **Noll H., Bloch H., Asselieno J., Lederer E. (1956).** The chemical structure of the cord factor of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochim Biophys Acta* 20:299-309.
- **Nouvel L.X.M. (2005).** Recherche de marqueurs génétiques de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antibiotiques en République Centrafricaine. Université Paul Sabatier de Toulouse, TOULOUSE. 106 pages.
- **Nyamogoba, H. and Mbuthia, G. (2018).** Gender-age distribution of tuberculosis among suspected tuberculosis cases in western Kenya. *Medicine Science International Medical Journal* 1–5.
- **Olivia V. (2017).** Médecin généraliste et tuberculose : enquête auprès des médecins généralistes de côte d’or sur les habitudes de prise en charge d’une suspicion de tuberculose pulmonaire. Thèse de doctorat, Université de Bourgogne l’UFR, Dijon, 85p.
- **OMS (2016).** Tuberculose: profils de pays.
- **OMS (2020).** Rapport sur la tuberculose dans le monde, resume d’orientation 2020.
- **OMS (2021).** <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- **O'reilly L.M et Daborn C.J. (1995).** The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man : a review. *Tuber Lung Dis.* 76 Suppl 1:1-46.
- **Poulet, S. (1994).** Organisation génomique de *Mycobacterium tuberculosis* et épidémiologie moléculaire de la tuberculose. Thèse de Doctorat. Université Paris 6. 190p.
- **Richeldi, L. (2006).** An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *American journal of respiratory and critical care medicine* 174:736-742.
- **Saltini, C. (2006).** Chemotherapy and diagnosis of tuberculosis. *Respir Med* 100:2085-2097.
- **Sara, A. (2020).** Etude génétique et épidémiologique de la tuberculose (Doctoral dissertation, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem).
- **Shinnick, T.M., et R.C. Good. (1994).** Mycobacterial taxonomy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13:884-901.
- **Sidhom, M.et Gamara D. (2011).** Guide de prise en charge de la tuberculose. Ministère de la Santé Publique. Tunisie Site web :
<http://www.rev-tun infectiologie.org/news/650a0f06494303ec67b932cfa59b9286.pdf>

- **Sommers H.M. et Good R.C. (1985).** *Mycobacterium*. In: E.H. Lennette, A. Ballows, W.L. Hausler and H.J. Shadomy, eds. Manual of Clin. Microbiol. 4th ed. American Society for Microbiol., Washington, D.C.
- **Sreevatsan S., Pan X., Zhang Y., Deretic V., Musser J.M. (1997).** Analysis of the oxyR-ahpC region in isoniazid-resistant and -susceptible Mycobacterium tuberculosis complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. Antimicrob Agents Chemother. 41:600-606.
- **Tortoli, E. (2006).** The new mycobacteria: an update. FEMS Immunology & Medical Microbiology 48:159-178.
- **Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (2010).** Prise en charge de la tuberculose. 6eme édition. Paris.
- **UMVF. (2013).** Démarche du diagnostic, microbiologique d'une tuberculose.
- **Van Soolingen, D., T. Hoogenboezem., P.E.W. De Haas., P.W.M. Hermans., M.A. Koedam., K.S. Teppema., P.J. Brennan., G.S. Besra., F. Portaels., and J. Top. (1997).** A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 47:1236-1245.
- **Varaine F. et Rich M.L. (2014).** Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de Santé. Edition : Médecins sans frontières et partners in health.

Site web : http://refbooks.msf.org/msf_docs/fr/tuberculosis/tuberculosis_fr.pdf

- **Vincent L.F et Portaels. (1992).** Méthodes rapides de détection et de diagnostic des mycobactéries : actualités et perspectives. Méd. Mal. Infect. 22: 391-409.
- **Wayne L.G. et Kubica G.P. (1986).** Mycobacteriaceae. Section 16, Mycobacteria. P: 1436-1457 in: P.H.A. Snealth, N.S. Mair., M. E. Sharpe and J.G. Holt (eds.). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol.2. Williams and Wilkins, Baltimore
- **WHO (2015).** Global Tuberculosis report 2015.
- **WHO. (2009).** Global Tuberculosis Control –epidemiology, strategy, financing [en ligne]. Genève: World Health Organization. 303 p. [Consulté en juillet 2016].
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/

- **WHO (2010).** Global Tuberculosis Control: WHO report 2010 [en ligne]. Genève: World Health Organization. 204 p. [Consulté en juillet 2016]. <http://www.who.int/tb/country/en/index.html>.
- **Wilson G.S et Miles A. (1975).** *Mycobacterium*. Pp: 565-612 in: Topley and Wilson's Principles of bacteriology, virology and immunology. Vol.1. 6th ed. Edward Arnold Publishers Ltd.
- **Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. (1992).** The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. Nature. 358:591-593.
- **Zink A.R., Sola C., Reischl U., Brabner W., Rastogi N., Wolf H. and Nerlich A.G. (2003).** Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. J. Clin. Microbiol. 41: 356-367.
- **Zumla A., Raviglione M., Hafner R. (2013).** Tuberculosis, the new England journal of medicine 8(20), 745-55.