



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 académique en

Filière : Biologie

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présentée par : BELABED ZAHRA

BALEGHE MIMOUNA

Thème

Etude descriptive et épidémiologique de la tuberculose dans la wilaya Tissemsilt

Soutenu le, 22/06/2022

Devant le Jury :

LABASS S	Président	Prof.	Univ-Tissemsilt
BEKKADA A	Encadreur	Prof	Univ-Tissemsilt
DRIS B	Examinatrice	Prof	Univ-Tissemsilt

Année universitaire : 2021-2022

Dédicace

Je dédie ce travail à

A ma très chère mère

Votre patience, votre gentillesse, votre courage et votre sacrifice méritent nos remerciements et notre amour.

Tu as toujours été là pour me diriger vers le bon chemin.

Vous faites beaucoup d'efforts pour que rien ne manque. Vous êtes une mère merveilleuse.

Je vous aime et vous souhaite une longue vie, une bonne santé et un bonheur durable

A mon très cher père

Je te remercie sincèrement pour ton soutien moral et tes encouragements, tu as été

Le meilleur guide de ma vie.

Cet humble travail est le fruit de tous les sacrifices qui nous ont donné l'éducation.

J'ai toujours souhaité le meilleur pour nous.

Je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A mes chers frères

Merci pour tes encouragements et ton soutien moral et matériel, ma très chère, mbarka et khalida sœur.

Et je n'oublierai pas mes grands remerciements à mon frère bien-aimé Hani pour m'avoir soutenu contre vents et marées.

Merci de votre patience et de votre persévérance pour que je réussisse.

Mes chères Amies

naima , samira ,fatma zahraa et bakhta

Vous étiez pour moi ma 2ème petite famille, veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

ZAHRA

Dédicace

AU NOME DE DIEU CLÉMENT ET MISÉRICORDIEUX

Je dédie ce travail à

***A mes très chère parent Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous et
montrer le droit chemin. Vous avez déployé énormément Je t'aime et je te souhaite
Longue vie dans la bonne santé et le bonheur***

***A mes sœurs: Ahlam, Amira, Ouarda
A mes neveux: Adem, Fayssel, Issame
A mes nièces: Ranya, Maroua .Hidaya***

et A toute ma grande famille

A ma binôme : Zahra

A toute ma promotion de M2 microbiologie 2021/2022

Je vous remercie pour vos encouragements, votre soutien moral

MIMOUNA

Remerciement

Nous nous devons de remercier ALLAH le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous a données pour l'achèvement de ce travail.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidés à faire cet humble travail, à tous ceux qui nous ont donné leurs conseils et leurs encouragements.

Je tiens à remercier Monsieur le docteur Bekada .A pour avoir accepté de juger ce travail de mémoire et d'en être le rapporteur. Je vous remercie pour avoir dirigé ce travail.

Je tiens à manifester ma reconnaissance pour votre gentillesse, C'est une chance inouïe d'avoir eu l'occasion de travailler sous votre direction. Vous avez tout mon respect et toute mon admiration.

Remercier les membres du jury pour cette Ils ont donné de leur temps

Et de leur énergie pour suivre les étapes de mon travail. Nous

Remercions également tous nos professeurs de Département des

Sciences biologique

ZAHRA&MIMOUN

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe tuberculosis principalement le *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Le développement de la tuberculose se fait en deux étapes. La première survient quand une personne est exposée aux bacilles d'un patient atteint d'une forme contagieuse de tuberculose et qu'elle est infectée (infection tuberculeuse). Lors de la seconde étape, la personne atteinte d'infection tuberculeuse développe divers signes et symptômes indicateurs de la maladie (tuberculose active).

Les principaux résultats des données épidémiologiques émanant de la direction de la santé de la wilaya de Tissemsilt pour l'année 2020, ont montré que les tranches d'âge situées entre 15- 24ans, 25-34ans, 35-44ans et 45-54 ans sont les plus touchées, avec une certaine prédominance chez les hommes (60%) par rapport aux femmes (40%).

Il a été aussi noté que les variations des nombres des cas selon l'âge durant l'année 2021, montrent une absence des cas de tuberculose chez la tranche d'âge de 0-14 ans, contrairement aux tranches d'âge de 15-24 ans, 25-34 ans, 35-44 ans. Par ailleurs, l'incidence des cas de tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic durant l'année 2021, a révélé une hausse des cas de tuberculose des ganglions avec 63 cas prouvés, alors que les autres cas extra-pulmonaires sont moins présents, pleurale (20 cas), péritonéale (07 cas), ostéo-articulaire (05 cas), uro-génitale (02 cas) et méningée (01 cas

La tuberculose se traite par antibiotiques. Les médicaments les plus importants du traitement de la tuberculose pharmacosensible sont l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E).

Mots clés : tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, épidémiologie, prévention

ملخص

السل هو مرض معدٍ تسببه بكتيريا المتفطرة من مجمع السل ، وبشكل رئيسي المتفطرة السلية أو عصية كوخ ، يحدث تطور مرض السل على مرحلتين، يحدث الأول عندما يتعرض الشخص لعصيات من مريض مصاب بنوع معدٍ من مرض السل ويصاب بالعدوى (عدوى السل). في المرحلة الثانية، تظهر على الشخص المصاب بمرض السل علامات وأعراض مختلفة تدل على المرض (السل النشط).

أظهرت النتائج الرئيسية للبيانات الوبائية من دائرة صحة ولاية تيسمسيلت لعام 2020 أن الفئات العمرية بين 15-24 سنة ، 25-34 سنة ، 35-44 سنة ، 45-54 سنة هي الفئات العمرية الأكثر تضررا ، مع غلبة معينة لدى الرجال (60%) مقارنة بالنساء (40%). كما لوحظ أن الاختلافات في عدد الحالات حسب العمر خلال عام 2021 تظهر عدم وجود حالات مرض السل في الفئة العمرية 14-0 سنة ، على عكس الفئات العمرية 15-24 سنة ، 25-34 سنة ، 35-44 سنة. كما كشفت حالات الإصابة بمرض السل خارج الرئة حسب الموقع وتأكيد التشخيص خلال عام 2021 عن زيادة حالات السل في العقد الليمفاوية المؤكدة بواقع 63 حالة ، في حين أن الحالات الأخرى خارج الرئة الرئوي كانت أقل. الحاضر ، الجنبي (20 حالة) ، الصفاق (07 حالات) ، العظم المفصلي (05 حالات) ، الجهاز البولي التناسلي (02 حالة) والسحايا (01 حالة)

يُعالج السل بالمضادات الحيوية. أهم الأدوية في علاج السل الحساس للأدوية هي أيزونيازيد (H) ، ريفامبيسين (R) ، بيرازيناميد (Z) وإيثامبوتول (E).

السل ، المتفطرة السلية ، علم الأوبئة ، الوقاية

الكلمات المفتاحية:

Abstract

Tuberculosis is a contagious infectious disease caused by mycobacteria of the tuberculosis complex, mainly *Mycobacterium tuberculosis* or Koch's bacillus. The development of tuberculosis occurs in two stages. The first occurs when a person is exposed to bacilli from a patient with a contagious form of tuberculosis and becomes infected (tuberculosis infection). In the second stage, the person with TB infection develops various signs and symptoms indicative of the disease (active TB).

The main results of epidemiological data from the health department of the wilaya of Tissemsilt for the year 2020 showed that the age groups between 15-24 years old, 25-34 years old, 35-44 years old and 45-54 years old are the most affected, with a certain predominance in men (60%) compared to women (40%).

It was also noted that the variations in the number of cases according to age during the year 2021, show an absence of cases of tuberculosis in the age group of 0-14 years, unlike the age groups of 15- 24 years old, 25-34 years old, 35-44 years old. In addition, the incidence of cases of extra-pulmonary tuberculosis according to the site and confirmation of the diagnosis during the year 2021, revealed an increase in cases of lymph node tuberculosis with 63 proven cases, while the other extra-pulmonary cases pulmonary are less present, pleural (20 cases), peritoneal (07 cases), osteo-articular (05 cases), uro-genital (02 cases) and meningeal (01 cases)

Tuberculosis is treated with antibiotics. The most important drugs in the treatment of drug-sensitive tuberculosis are isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E).

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiology, prevention

Liste d'abréviation

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique message

ATS : American Thoracic Society

BAAR : Bacille Acido- Alcoolo- Résistant.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

CD : Cluster de différenciation

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Cm : centimètre

E : Ethambutol

EM : Examen microscopique

EMB : Ethambutol

EPT : L'excès de tuberculose pulmonaire

HAS : Haute Autorité de Santé.

IDR : Intra-dermo-Réaction

INH : Isoniazide

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITL : Infection tuberculeuse latente

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LZD : Les oxazolidinones (linézolide)

Liste d'abréviation

µm : Micromètre

MDR : Multi-Drug Resistance

ml : Millilitre

mm : Millimètre

min : Minutes

OMS : Organisation Mondiale de la santé.

PAS : Acide *Para*-AminoSalicylique

PC : Phase de continuation

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

Site P : Site de peptidyl

PEV : Programme élargi de vaccination

PIT : Primo-infection tuberculeuse

PNLT : Programme national de lutte contre la tuberculose.

Pto : La Prothionamide

PZA : pyrazinamide

PZase : Pyrazinamidase

R ou RMP(RIF) : Rifampicine

RFB : Rifabutine

RFL : Rifalazil

RFP : Rifapentine

RIF : Rifampicine

Liste d'abréviation

S ou SM : Streptomycine

SIDA : Syndrome de l'immuno déficience acquise

Sp : species

T : thymus

TB : Tuberculose

TBE : Tick-borne encephalitis

TBP : Tuberculose post-primaire

TEP : Tuberculose Extrapulmonaire

TNF : Facteur de nécrose des tumeurs

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organisation

XDR-TB : Extensive Drug-Résistant Tuberculosis

Liste de tableaux

N° Tableau	Titre	Page
1	Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse	26
2	Echelle de positivité des résultats de bacillo-scopie d'Expectorations recommandées par L'UICTMR	39
3	Répartition des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif par tranche d'âge par sexe dans année 2020	40
4	Variation des nombres des cas selon l'âge durant l'année 2021	40
5	Répartition des cas de Tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2021	42
6	Résultats des statistiques d'analyse microscopique au cours des quatre premiers mois de l'année 2022	43

Liste de figure

N° Figure	Titre	Page
1	Taux d'incidence de la tuberculose en 2011-2012	05
2	Evolution de l'incidence entre 1990 à 1999	06
3	Evolution de l'incidence de la tuberculose entre 2000 à 2010	07
4	Photo d'une Kérato-conjonctivite	08
5	Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire	09
6	Tuberculose (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée	09
7	Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulair	10
8	Radiographique pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire	13
9	Colonies de Mycobactérium tuberculosis sur milieu de Lowenstein-Jensen	16
10	Classification des mycobactéries	17
11	Schémas des enveloppes cellulaires des mycobactéries	18
12	Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculose	19
13	Etallement du crachat sur lame	32
14	La fixation des lames	33
15	Les lames fixées sur le support de coloration	33
16	Recouvrir les lames par fuchsine phénique	34
17	Flambage des lames	34

Liste de figure

18	Rinçage à l'eau	34
19	La décoloration à l'acide acétique	35
20	Rinçage à l'eau	35
21	La décoloration à l'alcool	35
22	La contre coloration au bleu de méthylène	36
23	Mise au point	36
24	Lecteur en créneau	37
25	Lame positive	39
26	L'incidence de la tuberculose pulmonaire à frottis+ par tranche d'âge et sexe année 2020	40
27	Le pourcentage des nombres des cas selon l'âge	41
28	L'incidence des cas de Tuberculose extrapulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2021	42
29	Histogramme des résultats des cas positifs et négatifs	43

Remerciement	
Résumé	
الملخص	
Abstract	
Liste des abréviations	
Liste de tableaux	
Liste de figure	
Introduction	1

Etude bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la tuberculose

1. Description et épidémiologie	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Épidémiologie.....	5
1.2.1. Dans le Monde	5
1.2.2. En Algérie.....	6
2. Les types de la tuberculose.....	7
2.1. Tuberculose pulmonaire (TBP).....	7
2.2. La tuberculose post-primaire.....	8
2.3. La tuberculose extra pulmonaire	8
2.3.1. La tuberculose ganglionnaire.....	9
2.3.2. La tuberculose du système nerveux central	9
2.3.2.1. La méningite tuberculeuse	9
2.3.2.2. Les tuberculoses intracrâniens	10
2.3.2.3. La tuberculose ostéoarticulaire	10
2.3.2.4. La tuberculose urogénitale.....	11
2.3.2.5. Tuberculose génitale féminine et infertilité.....	11
2.3.2.6. La tuberculose digestive.....	12
2.3.2.7. La pleurésie tuberculeuse	12
2.3.2.8. Autres localisations possibles.....	12
2.3.3. La tuberculose miliaire.....	12
3. Le BCG.....	12
3.1. L'histoire du BCG.....	13
3.2. Composition	13
3.3. Les mécanismes d'action du BCG	14

Chapitre II : Mycobactérium tuberculosis

1. Caractéristiques générales.....	16
2. Classification	16
3. Enveloppe mycobactérie.....	17
4. Modes de transmission.....	18
5. Diagnostic de la tuberculose.....	19
5.1. L'intradermoréaction.....	19
5.2. Test de dosage de la production de l'interféron Gamma des lymphocytes.....	19
5.3. Imagerie médicale.....	20
5.4. Examen bactériologique.....	20
5.4.1. L'examen microscopique direct.....	20
5.4.2. La mise en culture sur le milieu Lowenstein Jensen.....	20
5.5. L'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture:.....	20
5.6. Antibiogramme.....	20

Chapitre III : Traitement et principaux agents antituberculeux

1. Antituberculeux et cibles biologiques	23
1.1. Les antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne.....	23
1.1.1. L'Isoniazide.....	23
1.1.2. L'Ethambutol	23
1.2. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique mycobactérie.....	23
1.2.1. La rifampicine.....	23
1.2.2. Aminosides et composés apparentés.....	24
1.3. Antituberculeux sans cibles définies	24
1.3.1. Acide <i>Para</i> -amino-salicyliques (PAS).....	24
1.3.2. Pyrazinamide (PZA).....	24
1.4. Antituberculeux en phases d'essais cliniques.....	25
1.4.1. Les oxazolidinones : linézolide.....	25
1.4.2. Les nouvelles rifamycines	25
2. Modalité de traitement	25
2.1. Médicaments de première ligne.....	25
2.2. Les médicaments de seconde ligne.....	27

Sommaire

2.3. Cas des bacilles multi résistants.....	27
2.4. Autres traitements	27

Etude expérimentale

Chapitre IV: Matériels et méthode

1) Objectif d'étude.....	30
2) Cadre d'étude.....	30
3) Période d'étude.....	30
4) Matériel et méthodes.....	30
4.1. Échantillonnage.....	30
4.2. Le recueil des prélèvements.....	30
4.3. Examen microscopique des crachats.....	31
4.3.1. Principe.....	31
4.3.2. Matériel.....	31
4.3.3 .Les réactifs.....	31
4.4. Technique.....	32
4.4.1. Préparation des frottis.....	32
4.4.1.1. L'étalement.....	32
4.4.1.2. Le séchage.....	33
4.4.2. La fixation.....	33
4.4.3. La coloration de ZIEHL-NEELSEN	33
4.4.3.1. La coloration par la fuchsine phénique.....	33
4.4.3.2. Décoloration.....	35
4.4.3.3. Contre-coloration.....	35
4.5. Examen des lames.....	36
4.5.1. Mise au point.....	36
4.5.2. Lecture en créneau.....	37
Résultat	38
Discussion.....	44
Conclusion.....	46

INTRODUCTION

Introduction

La tuberculose est l'une des maladies les plus meurtrières dans le monde, représentant la deuxième cause de mortalité après le VIH. Ce taux de mortalité est aggravé par l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime à 35 millions le nombre de décès par tuberculose entre 2000 et 2020 si aucune amélioration n'est faite dans le cadre du contrôle de cette infection (**OMS, 2012**).

La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. Le bacille de Koch a été découvert au 19^e siècle, précisément en 1882. Autrefois soignée dans les sanatoriums par des cures de soleil et de plein air, la tuberculose a vu reculer son incidence au 20^e siècle, grâce au développement de l'hygiène et à l'apparition des premiers antibiotiques tels que la streptomycine en 1943. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. La maladie recule lentement chaque année et on estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces (**WHO Report, 2015**).

Afin de déterminer les paramètres de cette maladie dangereuse, qui sévit particulièrement dans les pays du tiers monde et qui est apparue de manière significative dans notre pays, il convient d'examiner cette infection conformément à l'arrêté et au plan d'action proposés. Dans le préambule. Nous chercherons à examiner respectivement les points importants et détaillés qui caractérisent avec précision la nature et l'évolution de cette infection (épidémiologie, *Mycobacterium Tuberculosis*, traitement et Modalité de traitement), de sorte que notre étude repose sur l'étude de l'évolution et de la propagation de la maladie dans ces dernières années particulièrement dans la wilaya de Tissemsilt.

ETUDE
BIBLIORAPHIQUE

CHAPITRE I

Généralité sur la tuberculose

1. Description et épidémiologie

1.1. Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse, causée par une bactérie : *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch, découverte par le médecin allemand Robert Koch en 1882. Elle affecte souvent les poumons, mais elle peut aussi toucher les oses, les reins, les ganglions lymphatiques et le cerveau. Elle est considérée comme l'une des maladies les plus dangereuses (Arnaud, 2010 ; Pilly ,2012).

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Dans le Monde

Chaque année, environ 1 % de la population mondiale est nouvellement infectée et 9 millions de personnes développent la maladie selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

En 2011, le plus grand nombre de cas a été enregistré en Asie, qui totalise 60 % des nouveaux cas mondiaux. En 2012, 8,6 millions de personnes ont développés la maladie et la tuberculose a tué 1,3 millions de personnes dans le monde. Mais l'Afrique subsaharienne reste la région du monde la plus touchée avec plus de 255 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2012 (OMS, 2012).

L'association avec l'infection par le VIH est fréquente, les deux agents infectieux accélérant mutuellement leurs progressions. Ainsi en 2012, 320 000 personnes sont décédées d'une tuberculose associée au VIH. Environ un patient sur 4 atteint du VIH décède d'une tuberculose.

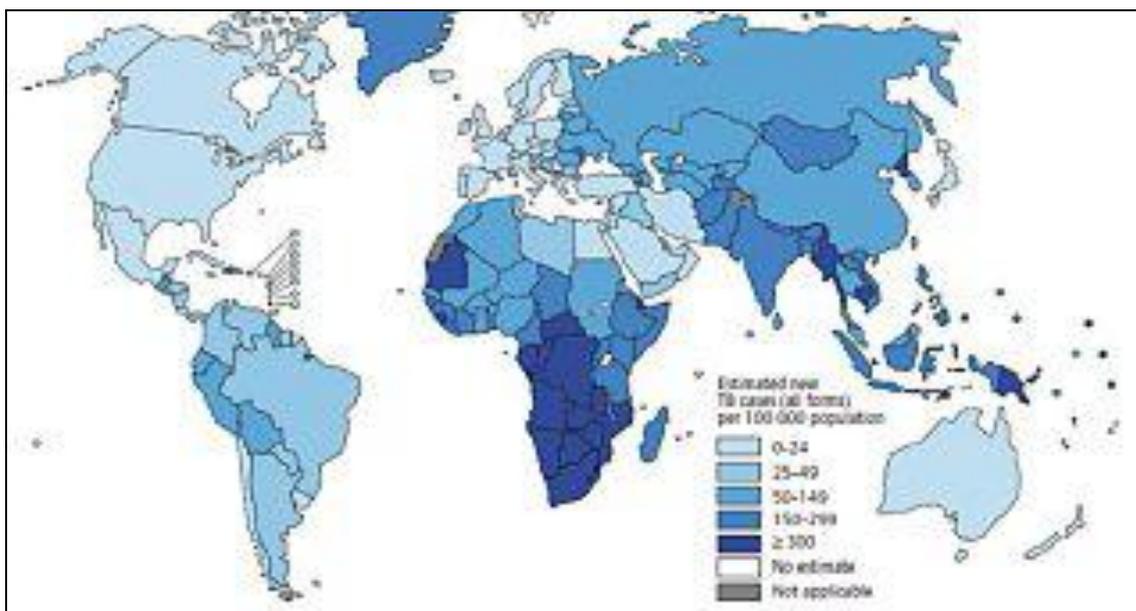


Figure 01:Taux d'incidence de la tuberculose en 2011-2012(WHO Report, 2011)

1.2.2. En Algérie

En 1991 à 1999 : l'incidence déclarée de la tuberculose toutes formes, s'élève progressivement pour atteindre 60 cas pour 100 000 habitants. Pendant cette période, marquée par les déplacements de populations vivant dans les zones rurales reculées et l'insécurité empêchant les visites de supervision, on observe une stabilité relative de l'incidence annuelle des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive déclarés, qui reflète la persistance d'une proportion non négligeable de la population vivant au dessous du seuil de pauvreté (**Manuel de la lutte Antituberculeuse, 2011**).

Dans le même temps, l'incidence annuelle des cas de tuberculose extra-pulmonaire déclarés augmente, rejoignant la courbe d'incidence des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Les cas de tuberculose extra-pulmonaire conséquences plus ou moins retardées de la primo-infection tuberculeuse, traduisent à la fois l'intensité de la transmission du bacille dans la population jeune et l'amélioration progressive de la couverture sanitaire de la population au cours de cette période (**Manuel de la lutte antituberculeuse, 2011**).

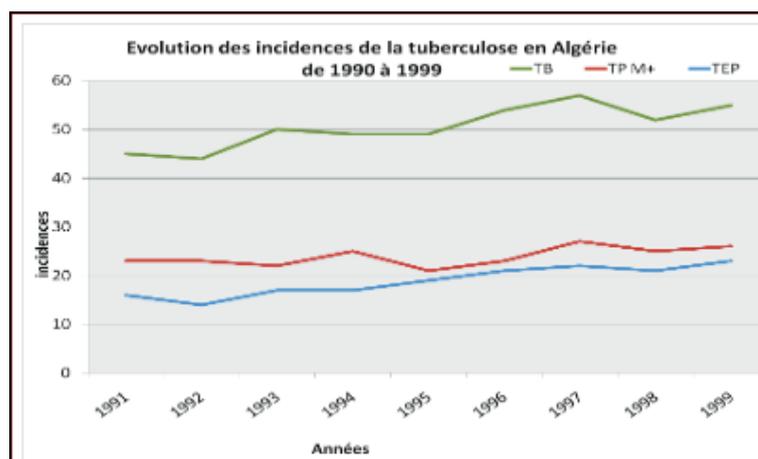


Figure 02: Evolution de l'incidence entre 1990 à 1999 (Manuel de la lutte antituberculeuse, 2011)

De 2000 à 2010 : après la relance des activités du programme antituberculeux et grâce aux séminaires d'information qui ont eu lieu en 2001 et 2002, les données concernant la déclaration des cas sont exhaustives et concordantes. La tendance observée au cours de la décennie 1991-2001 se confirme : stabilisation de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse autour de 26 cas pour 100 000 habitants et persistance d'un niveau élevé de l'incidence déclarée des cas de tuberculose extra pulmonaire (plus souvent présumés que prouvés (**leunaM de la lutte antituberculeuse, 2011**)).

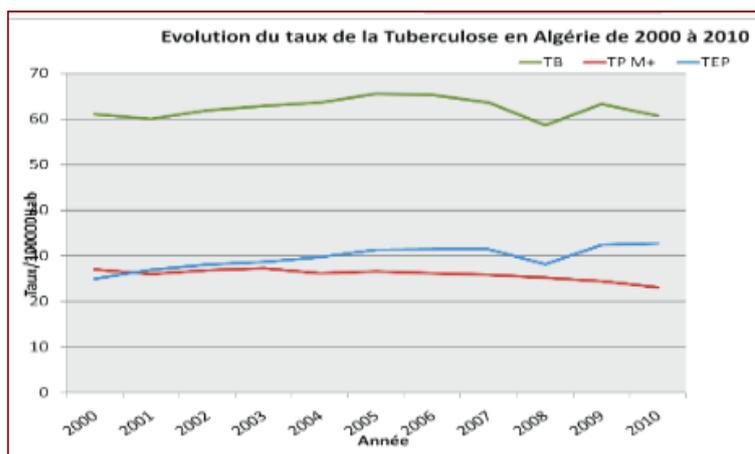


Figure 03: Evolution de l'incidence de la tuberculose entre 2000 à 2010 (Manuel de la lutte antituberculeuse, 2011)

2. Les types de la tuberculose

2.1. Tuberculose pulmonaire (TBP)

La TBP peut être qualifiée de primo-infection tuberculeuse ou de tuberculose post-primaire (secondaire). La tuberculose pulmonaire est la plus fréquente et ses symptômes se manifestent par : une fièvre traînante, avec souvent des sueurs nocturnes ; une toux chronique avec des crachats épais, comportant parfois quelques filets de sang ; un essoufflement ; des douleurs dans la poitrine ; un état de fatigue ; une perte d'appétit, un amaigrissement.

2.1.1. La primo infection

Les personnes nouvellement infectées, pour la plupart, ne présentent pas de symptômes. Pour qu'ils ne présentent aucun signe clinique, qu'ils ne soient pas contagieux et que leur radiographie pulmonaire soit normale, on parle alors d'infection tuberculeuse latente (ITL).

Dans un petit nombre de cas, le tube digestif entraîne une légère détérioration de l'état général avec asthénie.

Une fièvre modérée. Rarement, érythème noueux, kératoconjonctivite phlycténulaire ou sérovibrineuse. Elle se traduit par un simple virage des réactions cutanées tuberculiniques. La PIT est dite alors latente. La PIT passe souvent inaperçue (**Pilly, 2014**).

La seule méthode de diagnostic pour PIT est de démontrer une hypersensibilité retardée en changeant la réaction intradermique (IDR) en tuberculine. En raison de la pauvreté et de l'absence de caractéristiques cliniques, le diagnostic de PIT est basé sur la démonstration d'une réponse immunitaire spécifique (**Billy et Perronne, 2004**).



Figure 04:Photo d'une Kérato-conjonctivite (<https://www.researchgate.net>)

2.2. La tuberculose post-primaire

La tuberculose post-primaire peut survenir plusieurs années après l'infection initiale, après réactivation d'une infection tuberculeuse latente. Il peut s'agir d'une réaction à un déclencheur, tel qu'un système immunitaire affaibli en raison d'une infection par le VIH. La réponse immunitaire du patient conduit à une lésion pathologique généralement localisée, souvent accompagnée de la destruction du tissu pulmonaire et de la formation de cavernes. La tuberculose affecte généralement les poumons (80 à 85 %), mais elle peut attaquer n'importe quelle partie de l'organisme.

Les caractéristiques de la TBP post-primaire sont une destruction étendue des poumons avec la présence de cavernes, et des cultures et/ou frottis d'expectoration positifs.

Ce type de tuberculose est souvent plus contagieux que la primo-infection tuberculeuse.

(Ait Khaled et Donald, 2003).

2.3. La tuberculose extra pulmonaire

L'excès de tuberculose pulmonaire (EPT) est classiquement défini comme une atteinte d'un organe autre que les poumons. Cette définition inclut les formulaires publiés. Elle peut être isolée ou associée à une atteinte pulmonaire. Par ordre de fréquence, les foyers extra pulmonaires touchés par la tuberculose sont le plus souvent les ganglions lymphatiques, la plèvre et les voies respiratoires, le système génito-urinaire, l'os et articulations, méninges, péritoine et péricarde.

Cependant, presque tous les systèmes organiques peuvent être affectés. En raison de la propagation par le sang parmi les personnes vivant avec le VIH, la TEP est plus courante aujourd'hui qu'elle ne l'était par le passé **(Stelianides et al., 1997).**

2.3.1. La tuberculose ganglionnaire

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 (Elloumi et al., 1999).



Figure 05: Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire (<http://photos1.blogger.com>)

2. 3.2. La tuberculose du système nerveux central

L'implication de la tuberculose dans le système nerveux central représente environ 1 % des cas de tuberculose, mais ses conséquences peuvent être dévastatrices avec le taux de mortalité signalé dans les pays en développement allant de 44 à 69 %.

2.3.2.1. La méningite tuberculeuse

À méningo-encéphalite tuberculeuse est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle associe au tableau méningé, une atteinte encéphalique avec des troubles de la conscience, une perturbation des fonctions supérieures et des signes de focalisation neurologique (Morales et al., 2011).

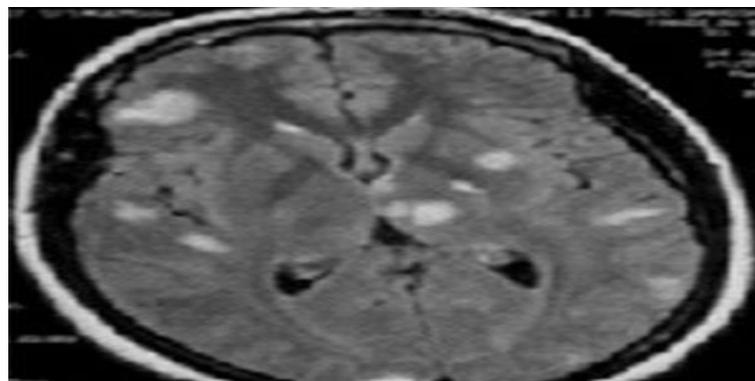


Figure 06 : Tuberculose (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuro-méningée (<https://www.researchgate.net>)

2.3.2.2. Les tuberculoses intracrâniens

La tuberculose est une masse granulomateuse de masses vasculaires avec un centre nécrotique (caséum) qui mesure souvent 2 à 8 cm, entouré de tissu cérébral normal avec un œdème périphérique. Les patients peuvent présenter de la fièvre, des céphalées, des vomissements, un déficit neurologique focal et un œdème papillaire.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse repose sur une étude du liquide céphalo-rachidien, qui apparaît comme un liquide clair, riche en albumine et en lymphocytes, et pauvre en glucides.

Le germe, rarement isolé par examen direct du liquide céphalo-rachidien, est souvent isolé par culture dudit liquide sur milieu de Lowenstein. 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 (Adonise, 2004).

2.3.2.3. La tuberculose ostéoarticulaire

C'est une maladie très courante dans les pays sous-développés. Il est préférable de l'appliquer sur les lésions osseuses préexistantes et les articulations portantes telles que la colonne vertébrale, les hanches et les genoux (Pertuiset et al., 1997).

L'absence des signes cliniques habituels rend le diagnostic difficile. Le « Mal de Pott » ou tuberculose de la colonne vertébrale, est une forme grave de la maladie en raison des conséquences neurologiques qu'elle peut avoir.

Le scanner et les RMI de la colonne vertébrale sont parmi les techniques les plus sensibles pour confirmer une suspicion du « Mal de Pott ». Si les radiographies sont normales et que le résultat de la microscopie et de la culture des crachats est négatif, une biopsie osseuse est nécessaire au diagnostic bactériologique de la maladie (ATS, 2000).



Figure 07: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulair

(<https://www.researchgate.net>)

2.3.2.4. La tuberculose urogénitale

Elle représente environ 5,3% du TBE. Chez les hommes, il peut affecter les reins, les uretères, la vessie, la prostate, le canal déférent, l'épididyme et les testicules. L'affection la plus courante chez les femmes est la salpingite.

Les reins, les uretères et la vessie BK atteignent les reins via la circulation sanguine, le plus souvent à partir du foyer pulmonaire.

Les bacilles résident à la jonction cortico-spinale et forment des granulomes, qui peuvent rester stables pendant de nombreuses années, puis se réactiver et provoquer une papillomatite.

Au stade initial, le patient est asymptomatique. Avec le développement de la maladie, une nécrose papillaire peut survenir avec la formation de cavités, la destruction du parenchyme rénal et son extension au système collecteur.

L'imagerie montre une irrégularité du calice rénal d'aspect typique (papillon). La dilatation des uretères provoque initialement des ulcères avec des irrégularités de la membrane muqueuse et conduit finalement à une fibrose de l'uretère.

Une lésion de l'uretère ainsi qu'une lésion du ganglion autour de la jonction utéro-vésicale peuvent provoquer une hydronéphrose, même sous traitement, qui doit être examinée systématiquement par échographie lors du diagnostic, et 2 mois après le traitement.

Ce n'est qu'en cas d'atteinte de la vessie que le patient développe des symptômes fréquents, des douleurs pendant la miction et/ou une hématurie.

La présence de pyurie stérile est une caractéristique distinctive. L'examen bactériologique des urines (microscopie, culture) permet de poser le diagnostic avec une sensibilité rapportée entre 37 à 79 %. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) permet de poser le diagnostic dans les 24 à 48 heures avec une sensibilité de 75 à 94 %. Les formes sévères de cystite entraînant une rupture du volume vésical nécessitent parfois une reconstruction (**Shteynshlyuger, 2008**).

2.3.2.5. Tuberculose génitale féminine et infertilité

Chez 94 % des femmes atteintes de tuberculose génitale, les trompes de Fallope sont atteintes, presque toujours bilatéralement. La voie de dissémination est hématogène.

La présentation clinique est souvent asymptomatique et est découverte lors d'investigations gynécologiques pour infertilité. La salpingite tuberculeuse provoque stérilité chez 44 à 73% des femmes affectées. L'hystérosalpingographie peut révéler des trompes et des ovaires calcifiés ainsi que des irrégularités dans la cavité utérine (**Gurgan et al., 1996**).

2.3.2.6. La tuberculose digestive

La tuberculose abdominale est définie par toutes les manifestations causées par une infection par *Bacillus KOCH* (BK) dans les organes abdominaux (**Dafri et Imani, 2001**).

La contamination gastro-intestinale se produit par ingestion de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être atteint, de la bouche à l'anus, avec des lésions allant de l'ulcération à une masse ressemblant à une tumeur.

La maladie peut évoluer vers une hémorragie, une embolie, une fistule et une perforation et provoquer de graves troubles de malabsorption.

L'efficacité de l'antibiothérapie est excellente. Il faut laisser suffisamment de temps pour que les médicaments antituberculeux agissent avant d'envisager une intervention chirurgicale.

La tuberculose pancréatique est présente. Ils prennent la forme de kystes ou de masses hétérogènes associés à des adénopathies. Ces présentations cliniques provoquent un processus tumoral. Une obstruction des voies biliaires due à une adénopathie peut également être observée. Une cholangite tuberculeuse ascendante a été décrite. La tuberculose est également une cause fréquente d'hépatite granulomateuse (**Billy et Perrone, 2004**).

2.3.2.7. La pleurésie tuberculeuse

Elle est généralement unilatérale, mais peut être bilatérale dans un quart des cas. Ils sont isolés ou associés à d'autres atteintes sérologiques ou à une tuberculose pulmonaire. Le liquide est citrine, fibreux séreux, riche en lymphocytes. La pleurésie hémorragique et le pneumothorax sont rares.

Le BK requis est rarement trouvé par examen direct ou par culture. Une biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams permet un diagnostic rapide en présence de granulomes caséux (**Diallo et al., 2003**).

2.3.2.8. Autres localisations possibles

La tuberculose péritonéale, la péricardite tuberculeuse, la tuberculose hépatique et/ou splénique, la tuberculose iléo-cæcale. (**Diallo et al., 2003**).

2.3.3. La tuberculose miliaire

Reflète la propagation des bacilles tuberculeux par voie hématogène, les lésions tuberculeuses s'étendent à un grand nombre d'organes ; D'où le terme est venu, et certains auteurs préfèrent "tuberculose diffuse". C'est une forme intense, potentiellement mortelle. Elle représente moins de 2 % des tuberculoses et environ 10 % des excès de tuberculose pulmonaire (**Yernault, 1986**).



Figure 08:Radiographique pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire

(<https://www.researchgate.net>)

3. Le BCG

3.1. L'histoire du BCG

Le vaccin bilié de Calmette et Guérin (BCG) a été découvert, développé et testé chez l'humain au début du vingtième siècle (**Hanekom et al., 2018**). Le BCG est un vaccin vivant préparé à partir d'une souche atténuée de bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*) qui a perdu sa virulence sur l'homme par culture sur des milieux artificiels pendant des années.

Chez l'humain, le BCG induit à la fois une stimulation des mécanismes de l'immunité innée et de ceux de l'immunité cellulaire et humorale acquise. Le *Mycobacterium bovis* est apparenté au *Mycobacterium tuberculosis* qui cause la tuberculose chez l'humain. La protection contre la tuberculose conférée par le BCG résulte donc d'une immunité croisée.

Tous les vaccins BCG qui sont autorisés et produits aujourd'hui sont issus de la même souche vaccinale mère. Il existe toutefois des différences génétiques et phénotypiques entre les différentes souches vaccinales du fait de la multiplication de la bactérie en milieu de culture depuis des décennies (**Abdallah et collab, 2015**).

3.2. Composition

Le vaccin BCG initial consistait en une souche vivante de « *Mycobacterium bovis* » Ils sont dilués par passage sur un milieu de culture contenant à l'origine du glycérol, des lamelles de Pomme de terre et la bile de bœuf.

La souche originale a été distribuée à de nombreux laboratoires à travers le monde qui ont ensuite produit leur propre BCG en le maintenant à travers une série de passages. (**Milstien et Gibson, 1996**).

La préparation est additionnée d'un stabilisant (glutamate mono sodique ou albumine) à l'exclusion de tout autre conservateur ou adjuvant, pour la dilution, on utilise du sérum eau physiologique ou distillée (**Milstien et Gibson, 1996**).

3.3. Les mécanismes d'action du BCG

La réponse immunitaire thymo-dépendante joue un rôle central dans les mécanismes qui permettent au BCG d'avoir un effet vaccinant. Mais l'absence d'un véritable modèle expérimental de tuberculose humaine ne permet pas d'identifier la population ou les sous-populations de lymphocytes T qui supportent cette immunité. Les deux groupes de lymphocytes T semblent être porteurs de l'immunité anti-TB chez la souris. Il peut en être de même chez l'homme.

Cependant, si la caractérisation de la population de lymphocytes spécifiques de l'antigène *M.tuberculosis* ou BCG permet de mieux comprendre les mécanismes de protection ou de maladie, et cette caractérisation doit être complétée par des molécules BCG ou la tuberculose joue un rôle central dans la prévention et/ou la maladie. En effet, l'ADN de cette bactérie (4,2x10⁶ paires de bases) code pour 2, soit 3000 protéines ou enzymes différentes.

Certes, le système immunitaire de l'hôte est capable d'afficher une réponse contre la grande majorité ou la totalité de ces protéines. Seuls quelques-uns sont impliqués dans les mécanismes de protection et/ou de maladie (**Romain et Coll, 1993**).

CHAPITRE II

Mycobactérium

tuberculosis

1. Caractéristiques générales

Ce sont des bactéries acido-résistantes, aérobies, sporulées et non mobiles. Elles se présentent sous la forme de bâtonnets droits ou légèrement courbés pouvant se ramifier (0,2 à 0,6 μm sur 1,0 à 10 μm). Sa croissance est lente, c'est-à-dire qu'il lui faut plus de 7 jours pour former des colonies lorsqu'il est cultivé en milieu Löwenstein Jensen. La tuberculose forme des colonies rugueuses et non blanches sur un milieu solide de Löwenstein-Jensen. Les colonies de *M. bovis* sur milieu à base d'œufs sont petites, rondes, avec des bords irréguliers (Pfyffer, 2007).



Figure 09:Colonies de *Mycobactérium tuberculosis* sur milieu de Lowenstein-Jensen(<https://www.slideshare.net>)

2. Classification

Plus de 50 espèces de mycobactéries ont été décrites. Elles regroupent des espèces saprophytes largement présentes dans la nature, mais aussi des espèces à l'origine d'infections humaines importantes, la tuberculose et la lèpre (Freys et al., 2008).

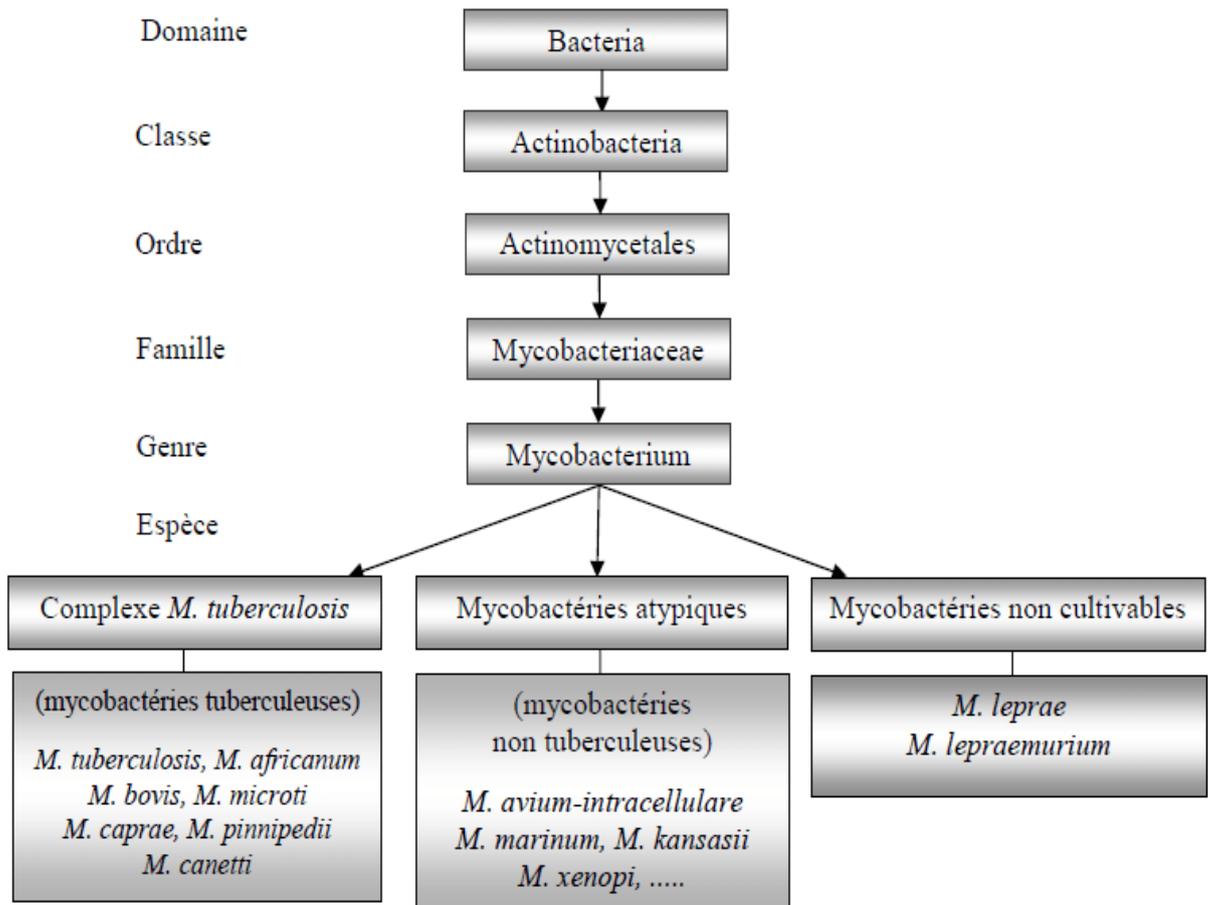


Figure10:Classification des mycobactéries (Millet, 2011)

3. Enveloppe mycobactérie

L'enveloppe cellulaire des mycobactéries se compose de trois composants structurels :

- 1) **Une membrane plasmique typique**, à laquelle les caroténoïdes peuvent se lier, donnant une couleur jaune-orange aux Mycobactérie photochromogéniques telles que *M. gordonae* et *M. kansasii* (Brennan and Nikaido, 1995).
- 2) **La paroi** qui a les caractéristiques des bactéries Gram-négatives. Il est constitué d'un peptidoglycane (unité de base : polymère de N-acétylglucosamine- β 1-4-acide N-glycolyl muramique) lié par covalence à un glycoside, l'arabinogalactane, lui-même estérifié par des acides mycoliques (acides gras très longs ramifiés de 60 à 90 atomes carbone).

C'est la paroi qui confère aux mycobactéries la résistance à la plupart des antibiotiques et antiseptiques, ainsi que la résistance à l'action des bases et des acides (Brennan and Nikaido, 1995).

3) **Capsule** : mélange de polysaccharides, de protéines et de lipides, de composition différente entre mycobactéries pathogènes et non pathogènes (**Houben et al., 2010**).

Chez les espèces pathogènes, la présence de certains glycanes dans la capsule est essentielle pour l'interaction avec les macrophages et pour l'inhibition de la réponse pro-inflammatoire.

La capsule agit également comme une barrière passive qui empêche la diffusion des macromolécules au sein de l'enveloppe bactérienne. Elle sécrète des enzymes impliquées dans la détoxification d'intermédiaires d'oxygène réactive (catalase, peroxydase, super oxyde dismutase) qui interviennent dans la résistance des bactéries aux mécanismes microbicides de l'hôte (**Daffe and Etienne, 1999**).

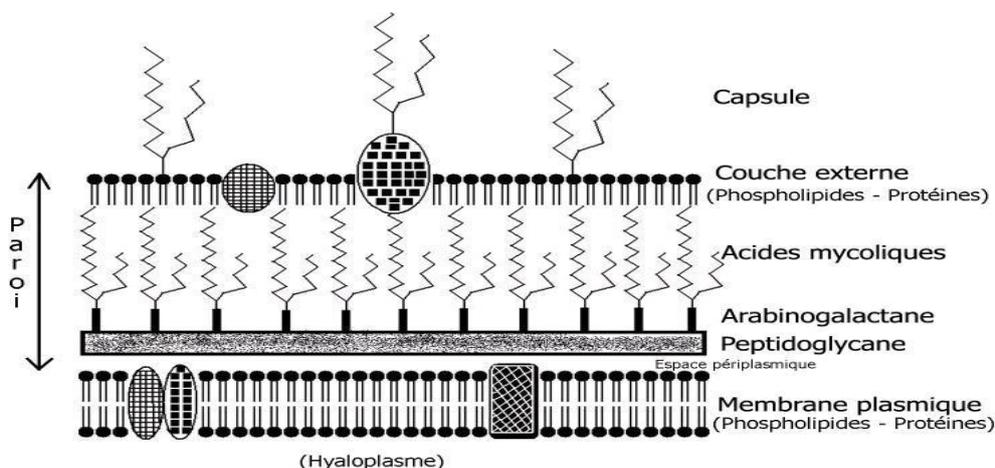


Figure11:Schémas des enveloppes cellulaires des mycobactéries

(<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae>)

4. Modes de transmission

L'infection tuberculeuse est principalement transmise par voie aérienne par le patient

Avec tuberculose pulmonaire, bronchique ou pharyngée. Lorsqu'un patient tousse ou éternue, des particules infectieuses sont émises. Ce sont des "gouttes Pflügge" (petites gouttelettes de sécrétions bronchiques) qui peuvent rester en suspension dans l'air et potentiellement être inhalées par les personnes qui entrent en contact avec elles. Ces gouttes contiennent des bacilles d'infection qui persistent jusqu'à 9 heures après leur émission. Chez l'homme, l'agent pathogène est observé avec peu de bacilles infectés (**Toujani et al., 2015**).

5-Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de tuberculose repose sur les signes cliniques et les examens cliniques. Celles-ci comprennent: la réaction intradermique (IDR), l'imagerie médicale et l'examen bactériologique d'échantillons biologiques.

Des tests sanguins supplémentaires peuvent être effectués pour vérifier l'infection par le VIH. Parfois, l'histologie est nécessaire pour rechercher des formes extra pulmonaires, notamment des formes ganglionnaires.

5.1- L'intradermoréaction

Il s'agit d'une injection intradermique de tuberculine dans la face antérieure de l'avant-bras. 72 heures après une telle injection, une raideur locale se forme, ce qui permet de déterminer si le test est positif ou non. Ainsi un raidisseur de diamètre inférieur à 5 mm correspond à un négatif. En revanche, lorsque le diamètre est supérieur ou égal à 5 mm, le test est positif. (Barben *et al.*, 2014).



Figure12:Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculose
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_Mantoux)

5.2-Test de dosage de la production de l'interféron Gamma des lymphocytes

Les lymphocytes T stimulés par la présence d'antigènes spécifiques des bacilles de la tuberculose produisent un interféron gamma spécifique. Ainsi, la présence d'interféron gamma mesurée et un niveau élevé de production indiqueraient une tuberculose. Ce test est souvent proposé pour le diagnostic des formes latentes chez les patients immunocompétents, chez les personnes préalablement vaccinées par le BCG et pour le suivi des personnes en contact avec un malade tuberculeux (HAS, 2006).

5.3- Imagerie médicale

Une radiographie thoracique peut être un indicateur pour diagnostiquer la tuberculose, en particulier chez les personnes qui ont été vaccinées par le BCG.

Les anomalies radiologiques habituelles sont caractéristiques, mais non pathologiques, par leur localisation et leur aspect : elles se situent dans les parties apicales et postérieures des lobes supérieurs ou dans les parties supérieures des lobes inférieurs. Les images les plus courantes associent des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, et des infiltrations péri-broncho- vasculaires et des cavités. (Griffith et al., 2007).

5.4-Examen bactériologique

Cet examen est réalisé avant le début du traitement antituberculeux. De plus, un suivi bactériologique du traitement antituberculeux est proposé afin de confirmer la stérilisation des lésions tuberculeuses. (Straus, 1895).

Les prélèvements se font sur trois jours pour obtenir 3 échantillons. Ceux-ci proviennent des mucosités obtenues le matin à jeun. Lorsque l'expectoration n'est pas possible, une intubation gastrique et une la fibroscopie bronchique avec aspiration des sécrétions bronchiques et lavage broncho alvéolaire dans certains cas peuvent être réalisées en pédiatrie. (Milton et Rosenblatt, 1973)

5.4.1- L'examen microscopique direct

Les bacilles résistants à l'acide et à l'alcool sont examinés au microscope après coloration au Ziehl-Nielsen. Les bactéries peuvent être observées à partir d'un seuil de 104 par ml de bacilles. L'examen microscopique ne permet pas non plus de différencier le bacille de la tuberculose des bactéries atypiques.

5.4.2. La mise en culture sur le milieu Lowenstein Jensen

Les colonies apparaissent au bout de trois à quatre semaines. Elles sont blanc-ivoire, rugueuses et adhérentes au milieu. Elles grossissent lentement pour atteindre 3-4 mm après 3 semaines ou plus. Elles ont alors un aspect en chou-fleur (Huchon, 1994).

5.5- L'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture:

Il s'agit de: méthodes d'amplification géniques dont la PCR qui permettent de détecter des séquences nucléotidiques spécifiques des bacilles. (Griffith et al., 2007).

5.6-Antibiogramme

Examiner la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et détecter les bacilles résistants.

Les trois premières méthodes sont peu sensibles, et les souches sont identifiées par hybridation moléculaire avec des sondes nucléaires spécifiques qui permet de distinguer

Mycobacterium tuberculosis du complexe tuberculosis des *Mycobactéries* atypiques.
(Carbonelle et *al.*, 2003).

CHAPITRE III

Traitement et

principaux agents

antituberculeux

1. Antituberculeux et cibles biologiques

1.1. Les antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne

1.1.1. L'Isoniazide

L'isoniazide est une pro drogue qui nécessite une activation *in vivo* pour produire le métabolite actif. Il agira en inhibant la biosynthèse des acides mycoliques, qui sont des composants essentiels de la paroi Mycobactérienne.

Bien que son mécanisme d'action moléculaire ne soit pas encore entièrement élucidé, on pense que l'isoniazide manifeste son activité par un processus intracellulaire en deux étapes :

-Étape d'activation par KatG peroxydase catalase.

-Une étape d'inhibition caractérisée par l'interférence de la forme activée avec la biosynthèse des acides mycolique (**Anderson et al., 2012**).

1.1.2. L'Éthambutol

L'éthambutol agit sur la croissance des bactéries au niveau de la paroi mycobactérienne. Le mécanisme d'action évoqué est que la cible de l'Éthambutol sera une enzyme, l'arabinosyltransférase, impliquée dans la liaison arabinose-galactane. Son inhibition par l'éthambutol va en effet conduire à une inhibition de la synthèse d'arabinogalactane et de lipoarapinogalactane de la paroi cellulaire.

Par conséquent, les acides mycoliques ne peuvent pas se lier à l'unité arabino-galactane.

Cela conduit à une dérégulation de la paroi cellulaire et à la mort des bactéries exposées au stress de l'environnement extérieur (**Bhowruth et al., 2007**).

1.2. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique mycobactérie

1.2.1. La rifampicine

La rifampicine déploie son activité antibactérienne en se liant de façon spécifique à l'ARN polymérase bactérienne, inhibant ainsi la transcription des ARN messagers. Il s'agit d'un antituberculeux majeur bactéricide sur les bacilles en multiplication, intra et extracellulaires et sur les bacilles dormants, grâce à sa puissante activité stérilisante.

Son spectre d'action est large et comprend les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et intracellulaires (*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*). Elle n'est cependant pas active sur les mycobactéries atypiques sauf sur *Mycobacterium kansasii*. (**Zhang et al., 2006**).

1.2.2. Aminosides et composés apparentés

Ces molécules (Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine) agissent préférentiellement dans un milieu alcalin comme le milieu extracellulaire. Ces molécules agiraient en inhibant la synthèse des protéines. Cette inhibition fait suite à la liaison irréversible qui s'établit entre ces molécules et la sous-unité 30S du ribosome (ARN 16S) de la mycobactérie.

Ce qui entraîne une lecture erronée du message de l'ARNm au cours de la traduction. Les sites d'action sont la sous unité 30S du ribosome au niveau de la protéine ribosomale 12S ainsi que 16S pour la Streptomycine et 16S pour les autres aminosides.

Quant à la Capréomycine, elle se lierait à l'interface entre la sous-unité 30S et la sous-unité 50S du ribosome mycobactérie (**Anderson et al., 2012**).

1.3. Antituberculeux sans cibles définies

1.3.1. Acide *Para*-amino-salicylique (PAS)

Le PAS est un inhibiteur compétitif de la biosynthèse de l'acide folique bactérien empêchant ainsi la synthèse des acides nucléiques. Il aurait aussi une action inhibitrice sur la formation des mycobactines ou sidérophores.

Les sidérophores sont des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés notamment par les bactéries en présence d'acide salicylique. Ils permettent à la bactérie de puiser le fer essentiel à son développement. (**Mitchison et Davies ; 2012**).

1.3.2. Pyrazinamide (PZA)

Le pyrazinamide, analogue de l'INH, est un antibiotique de première ligne qui agit également sous forme de prodrogue dont l'activité dépendrait de l'activité d'un complexe enzymatique : pyrazinamidase (PZase)/nicotinamidase.

Le remplacement de l'hétérocycle pyridinique par un noyau pyrazine doublé de l'adjonction d'une fonction amide en position 2 de la pyrazine conduit au pyrazinamide (Figure 12). Le pyrazine-2-amide constitue également un substrat indispensable à l'activation enzymatique *in vivo*. Cette molécule n'est active qu'en milieu acide. Tout remplacement du noyau pyrazine conduit à une perte d'activité. De même, toute modification de la fonction amide en position 2 conduit à une perte d'activité. Ce composé, associé à l'INH, a permis le raccourcissement du traitement.

L'acide pyrazinoïque serait en fait la molécule active. Son activité bactéricide est très spécifique de *M. tuberculosis* et agit principalement sur les bacilles dormants (**Ma et al., 2007**).

1.4. Antituberculeux en phases d'essais cliniques

1.4.1. Les oxazolidinones : linézolide

Le linézolide est le premier agent d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones. Il s'agit d'une molécule synthétique. Son mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Celle-ci débute par l'assemblage des deux sous-unités ribosomales 30 S et 50 S. Le linézolide se fixerait sur le site P de la sous-unité 50 S empêchant ainsi son attache à la sous-unité 30 S, elle-même associée à l'ARN messager et à l'ARN de transfert transportant le premier acide aminé, la méthionine.

Cela aboutit au défaut de formation du ribosome 70 S et donc à l'interruption de l'initiation de la synthèse protéique bactérienne. Le site de fixation du linézolide au niveau de la sous-unité 50 S est également celui du chloramphénicol et de la lincomycine. En revanche, le linézolide n'inhibe pas l'activité peptidyl transférase. Ce mécanisme d'action étant unique, il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotiques (**Bryskier, 2000**).

1.4.2. Les nouvelles rifamycines

La rifalazil (RFL), la rifabutine (RFB) et la rifapentine (RFP) des CMI plus élevées pour *M. tuberculosis* que la RIF.

La RFL n'a pas d'intérêt en raison de sa toxicité et de son manque d'efficacité chez l'homme. La RFB permet une prise bihebdomadaire. En cas de contre-indication à la RIF, la RFP peut la remplacer dans la thérapie antituberculeuse. Le remplacement de la RIF par la RFB dans la quadrithérapie antituberculeuse constitue un traitement de choix de la tuberculose non compliquée chez le patient VIH positif, en raison de la moindre interférence de la RFB avec le métabolisme des anti protéases (**Zhang et al., 2006**)

2. Modalités de traitement

Le traitement de la tuberculose est basé sur l'application d'une chimiothérapie fondée sur le groupement d'antibiotiques antituberculeux, dure 6 mois, d'attaque 2 mois, suivi d'une phase d'entretien pendant les 4 mois suivants :

2. 1.Médicaments de première ligne

Les médicaments de première ligne ou antituberculeux majeurs sont les plus efficaces.

Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances (**P N LT, 2012**) les molécules utilisables sont l'Isoniazide (INH), la Rifampicine(RIF), le Pyrazinamide (PZA) et l'Éthambutol (EMB), L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol sont les antibiotiques de première ligne pour le traitement de la TB. L'isoniazide est l'antibiotique clé de la poly chimiothérapie. Il est connu pour sa grande activité bactéricide contre les bacilles en phase active de répllication dans les cavités pulmonaires et il est capable de réduire l'infection très rapidement.

La rifampicine à une activité stérilisante, donc son activité est importante pour les bactéries en phase de dormance. Le pyrazinamide est la seule drogue active dans la vacuole du macrophage qui est à pH acide, et son introduction a permis de réduire la durée du traitement de 9 à 6 mois. Enfin, l'éthambutol est utilisé pour empêcher l'émergence des résistances (Gillespie, 2002 ; Lamichhane *et al.*, 2008).

Tableau 01: les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse (Marine *et al.*, 2017)

Traitement	1ère phase (deux mois)	2ème phase (au moins quatre mois)
Standard simplifié (1ère intention)	INH+RMP+PZA	INH+RMP durant quatre mois
Classique (permet une éventuelle adaptation posologique)	INH+RMP+PZA	INH+RMP durant quatre mois
Court (en cas de rechute ou de résistance)	INH+RMP+PZA+EMB	INH+RMP durant quatre mois
Chez la femme enceinte	INH+RMP+EMB	INH+RMP durant sept mois
Court (2ème phase intermittente)	INH+RMP+PZA	INH (3 fois /semaine) durant quatre mois + RMP (3 fois / semaine) durant quatre mois

2.2. Les médicaments de seconde ligne

Les médicaments de seconde ligne antituberculeux mineurs sont des molécules appartenant à des classes chimiques diverses, actives sur *Mycobacterium* sp, utilisées après un échec du traitement par les antituberculeux majeurs. Elles sont considérées comme moins efficaces et/ou plus toxiques résistances (PNLT, 2012).

Ce sont les :

1. Streptomycine (SM)
2. Capréomycine (Capastat®)
3. Cyclosérine (Cyclosérine®)
4. Éthionamide (Trécator®)
5. Aminosides
6. Acide para-amino salicylique (Paser®)
7. Thioacétazone (Thioacétazone-INH®)

8. Rifabutine
9. Quinolones
10. Oxazolidinones

2.3. Cas des bacilles multi résistants

Le traitement a permis de guérir les patients atteints de tuberculose multi-résistante. Celui-ci fait appel à au moins 5 antituberculeux, dont la moxifloxacine et un traitement antituberculeux injectable (capréomycine, aminoside) et il est prolongé pendant au moins 18 mois. L'isolement doit être très strict, imposant des hospitalisations prolongées (**Kepka et al., 2014**).

2.4. Autres traitements

Corticothérapie : discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculose cérébral et obstruction bronchique chez l'enfant.

Vitamine B6 : prévention systématique de la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH).

Compléments alimentaires : en cas de dénutrition (**Kepka et al., 2014**).

ETUDE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV
MATERIELS ET
METHODES

1) Objectif d'étude

- Identifier les BAAR responsables de la tuberculose chez l'homme par la technique de coloration ZIEHL-NEELSEN.
- Évaluer le profil épidémiologique de la tuberculose.

2) Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans le laboratoire de la clinique multiservices de l'EPSP de Tissemsilt.

3) Période d'étude

La présente étude s'est déroulée sur une période de deux semaines du 27 Mars au 04 Avril 2022.

4) Matériel et méthodes**4.1. Échantillonnage**

Cela a été fait au hasard. Il s'agit d'échantillons d'expectorations prélevés sur des personnes de différents groupes d'âge qui présentent déjà des symptômes de la maladie et des deux sexes, hommes et femmes.

4.2. Le recueil des prélèvements

Les crachats sont recueillis après le réveil dans les conditions suivantes :

- 1) Avant de prélever l'échantillon, il est recommandé de se rincer la bouche avec de l'eau pour vider les contaminants et les cellules épithéliales de la muqueuse buccale.
- 2) L'échantillon doit être prélevé le matin
- 3) Inspirez profondément, en remplissant complètement vos poumons.
- 4) Le vider d'un coup, tousser violemment, du plus profond de soi.
- 5) Bien étiqueter le bocal en indiquant le nom du patient et la date ; numéroter selon le nombre dans le registre des patients du laboratoire.

Chaque patient a son propre numéro (chiffre) dans le registre contenant ses informations.

NB : La qualité de l'échantillon est très importante, il faut vérifier que la taille de l'échantillon est suffisante :

- 1) Épaisses traînées de mucus remplies de bulles d'air.
- 2) Petits filaments de fibrine
- 3) Taches de pus
- 4) Parfois, des traînées brunes de sang
- 5) La salive liquide et mousseuse et les sécrétions du nez et du pharynx ne forment
- 6) suffisamment de mucosités, ce qui fait recracher le patient.

4.3. Examen microscopique des crachats

La méthodologie utilisée est celle de ZIEHL-NEELSEN. Un frottis sur lame est confectionné pour tout prélèvement reçu au laboratoire, Cette examen comprend :

- 1) Préparation des frottis pour examen direct.
- 2) La coloration par la méthode de ZIEHL-NEELSEN.

4.3.1. Principe

Pour identifier les bactéries ou bacilles résistants aux acides et à l'alcool au microscope optique, objectif à immersion 100, de Ziehl Nielsen blot en conservant la coloration rouge vif de la fuchsine sur un fond bleu de la préparation. Les autres bactéries et les cellules apparaissent en bleu.

4.3.2. Matériel

- Le prélèvement de crachat.
- Lames neuves et propres.
- Support de coloration des lames.
- Support
- Microscope optique.
- Huile de paraffine.
- Bec bunsen
- Minuterie.
- Poubelle munie d'un sachet plastique pour jeter les déchets solides contaminés ou non destiné à l'incinération.
- Les gants à usage unique non stériles
- Tampon de coton sur tige de métal pour flamage.
- Pipettes pasteur.
- Bavettes.

4.3.3. Les réactifs

La coloration de ZIEHL-NEELSEN utilise 3 réactifs :

- La Fuchsine de ZIEHL, colorant rouge associé à un mordant qui colore tout en rouge.
- L'alcool-acide [ou acide sulfurique dilué à 20 %] qui décolore tout à l'exception des mycobactéries.
- Le bleu de méthylène qui contre colore en bleu tout ce qui n'est pas coloré en rouge permettant ainsi d'augmenter le contraste.

4.4. Technique

4.4.1. Préparation des frottis

Pour préparer les frottis pour l'examen direct, nous passons par les étapes suivantes:

4.4.1.1. L'étalement

Se fait sur une lame microscopique neuve à l'aide d'une pipette pasteur préalablement flambée et refroidie pour formation les boules qui permettent de maintenir l'échantillon et facilite le processus d'étalement.

- Ouvrir délicatement le crachoir pour éviter la contamination



Figure 13: Etalement du crachat sur lame

- Sélectionner une particule jaune et purulente du crachat à l'aide d'une pipette pasteur.
- Etaler cette particule sur la partie centrale de la lame avec un mouvement de rotation continu. L'étalement doit être mince et homogène.

La taille recommandée pour un étalement est de 1 cm de large sur 2 cm de long (Soit plus ou moins 100 champs microscopiques de long à l'objectif 100 x).

- Refermer le crachoir (qui devra être conservé jusqu'au moment où tous les résultats auront été enregistrés et répondus).

4.4.1.2. Le séchage

- Se fait à l'air libre pendant 30min.

4.4.2. La fixation :

- Fixation à l'aide d'un bec bunsen par des mouvements de va-et-vient de la lame.

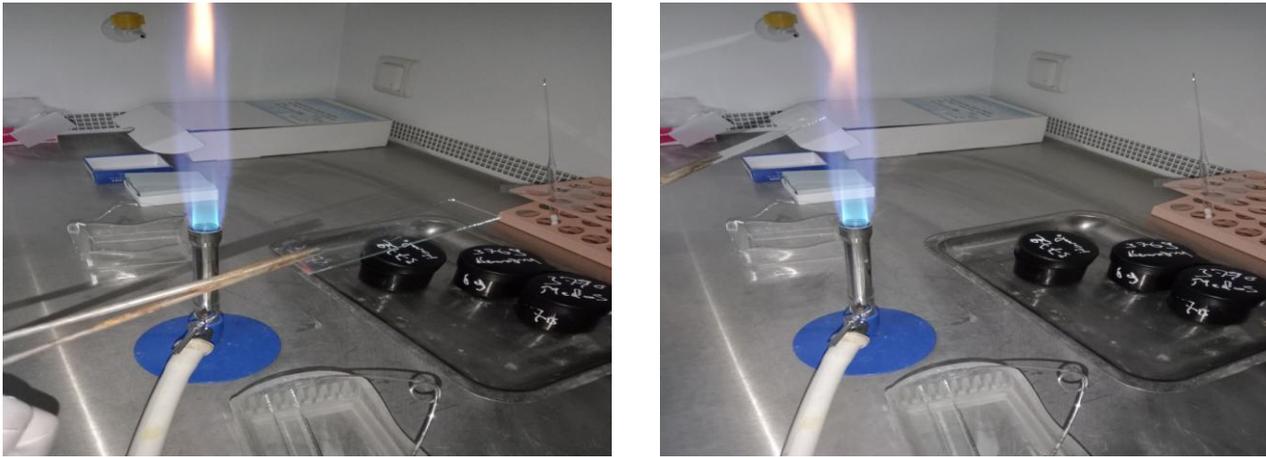


Figure 14: La fixation des lames

4.4.3. La coloration de ZIEHL-NEESEN

C'est une coloration spécifique pour les mycobactéries. Elle repose sur une caractéristique fondamentale des mycobactéries : leur alcoolo-acido-résistance liée à la présence importante de lipides au niveau de leur paroi.

4.4.3.1. La coloration par la fuchsine phénique

- Placer les lames fixées sur le support de coloration selon leur numéro d'ordre, la face d'étalement vers le haut.
- Les lames devraient être séparées par un intervalle d'1 cm et ne jamais se toucher l'une l'autre.

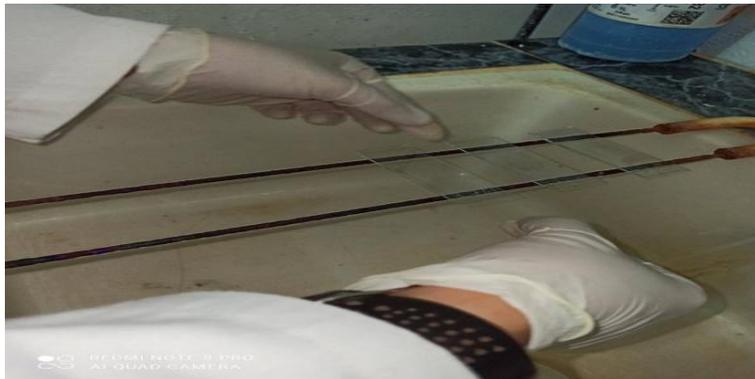


Figure 15: Les lames fixées sur le support de coloration

-Recouvrir les lames par de fuchsine phéniquée pendant dix minutes.



Figure 16: Recouvrir les lames par fuchsine phéniquée

- **Flambages** : Chauffer les lames par le bas avec un coton imbibé d'alcool toutes les 3 minutes. (Le flambage doit être répété trois fois), jusqu'à ce que de la vapeur sorte. Il ne faut jamais aller jusqu'à l'ébullition de la solution de colorant. Ne pas laisser le colorant se dessécher.

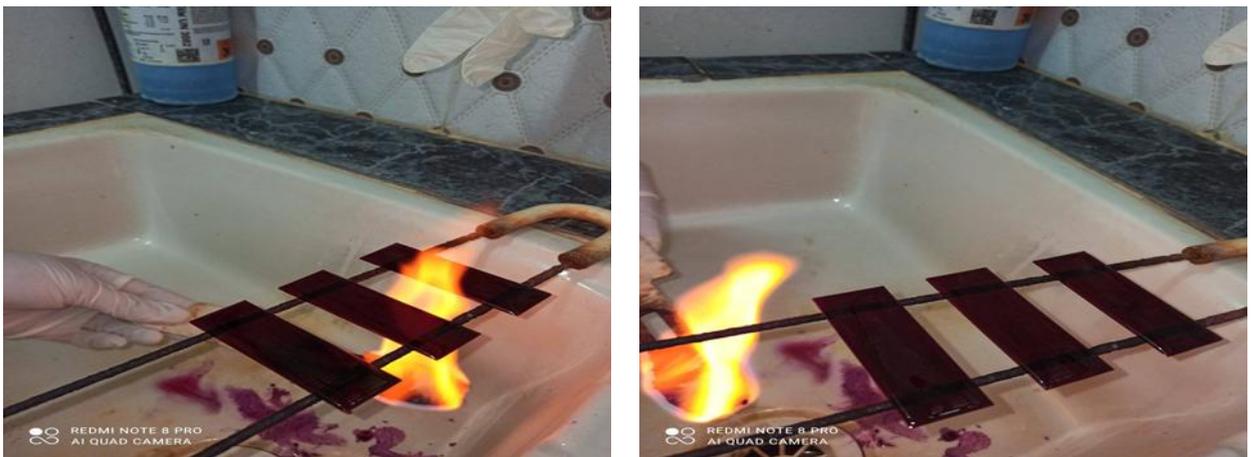


Figure 17 : Flambage des lames

-Rincer les lames délicatement à l'eau après 10 min.



Figure 18: Rinçage à l'eau

4.4.3.2. Décoloration

. Acide acétique

- Recouvrir les lames au moyen d'acide acétique dilué 1/4 et laisser agir pendant 3 min,
- Laver délicatement l'acide acétique à l'eau. Evacuer des lames l'excès d'eau de rinçage.



Figure 19 : La décoloration à l'acide acétique



Figure 20: Rinçage à l'eau

. L'alcool

- Décolorer les lames au moyen d'alcool 90 et laissez agir pendant 5min.
- Laver les à l'eau courante.



Figure 21: La décoloration à l'alcool

4.4.3.3. Contre-coloration

- Recouvrir les lames l'une après l'autre avec la solution de contre coloration (bleu de méthylène à 0,3 %) et laisser agir pendant 2 minute.
- Rincer les lames à l'eau courante.

- Laisser sécher à l'air libre. Ne pas utiliser de papier pour sécher les lames (risque de transfert de bacilles d'une lame à l'autre).



Figure 22: La contre coloration au bleu de méthylène

4.5. Examen des lames

Observer la lame au microscope optique (l'huile à immersion, objectif 100 x, oculaire 10 x).

Pour éviter les contaminations entre lames via d'huile à immersion, nettoyer l'objectif à immersion entre chaque lame.

4.5.1. Mise au point

- Avant de pratiquer la mise au point, déposer une goutte d'huile à immersion sur la préparation.
- Amener l'objectif au contact de la goutte d'huile de façon à obtenir une image nette. La surface observée alors représente un champ microscopique.

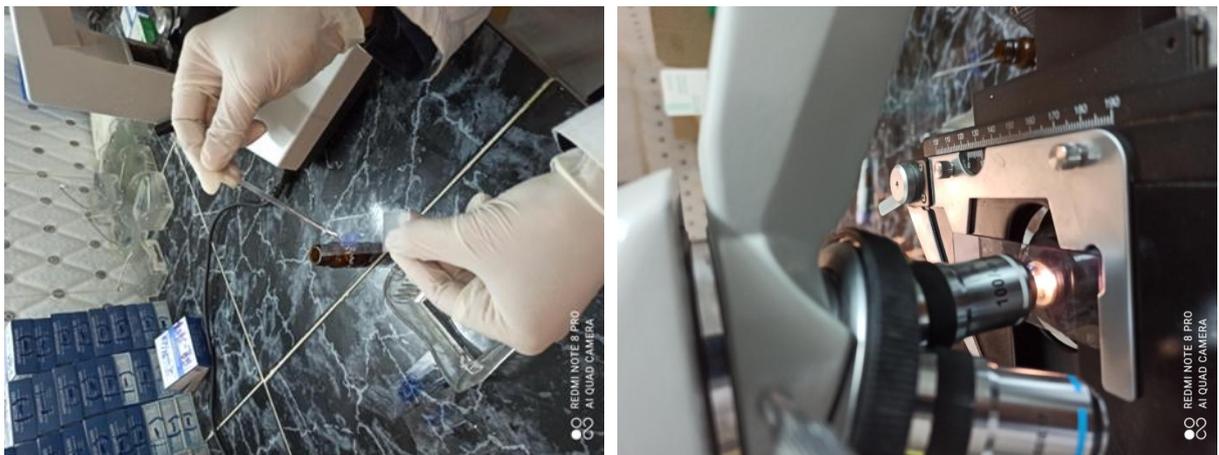


Figure 23: Mise au point

4.5.2. Lecture en créneau

Le frottis doit être lu sur toute sa longueur, ce qui correspond à 100 champs microscopiques. Le nombre de bacilles (bâtonnets rouges) détectés est noté. Si aucun bacille sur 100 champs n'est détecté, le porte-microscope est décalé de 1° vers l'arrière ou vers l'avant pour lire la ligne suivante dans le sens opposé et ainsi de suite jusqu'à ce que 3 longueurs de lame (300 champs microscopiques) soient coupées.

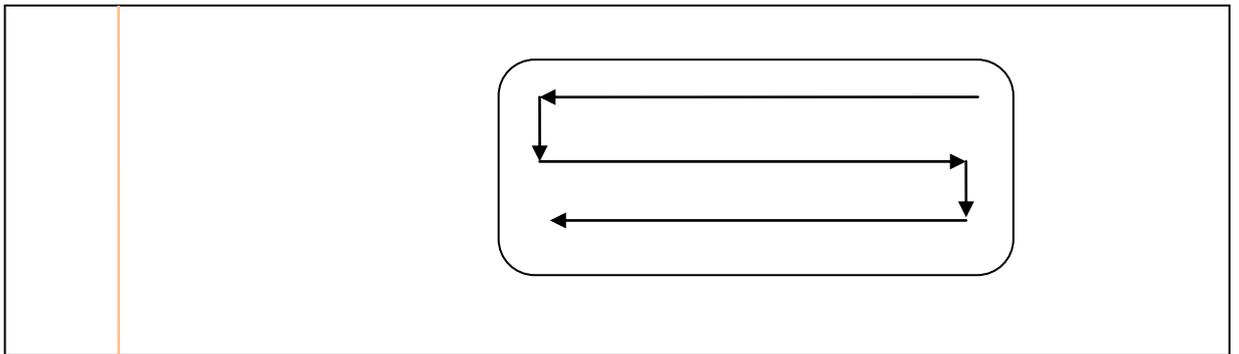


Figure 24:Lecteur en créneau

RESULTAS

1. Aspect des bacilles de *M.tuberculosis* après coloration de Ziehl-Neelsen

Les bacilles acido-résistants sont représentés sur fond rouge vif ou rose en forme de A sur fond bleu. Sa forme est très variable. Ils peuvent être de couleur uniforme ou inégale et avoir un aspect granuleux.

Ils apparaissent seuls ou en groupes de taille variable. Ils se présentent généralement sous la forme de barres courbées, longues et élancées (figure 25).

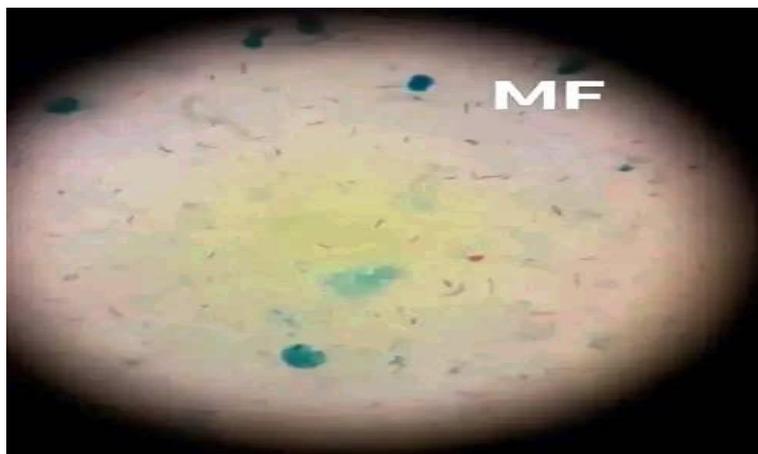


Figure 25 : Lame positive

Suivi d'une lecture microscopique, les résultats sont reflétés dans le tableau 02 ci-dessous.

Les cinq possibilités suivantes peuvent se présenter :

Tableau 02: Echelle de positivité des résultats de bacillo-scopie des expectorations recommandées par L'UIC TMR

Statut du frottis	Nombre de bacilles observés par nombre de champs microscopique
Frottis négatif	0 bacilles sur 300 champs
Frottis douteux	1 à 9 bacilles sur 300 champs
Frottis positif fiable	10 à 99 bacilles sur 100 champs
Frottis positif moyen	1 à 10 bacilles par champs (moyen sur 10 champs)
Frottis positif douteux	Supérieur à 10 bacilles par champs

1- Evaluation de la tuberculose dans wilaya de Tissemsilt

2.1. Répartition par groupes d'âge et sexe

Selon les données épidémiologiques émanant de la direction de la santé de la wilaya de Tissemsilt pour l'année 2020, on constate que les tranches d'âge situées entre 15- 24ans, 25- 34ans, 35-44ans et 45-54 ans sont les plus touchées, avec une certaine prédominance chez les hommes par rapport aux femmes soit un total de 15 et 10 cas respectivement (tableau 3, figure 26).

Résultats

Tableaux 03 : Répartition des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif par tranche d'âge et par sexe (année 2020)

Groupes d'âge (ans)	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 et plus	TOTAL
Masculin	\	4	2	3	3	2	1	15
Féminin	\	1	3	3	2	0	1	10
Total	\	5	5	6	5	2	2	25

Notons également, qu'aucun cas de tuberculose n'a été enregistré chez les femmes âgées de 55 à 64 ans contrairement aux hommes. De plus, le fait qui attire l'attention, ce sont les cas enregistrés chez la tranche d'âge de 25 à 34 ans, ou les cas enregistrés chez les hommes sont inférieurs à ceux des femmes, et ce contrairement aux cas enregistrés dans les tranches d'âges de 45-54 ans et 15-24 ans. Par ailleurs, les cas enregistrés sont égaux pour les deux sexes chez les tranches d'âge de 35 à 44 ans et de 65 ans et plus.

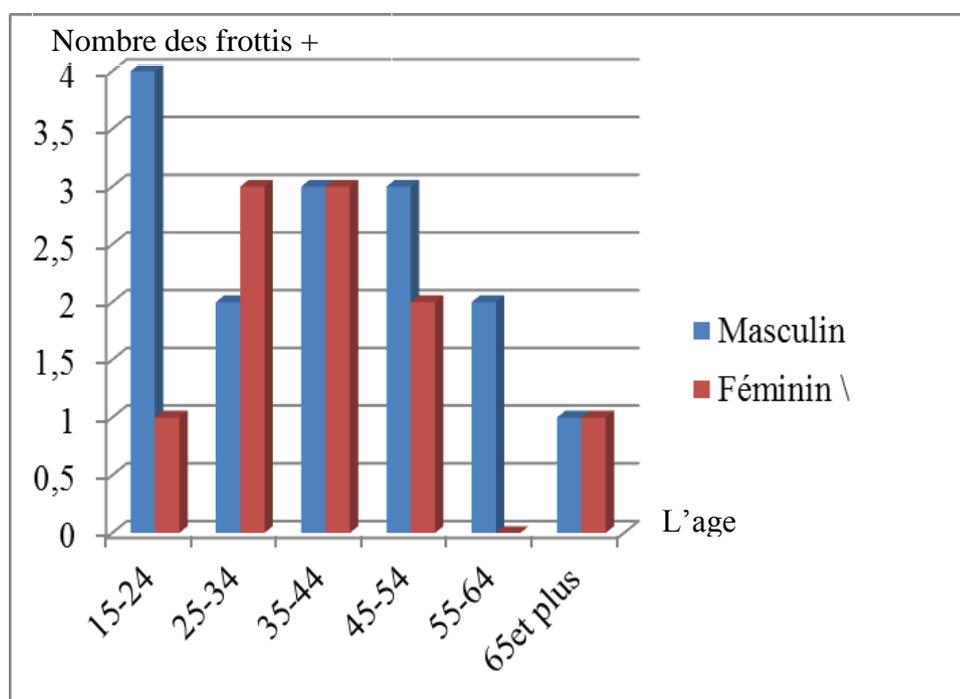


Figure 26: L'incidence de la tuberculose pulmonaire à frottis+ par tranche d'âge (année 2020)

Les variations des nombres des cas selon l'âge durant l'année 2021, montrent une absence des cas de tuberculose chez la tranche d'âge de 0-14 ans, contrairement aux tranches d'âge

Résultats

de 15-24 ans, 25-34 ans, 35-44 ans ainsi que 65 ans ou l'on constate une augmentation des cas de tuberculose enregistrés (tableau 4, figure 27).

Tableau 04 : Variation des nombres des cas selon l'âge durant l'année 2021

L'âge	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 et plus	Total
Nombre de cas	0	16	19	13	8	4	12	72

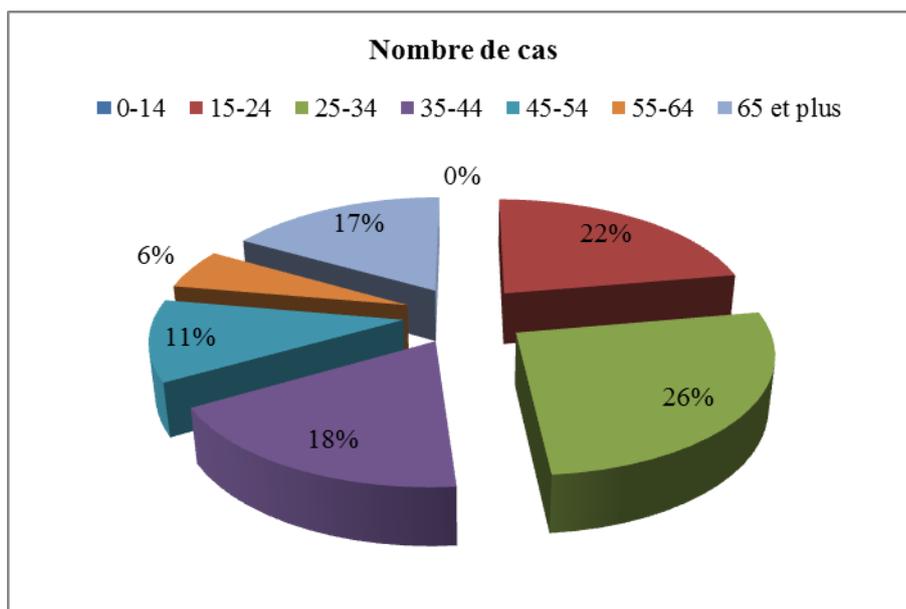


Figure 27: Le pourcentage des nombres des cas selon l'âge

Concernant l'incidence des cas de tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic durant l'année 2021, nous avons constaté une recrudescence des cas de tuberculose des ganglions avec 63 cas prouvés, alors que les autres cas extra-pulmonaires sont moins présents, pleurale (20 cas), péritonéale (07 cas), ostéo-articulaire (05 cas), uro-génitale (02 cas) et méningée (01 cas). Enfin, aucun cas de tuberculose prouvée péri cardiaque n'a été enregistré (tableau 5, figure 28).

Résultats

Tableau 05 : Répartition des cas de tuberculose extrapulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2021

	Siège de la tuberculose extrapulmonaire								Total
	Ganglion	Pleurale	Péritonéale	Péricardiaque	Méningée	Ostéo-articulaire	Uro-génitale	Autres*	
Prouvée	63	20	07	\	01	05	02	09	107
Non prouvée	1	2	4	\	\	1	1	1	10
Total	64	22	11	\	01	06	03	10	117

Autres *: Localisation mammaire

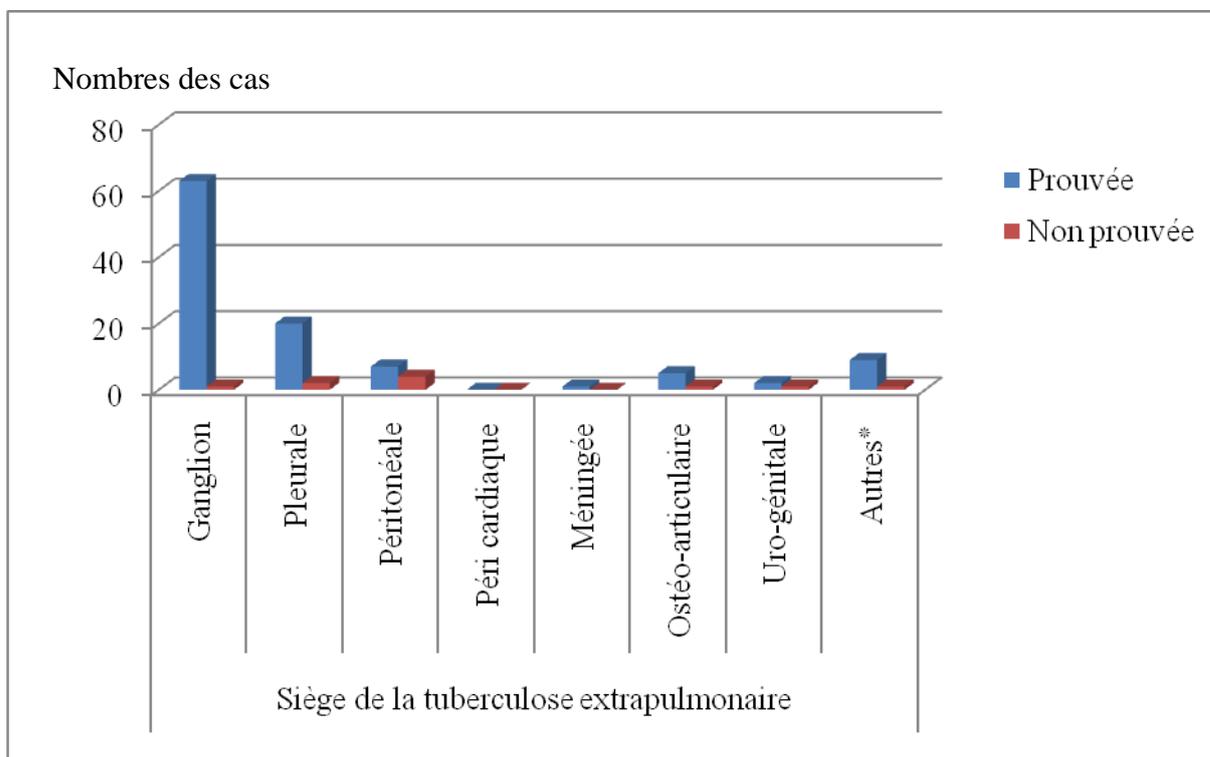


Figure 28 : L'incidence des cas de tuberculose extrapulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2021

Résultats

Les résultats d'analyse microscopique durant les quatre premiers mois de l'année 2022 ont révélé que le nombre de cas positifs tend à diminuer du mois de Janvier (13,33%) jusqu'au mois d'Avril où le taux devient nul (0%) (Tableau 6, figure 29). On s'aperçoit également que cette pathologie infectieuse est plus fréquente pendant les saisons hivernales, plus humides et moins chaudes, ce qui confirme les taux élevés obtenus des cas de tuberculose notamment durant le mois de Janvier.

Tableau 06 : Résultats des statistiques d'analyse microscopique au cours des quatre premiers mois de l'année 2022

Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Total
Nombre des patients	15	12	37	19	83
Lame positive	13,33%	8,33%	5,40%	0%	6,04%
Lame négative	86,67%	91,67%	94,60%	100%	93,96%

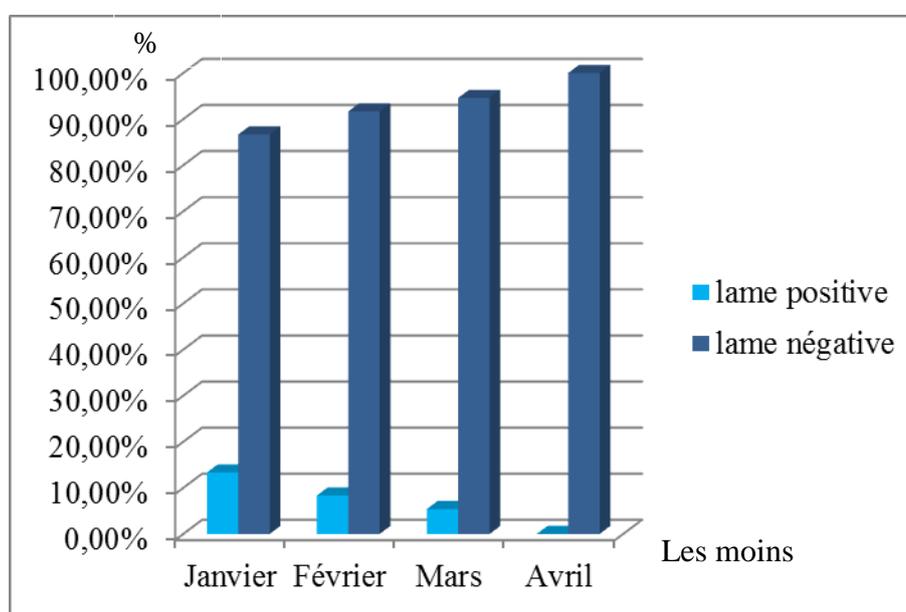


Figure 29 : Histogramme des résultats des cas positifs et négatifs

DISCUSSION

Notre étude revêt une importance particulière car elle nous donne un aperçu de la prévalence de la tuberculose et une étude des causes sanitaires de dépistage et de traitement de la wilaya Tissemsilt.

Selon le rapport de laboratoire pour la lutte contre la tuberculose de toutes les formes possibles durant l'année 2020, une prévalence de 112 cas de tuberculose soit 29cas\100 000 habitants a été notée dans la wilayat Tissemsilt.

On s'aperçoit également que les hommes sont plus affectés que les femmes soit 60 et 40% respectivement. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans d'autres études menées dans certains pays du monde (**Mtiraoui et al., 1998**). Par ailleurs selon **Ravigliore et O'Brien, (2008)**, l'analyse des modes de vie pourrait être évoquée face aux conditions de travail difficile dans un contexte de pauvreté généralisée seraient vraisemblablement un élément d'explication, alors que les travaux des ménagères, moins exposées aux conditions difficiles en dehors du domicile, seraient un facteur de protection.

Durant cette étude, les tranches d'âge les plus atteintes étaient celles de 15-24ans (22,22%) et 25-34ans (26,39%), or le même constat a été rapporté par **Mtiraoui et al., (1998)** au cours d'une étude effectuée dans la région sanitaire de Sousse en Tunisie

La forme clinique de la tuberculose est dominée par la localisation extra pulmonaire (73%) contre (27%) pour la tuberculose pulmonaire. Des données semblent montrer que dans ce modèle dynamique, le spectre va d'une forme dormante vers une forme fulminante, en passant par toute une série d'états intermédiaires, dont la miliaire, les tuberculoses extra-pulmonaires, les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses chroniques. Chaque état va dépendre de la charge bactérienne présente, de l'état d'immunodépression, de l'âge et ensuite de l'équilibre entre action pro-inflammatoire et anti-inflammatoire au sein des granulomes (**Borgdorff et al., 2011**).

Selon notre étude pour les quatre premiers mois de 2022, il y a une diminution notable des cas de tuberculose, si bien qu'en Janvier nous avons enregistré 13,33% de cas, et moins de cas ont été enregistrés pour les mois de Février, Mars et aucun cas au mois d'Avril, ce qui explique l'augmentation de la propagation de cette maladie durant les saisons hivernales où l'atmosphère est plus humide et moins chaude, ce qui entraîne la multiplication de ce germe (**Flandrois,1997**).

CONCLUSION

Conclusion

L'examen microscopique des crachats permet d'identifier de manière rapide et fiable les patients atteints de tuberculose pulmonaire (TBP) si la charge bacillaire est supérieure à 5000 bacilles/ml de crachat.

Si le crachat contient moins de 5000 bacilles/ml, il est peu probable que l'examen microscopique détecte une TBP, sa sensibilité est donc faible.

Il est recommandé de réaliser au moins 02 examens chez tous les cas suspects de TBP. Des études ont montré que lorsque les techniques de recueil et d'examen sont correctes, 80% des patients à frottis positif sont détectés 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

Un des problèmes posés par la tuberculose est l'apparition de certaines souches de bacilles insensibles aux antibiotiques habituellement utilisés. On qualifie ces tuberculoses de « multirésistantes ». L'OMS estime qu'en 2014, 480 000 personnes ont développé cette forme de la pathologie (dont près d'un quart seulement aurait été détecté), souvent en raison d'un mésusage des traitements. Elle nécessite des thérapies plus lourdes, plus chères et génératrices de potentiels effets secondaires. Il est ainsi important pour les chercheurs de trouver de nouvelles pistes de prise en charge.

Leur intérêt se porte notamment sur la vaccination contre la maladie. En effet, le vaccin BCG n'a qu'une efficacité limitée chez les adultes. Les chercheurs souhaitent ainsi développer des vaccins plus performants permettant de mieux protéger les populations. Une stratégie thérapeutique qui est suivie par de nombreuses équipes de recherche.

D'un point de vue plus fondamental, les chercheurs s'intéressent également aux facteurs moléculaires qui confèrent aux bacilles leur virulence envers l'organisme, et à ceux qui participent à leur propagation. Ces études pourraient déboucher sur la mise au point de nouveaux moyens de traitements axés sur la lutte contre ces facteurs

REFERENCE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. **Abdallah A.M., Hill-Cawthorne G.A., Otto T.D., coll F., Gao G., Naeem R., Ansari H., Malas T.B., Adroub S.A., Verboom T., Ummels R., Zhang H., Panigrahi A.K., McNerney R., Brosch R., Clark T.G., Behr M.A., Bitter W. and Pain A.,** 2015. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. *Sci Rep.* 5: 15443.
2. **Ait-Khaled N and Donald A. E.,** 2003. *Tuberculosis: A Manual for medical students.* Récupéré sur World Health :
Organization: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_99.272PDF
3. **Alderwick L.J., Harrison J., Lioyd G.S., Birch H.I.,** 2007. Structure, function and biosynthesis of the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall: arabinogalactan and lipoarabinomannan assembly with a view to discovering new drug targets . *Biochem Soc Trans*(Pt 5): 1325-8.
4. **American Thoracic Society (ATS).** 2000. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (161), 1376- 1395.
5. **Anderson R. J., Groundwater P.W., Todd A., Worsley A.J.,** 2012. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Cell-Wall Synthesis: Isoniazid. John Wiley & Sons. First edition. 28-336.
6. **Arnaud T.**2010. Prise en charge de la tuberculose : Guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. Edition : union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 6ème édition. Paris, 53 p.
7. **Barben J., Berger C., Bodmer T., Berger C., Egger J.M., Merlani G., Helbling P., Janssens J.P., Nadal D., Nicod L., Turk A., Vukmirovic B., Zellweger J.P., Zimmerli S.,**2012 . Manuel de la Tuberculose 3ème édition. Ligue pulmonaire Suisse/ Office Fédéral de la santé publique, 93p.
8. **Bhowruth V., Dover L.G. and Besra G.S.,** 2007. *Tuberculosis Chemotherapy: Recent Developments and Future Perspectives.* *Progress in Medicinal Chemistry,* 45: 169p
9. **Billy C., Perronne C.,** 2004 .Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC - Mal Infect.* 1(2):81-98.
10. **Borgdorff M. W., Sebek M., Geskus R.B., Kremer K., Kalisvaart N., van Soolingen D.** 2011. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol.* 40(4):964-70.
11. **Brennan P.J. and Nikaido H.,**1995. "The envelope of *mycobacteria*." *Annu Rev Biochem.*

Référence bibliographique

12. **Bryskier A.** 2000 , Oxazolidinones Encycl. Med. Chir. (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS Droits d'auteur réservés) Maladies Infectieuses; 1–8.
13. **Carbonelle B., Dailloux M., Lebrun L., Maugein J., Pernot C.,** 2003.Cahier de formation biologie médicale. *Mycobactéries et mycobactérioses*. Bioforma N°29 : 157p.
14. **Daffe M.et Etienne G.,**1999.The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. *Tuber Lung Dis* 79(3), 153-69.
15. **Dafri R. et Imani F.,** 2001. Tuberculose abdominale. 12. (E. SAS, Éd.) Paris: Scientifiques et médicales.
16. **Diallo D., Koumare M., Traore A., Sanogo R., Coulibaly D.**2003, Collaboration entre tradipraticien et médecine conventionnelle : l'expérience Malienne. *Observatoire de la santé en Afrique*, 35.
17. **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*.
18. **Flandrois J.P.**1997, Bactériologie médicale Lyon ;AzayRavigliore M.C., Richard J., 2008. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th USA: The McGraw-Hill Companies.
19. **Freys G.** Microbiologie médicale / **Kayser F.H., Böttger E.C., Zinkernagel R.M., Haller O.,Eckert J.,deplazes P.,**2008. Traduction de la 11e édition allemande par Guy Freys, Lavoisier Atlas De Poche, 764p.
20. **Global tuberculosis report** .2015. WHO.
21. **Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A.,** 2007 .An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 175: 367-416.
22. **Gurgan T., Urman B., Yarali H.,**1996. Results of in vitro fertilization and embryo transfer in women with infertility due to genital tuberculosis. *Fertil steril* (65) : 367-70.
23. **Hanekom W.A., Hawn T.R., Ginsberg A.M.,** 2018.*Tuberculosis vaccines*. In: Plotkin's Vaccines, 7th Edition. Eds: Plotkin SA, Orenstein WA, Edwards KM. New York (NY): Elsevier: 1095-1113.
24. **Haute Autorité de Santé.** 2006. Service évaluation des actes professionnels. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 7p.
25. **Huchon G.** 1994.Tuberculose. Science en marche. Paris (France) : Editions Scientifiques, Techniques et Médicale. 119 p.
26. **Kase Adonise F.** 2004. Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1981 à 2003. Bamako.

Référence bibliographique

27. **Kepka S.Y., Auffret Y., Bilbault P., Desmettre T.**, 2014. La tuberculose pulmonaire. 18p.
28. **Lamichhane G., Nimmga N., Martin G., Jain K., William R.**, 2008. "Antibiotic treatment of *tuberculosis*: old problems, new solutions." *Microbe* 3(6): 285-292.
29. **Ma Z., Ginsberg A.M., Spigelman M.** 2007. Antimycobacterium agents. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. New York., 7: 699-730.
30. **Marine G., Julia B., Boris M.**, 2017. Modalités de traitement de la tuberculose. *Actualités pharmaceutiques*, 56 (568) :30-37.
31. **Millet J.** 2011, Évaluation de marqueurs génétiques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* combinée à l'utilisation d'outils bioinformatiques: apport en épidémiologie et. Retrieved from <http://www.theses.fr/2011AGUY0427>.
32. **Milstien J.B et Gibson J.J.**, 1996 .quality control of BCG vaccine By who, *Bulletin of the world health organization*, 68: 93-108.
33. **Mitchison D et Davies G.**, 2012 . The chemotherapy of *Tuberculosis*: past, present and future. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. London (England): The Union. N° 16: 724–32.
34. **Morales S., Ramos W., Vilchez R., Pérez J., Alvarado M.**, 2011 .Effectiveness and safety of the schedules of short and long term treatment for tuberculous meningoencephalitis at two hospitals of Lima-Peru. *Neurología (English Edition)*.26(4):220–226.
35. **MSPRH (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière)** .2011. Manuel de la lutte Antituberculeuse République Algérienne Démocratique et Populaire : 257p.
36. **Mtiraoui A., Soltani M.S., Ghannem H.**, 1998 .Epidémiologie de la tuberculose dans le Sahel tunisien. *Méd Mal infect.*, 28 2:199-202.
37. ***Mycobacteriaceae*. sur** : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae> [consulté le 19/03 /2022].
38. ***Mycobacterium*. sur**: <https://www.slideshare.net/prabeshrajjk/14-mycobacteria> [consulté le 19/03 /2022].
39. **Pertuiset E., Beaudreuil J., Horussitzky A., Liote F., Kemiche F., Richette P., Cerf I.**, 1997. Aspects épidémiologiques de la tuberculose ostéoarticulaire de l'adulte : étude rétrospective de 206 cas diagnostiqués en région parisienne de 1980 à 1994. (26), 311-15. Presse Médicale.

Référence bibliographique

40. **Pfyffer G. E.** 2007. *Mycobacterium*: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology* .Washington D.C. ASM Press. pp 543 572
41. **Pilly E.T.** 2014, *Maladies infectieuses et tropicales* . E. Pilly, ALINEA PLUS.
42. **Programme National de la lutte contre la tuberculose** .2012. Directive nationales de prise en charge thérapeutique de la tuberculose, 9p
43. **Rapport OMS** .2012, Sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
44. **Ravigliore M.C., Richard J O'Brien.,** 2008. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th USA: The McGraw-Hill Companies.
45. **Romain F et coll.,** 1993. identification of a *Mycobactrium bovis* BCG complex, an immunodominant target antibody response alter immunization with living bacteria, *infectImmunol*, 61: 742-750.
46. **Sani M., Houben E. N. G., Geurtsen J., Pierson J., van Zon M., Wever B., Piersma S.R., Jiménez C.R., Daffé M., Appelmelk J.B., Bitter W.,** 2010. "Direct visualization by cryo-EM of the mycobacterial capsular layer: a labile structure containing ESX-1-secreted proteins." *PLoS Pathog* : e1000794.
47. **Source** : Google image .Sur : <https://www.researchgate.net/profile/Coulibaly-Songuigama/publication/327671467/figure/fig1/AS:671338788319243@1537071048546/Photo-dune-kerato-conjonctivite-28.jpg> [**Consulté le 12/08/2017**].
48. **Source** : Google image. https://www.researchgate.net/figure/Radiographie-pulmonaire-au-cours-dune-tuberculose-miliaire-30_fig3_327671467 [**Consulté le 12/04/2022**].
49. **Source** : Google image. Sur : https://www.researchgate.net/figure/Tuberculomes-taches-blanches-au-cours-dune-tuberculose-neuromeningee-34_fig6_327671467 [**Consulté le 12/03/2022**].
50. **Source** : Google image. Sur : https://www.researchgate.net/figure/Patiente-presentant-une-tuberculose-osteo-articulaire-32_fig4_327671467 [**Consulté le 20/03/2022**].
51. **Stelianides S., Belmatoug N .et Fantin B.,** 1997. Manifestations et diagnostiques de la tuberculose extrapulmonaire. *Masson. Paris*: (14), 5572-5587
52. **Straus I.** 1895. *La Tuberculose et son bacille*, Paris , Rueff, 91p.
53. **Test Mantoux**, pour le dépistage de la tuberculose sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_Mantoux [**Consulté le 24/03/2022**].
54. **Toujani S., Ben Salah N., Cherif J., Mjid M., Ouahchy Y., Zakhama H.,** 2015. La primo- infection et la tuberculose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin*.71(2-3):73 82.

Référence bibliographique

55. **Wise G et Shteynshlyuger A.**,2008. An update on lower urinary tract tuberculosis, *curr urol.* (09) : 305-13.
56. **World Health Organization.**2010.Treatment of Tuberculosis: Guidelines, 4th edition Geneva.
57. **Yernault J.C.** 1986 , La tuberculose : Pathogénie, Sémiologie et diagnostic. *Encycl. Méd. Chir.Poumon*, 6019 A33, 9 -16p.
58. **Zhang Y., Post-Martens K., Denkin S.**, 2006. New drug candidates and therapeutic targets for *Tuberculosis* therapy. *Drug Discovery Today.* N° 11 : 21-7.

ANNEXE

Annexe

Rapport Annuel De la Lutte Anti-tuberculose

I.1-Répartition des cas de Tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2016

	siège de la tuberculose extra-pulmonaire								Total
	Ganglion	pleurale	Péritonéal	Péri-cardiaque	Méningé	Ostéo-articulaire	Uro-génitale	Autres*	
prouvée	56	18	5	\	\	9	2	3	93
Non prouvée	4	7	5	\	\	5	2	3	26
Total	60	25	10	\	\	14	4	6	113

Autres *: Localisation mammaire

I.2-Résultat nouveaux cas enregistrés.

sexe	tuberculose pulmonaire					TBC Extra		TOTAL
	A frottis positive	A frottis négative			frottis non faits	primo-infections	Autre TEP	
		culture positive	culture négative	culture inconnu ou en cours				
Homme	35	02	1	\	\	\	39	67
Femme	21	01	1	\	\	\	80	113
Total	56	03	2	\	\	\	119	180

I.3-Résultats des cas déjà traités nouvellement enregistrés

	Rechutes	Echecs	Reprise après interruption	Autres*
Hommes	2	\	\	\
Femmes	2	\	1	\
Total	4	\	1	\

*cas chroniques, cas de TP MDR, cas ayant suivi plus de deux cures anarchiques de chimiothérapie.

I.4-Répartition des cas de Tuberculose extra pulmonaire à frottis positifs par tranche d'âge et par sexe.

Groupes d'âge (ans)	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 et plus	Total
Masculin	\	11	06	08	00	\	01	26
Féminin	\	09	09	03	03	\	06	30
Total	\	20	15	11	03	\	07	56

II.1-Répartition des cas de Tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2017.

	siège de la tuberculose extra-pulmonaire								Total
	Ganglion	pleurale	Péritonéal	Péricardiaque	Méningé	Ostéo-articulaire	Urogénitale	Autres*	
prouvée	57	14	06	02	01	02	02	03	102
Non prouvée	02	09	08	00	00	05	00	07	31
Total	74	23	14	02	01	07	02	10	133

II.2-Répartition des cas de Tuberculose extra pulmonaire à frottis positifs par tranche d'âge et par sexe.

Groupes d'âge (ans)	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 et plus	Total
Masculin	\	08	02	04	02	03	04	23
Féminin	\	04	10	05	02	01	08	30
Total	\	12	12	09	04	04	12	53

II.3-Résultat nouveaux cas enregistrés.

sexe	tuberculose pulmonaire					TBC Extra pulmonaire		TOTAL
	A frottis positive	A frottis négative			frottis non faits	primo-infections	Autre TEP	
		culture positive	culture négative	culture inconnu ou en cours				
Homme	25	\	\	\	\	\	29	54
Femme	28	01	\	\	\	\	104	133
Total	53	01	\	\	\	\	133	187

II.4-Résultats des cas déjà traités nouvellement enregistrés.

	Rechutes	Echecs	Reprise après interruption	Autres*
Hommes	04	\	00	\
Femmes	00	\	03	\
Total	04	\	03	\

*cas chroniques, cas de TP MDR, cas ayant suivi plus de deux cures anarchiques de chimiothérapie.

III.1-Résultats du traitement des cas de Tuberculose pulmonaire à frottis positifs enregistrés en 2018.

Type de malade		Total des cas enregistrés durant l'année précédente	Résultats du traitement							Total des cas évalués (colonnes 1 à 7)
			Guérison (1)	Traitement complet(2)	Décès (3)	Echec (4)	Traitement interrompu (5)	Transfert(6)	Perdu de vue(6)	
1. Nouveaux cas	1.1 Frottis (+)	64	52	2	2	0	4	3	1	64
	1.2 Frottis(-)									
2. Cas en retraitement	Rechute	1								1
	Echec									
	Reprise après interruption									

III.2-Résultats du traitement des cas de Tuberculose ganglionnaire et pleurale enregistrés l'année précédente.

Type de malade	Total des cas enregistrés durant l'année précédente	Résultats du traitement					
		ADP<15mm ou absence de pleurésie	15<ADP<20mm ou cicatrice fibreuse Séquelles pleurales	Décès	ADP>20mm ADP avec fistule productive Apparition de nouvelles ADP Persistances de l'épanchement pleural	Transfert	Perdu de vue
Tuberculose ganglionnaire	36	21	08	00	06	00	01
Tuberculose pleurale	23	13	06	00	00	02	02

IV.1-Résultat nouveaux cas enregistrés en 2019.

sexe	tuberculose pulmonaire					TBC Extra pulmonaire		TOTAL
	A frottis positive	A frottis négative			frottis non faits	primo-infections	Autre TEP	
		culture positive	culture négative	culture inconnu ou en cours				
Homme	20	00	\	\	\	\	29	49
Femme	27	01	\	\	\	\	60	88
Total	47	01	\	\	\	\	89	137

IV.2-Répartition des cas de Tuberculose extra pulmonaire à frottis positifs par tranche d'âge et par sexe.

Groupes d'âge (ans)	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 et plus	Total
Masculin	\	04	07	03	04	02	02	20
Féminin	\	03	07	02	02	00	08	27
Total	\	07	14	05	06	02	10	47

IV.3-Répartition des cas de Tuberculose extra-pulmonaire en fonction du siège et de confirmation du diagnostic en 2019.

	siège de la tuberculose extra-pulmonaire								Total
	Ganglion	pleurale	Péritonéal	Péricardiaque	Méningée	Ostéo-articulaire	Uro-génitale	Autres*	
prouvée	37	21	06	00	01	05	02	04	76
Non prouvée	03	04	01	00	01	01	00	03	13
Total	40	25	07	00	01	06	02	07	89

Autres *: Localisation mammaire.

IV.4-Résultats des cas déjà traités nouvellement enregistrés.

	Rechutes	Echecs	Reprise après interruption	Autres*
Hommes	\	00	\	\
Femmes	\	02	\	\
Total	\	02	\	\

*cas chroniques, cas de TP MDR, cas ayant suivi plus de deux cures anarchiques de chimiothérapie.

