



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab Blida - 1



Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Tuberculose animale : Impact sur la santé publique

Présenté par :

BENATTALLAH Samiha

Devant le jury :

Présidente :	SAHRAOUI N.	Professeure	ISV Blida - 1
Examineur :	TAZERART F.	M.A.A.	ISV Blida - 1
Promotrice :	GHOURI I.	M.C.B.	ISV Blida - 1

Année Universitaire : 2020 - 2021

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier DIEU le tout puissant de m'avoir attribué la faveur de réussir mes études et de m'avoir donné le courage et la volonté pour mener ce travail.

A ma promotrice Docteure GHOURI Imane, Maître de Conférences B à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida - 1, sans laquelle mon travail n'aurait pas pu s'accomplir. Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail, pour vos conseils et vos encouragements tout au long de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma grande reconnaissance et profonde gratitude à l'égard du Professeure SAHRAOUI Naima de l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida - 1 pour avoir accepté de présider le jury ; ainsi qu'au Docteur TAZERART Fatah, Maître Assistant A à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida - 1 pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également l'ensemble des enseignants de l'Institut des Sciences Vétérinaire de Blida - 1 qui ont contribué à notre formation.

DÉDICACES

*Je dédie ce modeste mémoire à ceux qui m'ont beaucoup soutenue
dans les épreuves de ma vie :*

A ma très chère mère, source de sacrifice, pour son soutien, sa tendresse et sa générosité...

Tu as toujours été là pour m'encourager et me guider avec tes précieux conseils.

*A mon très cher père pour son inestimable sacrifice et ses efforts consentis dans le souci de ma
réussite.*

*Que DIEU le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit
et vous protège de tout mal.*

A mes chers frères Amine et Rafik.

A la mémoire de mon grand-père M'hamed.

A mes grands-parents... Que DIEU vous protège.

A une personne qui m'est très chère.

Aux familles BENATTALLAH et FERGANI.

A tous mes amis.

A tous ceux qui m'aiment et à tous ceux que j'aime ...

BENATTALLAH Samiha

RÉSUMÉ

La tuberculose est une maladie professionnelle et à déclaration obligatoire. Cette zoonose est commune à l'Homme, aux animaux domestiques et à certaines espèces d'animaux sauvages. Elle est causée par des mycobactéries appartenant au Complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce document est une synthèse bibliographique traitant de la tuberculose. Des généralités en rapport avec l'historique de la maladie sont abordées dans le premier chapitre, suivies de l'épidémiologie, l'agent étiologique, la pathogénie, les symptômes, le diagnostic, le traitement et la prophylaxie. Le dernier chapitre est consacré à l'impact de la tuberculose sur la santé publique en tant que zoonose et maladie professionnelle, la transmission à l'homme est possible par contact avec les animaux tuberculeux ou par consommation de produit au lait cru contaminé. La tuberculose est caractérisée par une symptomatologie vaste et complexe et des localisations multiples. Outre le contexte épidémiologique, le diagnostic est basé sur plusieurs tests directs et indirects. L'Algérie reste un pays infecté de tuberculoses animale et humaine qui persistent malgré l'abattage systématique des animaux malades ou répondant positivement au test à la tuberculine et la vaccination obligatoire des nouveau-nés instaurée depuis 1969.

Mots-clés : *Tuberculose, mycobactéries, animal, santé publique*

ملخص

السل مرض مهني يجب التبليغ عنه. هذا المرض يصيب الإنسان، الحيوانات الأليفة وبعض أنواع الحيوانات البرية. وهو ناتج عن بكتيريا *Mycobacteria* التي تنتمي إلى مجمع *Mycobacterium tuberculosis*. هذه الوثيقة عبارة عن ملخص بيليوغرافي يتناول مرض السل. تمت مناقشة العموميات المتعلقة بتاريخ المرض في الفصل الأول، يليها علم الأوبئة، العامل المسبب للمرض، طريقة تطور المرض، الأعراض، التشخيص، العلاج والوقاية. الفصل الأخير كرس لتأثير السل على الصحة العامة باعتباره من الأمراض الحيوانية المنشأ والأمراض المهنية، حيث يمكن إنتقاله إلى الإنسان من خلال مجاورة الحيوانات المصابة أو عن طريق إستهلاك منتجات الحليب الخام الملوثة. يتميز السل بأعراض كثيرة ومعقدة ومتعددة المواقع. بالإضافة إلى السياق الوبائي، يعتمد التشخيص على عدة إختبارات مباشرة وغير مباشرة. تظل الجزائر دولة موبوءة بمرض السل الحيواني والبشري على الرغم من الذبح الإجباري للحيوانات المريضة أو المستجيبة بشكل إيجابي لإختبار السل، والتطعيم الإجباري للأطفال حديثي الولادة الذي تم إدخاله منذ عام 1969.

الكلمات المفتاحية: السل، المتفطرات، الحيوان، الصحة العامة

ABSTRACT

Tuberculosis is an occupational and notifiable disease. This zoonosis is common to humans, domestic and some species of wild animals. It is caused by *Mycobacteria* belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. This document is a bibliographic summary dealing with tuberculosis. Generalities relating to the history of the disease are discussed in the first chapter, followed by epidemiology, etiologic agent, pathogenesis, symptoms, diagnosis, treatment and prophylaxis. The final chapter is devoted to the impact of tuberculosis on public health as a zoonosis and occupational disease, when transmission to humans is possible through contact with tubercular animals or through consumption of contaminated raw milk product. Tuberculosis is characterized by a large and complex symptomatology and multiple locations. In addition to the epidemiological context, the diagnosis is based on several direct and indirect tests. Despite the systematic slaughter of sick animals or responding positively to the tuberculin test and the compulsory vaccination of newborns introduced since 1969, Algeria remains a country infected with animal and human tuberculosis.

Keywords: *Tuberculosis, mycobacteria, animal, public health*

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DÉDICACES

RÉSUMÉ

ملخص

ABSTRACT

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA TUBERCULOSE.....	2
1.1. Définition	2
1.2. Historique.....	2
CHAPITRE 2 : ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE	4
2.1. Épidémiologie descriptive.....	4
2.1.1. Chez l'Homme.....	4
2.1.2. Chez les animaux	5
2.2. Épidémiologie analytique.....	5
2.2.1. Chez l'animal.....	5
2.2.1.1. Source de contagion	5
2.2.1.1.1. Animaux infectés.....	5
2.2.1.1.2. Matières virulentes	6
2.2.1.2. Mode de transmission	6
2.2.1.1.1. Transmission horizontale	6
2.2.1.1.2. Transmission verticale.....	6
2.2.1.3. Voies de pénétration.....	7
2.2.2. Chez l'Homme.....	7

CHAPITRE 3 : AGENT ÉTIOLOGIQUE & PATHOGÉNIE & SYMPTÔMES	9
3.1. Agent étiologique.....	9
3.1.1. Définition	9
3.1.2. Classification de mycobactéries.....	9
3.1.2.1. Mycobactéries pathogènes.....	9
3.1.2.2. Mycobactéries atypiques	11
3.1.3. Morphologie	12
3.1.4. Habitat	13
3.1.5. Croissance.....	14
3.1.6. Sensibilité & Résistance des mycobactéries	15
3.1.6.1. Sensibilité.....	15
3.1.6.2. Résistance	15
3.1.7. Caractères génétiques	15
3.1.8. Caractères biologiques	16
3.1.8.1. Pouvoir pathogène.....	16
3.1.8.2. Pouvoir antigénique.....	16
3.1.8.3. Pouvoirs immunogène et allergène	17
3.2. PATHOGÉNIE	17
3.2.1. Conditions de l'infection.....	17
3.2.1.1. Conditions qualitatives.....	17
3.2.1.1.1. Facteurs tenant au pouvoir pathogène du bacille.....	17
3.2.1.1.2. Facteurs tenant à la réceptivité et à la sensibilité de l'hôte.....	18
3.2.1.2. Conditions quantitatives	18
3.2.2. Étapes de l'infection	18
3.2.2.1. Phase primaire ou Primo-infection	18
3.2.2.2. Phase secondaire : Tuberculose secondaire	20
3.3. SYMPTÔMES	20
3.3.1. Généralités	20
3.3.2. Chez les animaux	21
3.3.2.1. Bovins.....	21
3.3.2.1.1. Symptômes généraux.....	21
3.3.2.1.2. Symptômes locaux	21
3.3.2.2. Petits ruminants.....	22
3.3.2.2.1. Symptômes généraux.....	22
3.3.2.2.2. Symptômes locaux	23
3.3.3. Chez l'Homme.....	23
3.3.3.1. Symptômes généraux	23
3.3.3.2. Symptômes locaux	24

CHAPITRE 4 : DIAGNOSTIC.....	25
4.1. Chez l'animal.....	25
4.1.1 Diagnostic direct.....	25
4.1.1.1 Diagnostic clinique.....	25
4.1.1.2. Diagnostic différentiel.....	25
4.1.1.3. Diagnostic nécropsique.....	26
4.1.1.4. Diagnostic histologique.....	26
4.1.1.5. Diagnostic bactériologique.....	27
4.1.1.5.1. Décontamination & Mise en culture.....	27
4.1.1.5.2. Bactérioscopie.....	27
4.1.1.6. Polymerase Chain Reaction.....	28
4.1.2. Diagnostic indirect.....	29
4.1.2.1. Diagnostic allergique.....	29
4.1.2.1.1. Intradermoréaction simple (IDS).....	29
4.1.2.1.2. Intradermoréaction comparative (IDC).....	30
4.1.2.2. Diagnostic sérologique.....	30
4.2. Chez l'Homme.....	31
4.2.1. Examen clinique.....	31
4.2.2. Examens complémentaires.....	32
4.2.2.1. Intradermoréaction (IDR).....	32
4.2.2.2. Radiographie des poumons.....	32
4.2.2.3. Scanner & Imagerie par Résonance Magnétique.....	32
4.2.3. Examen bactériologique.....	33
4.2.3.1. Culture bactérienne.....	33
4.2.3.2. Fibroscopie bronchique.....	33
4.2.3.3. Ponction & Biopsie.....	33
4.2.3.4. Prélèvement des urines.....	33
4.2.4. Test de libération d'interféron gamma.....	33
CHAPITRE 5 : TRAITEMENT & PROPHYLAXIE.....	34
5.1. Traitement.....	34
5.1.1. Chez l'animal.....	34
5.1.2. Chez l'Homme.....	34
5.2. Prophylaxie.....	35
5.2.1. Chez l'animal.....	35
5.2.1. Chez l'Homme.....	36
CHAPITRE 6 : IMPACT DE LA TUBERCULOSE SUR LA SANTE HUMAINE.....	37
6.1. Généralités.....	37

6.2. Tuberculose animale en Algérie.....	38
6.2.1. Tuberculose bovine	38
6.2.2. Tuberculose des petits ruminants	38
6.3. Tuberculose humaine en Algérie	38
6.4. Tuberculose « Zoonose »	39
6.5 Tuberculose « Maladie professionnelle »	40
CONCLUSION.....	42
PERSPECTIVES.....	43
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales mycobactéries actuellement reconnues	12
Tableau 2 : Pouvoir pathogène des principaux bacilles tuberculeux pour les différentes espèces animales et l'Homme	16
Tableau 3 : Colorations de Ziehl-Neelsen et à l'Auramine	28
Tableau 4 : Affections professionnelles dues aux bacilles tuberculeux	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de la tuberculose humaine dans le monde.....	4
Figure 2 : Bacille de Koch au microscope électronique à balayage.....	12
Figure 3 : Représentation schématique de la paroi des Mycobactéries	13
Figure 4 : Culture et aspect des colonies de complexe <i>M. tuberculosis</i> sur milieu Löwenstein Jensen.....	14
Figure 5 : Représentation schématique de la pathogénie et de l'évolution de la tuberculose ou cycle de Runyon	20
Figure 6 : Lieu d'injection de la tuberculine lors de l'épreuve d'IDS chez un bovin	29
Figure 7 : Lieux d'injection des tuberculines bovine et aviaire pour une IDC	30

LISTE DES ABRÉVIATIONS

µm	: Micromètre
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
BAAR	: Bacille Acido- Acolo- Résistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guerin
BK	: Bacille de Koch
CMT	: Complexe <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
DOT	: Directly Observed Treatment
DSV	: Direction des Services Vétérinaires
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
G	: Grossissement
HSR	: Hypersensibilité Retardée
IDC	: Intradermotuberculation comparative
IDS	: Intradermotuberculation simple
IDT	: Intradermotuberculation
IgG	: Immunoglobuline G
IGRA	: Interferon Gamma Release Assay
ITL	: Infection Tuberculeuse Latente
ITP	: Infection Tuberculeuse Patenté
JORA	: Journal de la République Algérienne Démocratique et Populaire
LJ	: Milieu de Löwenstein Jensen
<i>M.</i>	: <i>Mycobacterium</i>
MAC	: <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
MADR	: Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural
MDO	: Maladie à Déclaration Obligatoire
mL	: Millilitre
mm	: Millimètre

OIE : Office International des Epizooties. Aujourd'hui : Organisation Mondiale de la Santé Animale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO : World Health Organization)
PCR : Polymerase Chain Reaction
PPD : Purified Protein Derivative
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
sp : *species* ou espèce
UI : Unité Internationale
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie zoonotique, infectieuse, contagieuse et inoculable dont les agents étiologiques sont des mycobactéries appartenant au Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (Brosch et al., 2002 ; Aranaz et al., 2003). Elle touche principalement l'Homme, les animaux domestiques et certaines espèces d'animaux sauvages (Cleveland, 2005).

L'évolution de la maladie est lente, elle peut persister des années, voire toute la vie de l'individu. Les symptômes peuvent être très variés et sont peu caractéristiques en dehors de quelques localisations particulières (Crozet et al., 2020). La tuberculose pulmonaire représente la forme la plus contagieuse de la maladie (Toujani et al., 2015).

La tuberculose bovine est une zoonose majeure qui peut se transmettre à l'homme par inhalation d'aérosols contaminés (voie respiratoire) ou par ingestion de lait cru ou produits laitiers non pasteurisés (Ward et al., 2010 ; Zinsstag et al., 2006), de viande ou d'abats contaminés (voie orale). Cependant, la voie digestive est devenue moins importante suite au développement des usines de pasteurisation du lait partout dans le monde (Thoen et al., 2006).

Même si la vaccination de l'Homme durant la période de 1950 à 1980 a contribué au déclin progressif de l'incidence de la tuberculose dans les pays industrialisés, la maladie représente actuellement un problème de santé publique majeur dans le monde (Vachon et al., 2016). En effet, cette maladie à répartition mondiale constitue la principale cause de décès provoqués par un seul agent infectieux avec 10 millions de personnes atteintes en 2019 (OMS, 2020).

Compte tenu de la situation sanitaire exceptionnelle liée à la COVID-19 limitant la réalisation d'une partie expérimentale, ce document est une synthèse bibliographique comprenant huit chapitres portant sur des généralités sur la tuberculose, son épidémiologie, l'agent étiologique, la pathogénie, les symptômes, le diagnostic, le traitement et la prophylaxie ; le dernier chapitre aborde l'impact de la tuberculose sur la santé publique en tant que zoonose et maladie professionnelle.

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA TUBERCULOSE

1.1. Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, virulente et inoculable dont les agents étiologiques sont des mycobactéries. Cette pathologie est commune à l'Homme, à toutes les espèces d'animaux domestiques et à certaines espèces sauvages, c'est également une zoonose. Elle est due à diverses espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium* (*M.*). Elle est caractérisée cliniquement par une évolution le plus souvent chronique et un grand polymorphisme. Sur le plan lésionnel, elle engendre des lésions inflammatoires : les tubercules ou granulomes tuberculeux (Bénet, 2011).

Elle occasionne des pertes de poids, une diminution de la production laitière et des saisies au niveau des abattoirs dans les productions animales (Fikri, 1997). On estime que les animaux infectés perdent 10 à 25 % de leur valeur économique (Blood et Henderson, 1976).

1.2. Historique

- Le genre *Mycobacterium* est né il y a plus de 150 millions d'années. *Mycobacterium ulcéraans* existe depuis l'Antiquité (Hayman, 1984).
- L'ancêtre commun des souches modernes de *M. tuberculosis* apparut pour la première fois il y a 20 000 - 15 000 ans (Kapur et al., 1994 ; Brosch et al., 2002).
- 2 400 ans avant J.C., les momies égyptiennes, révélèrent des déformations squelettiques typiques de la tuberculose (Morse et al., 1964 ; Zimmerman et Bull, 1979).
- Dans la Grèce antique, la tuberculose fut connue sous le nom : « *Phthisis* », une maladie mortelle surtout chez les jeunes selon Hippocrate et une maladie infectieuse selon Isocrate (Adams, 1849).
- 174 après J.C., Clarissimus Galen (médecin personnel de l'empereur romain) décrit les symptômes de la tuberculose : fièvre, transpiration, toux et expectorations tachées de sang (Pease, 1940 ; Daniel, 2006).
- 1478 et 1557 : Jeralamon et Fracastoro déclarèrent que la tuberculose serait liée à un organisme interhumain (Huchon, 1997).

- Au XVI^{ème} siècle, une définition claire fut donnée pour la première fois par Girolamo Fracastoro sur la nature contagieuse de la tuberculose (Sabbatani, 2004).
- Au milieu du XIX^{ème} siècle, Johann Lukas Schönlein utilisa le terme « *Tuberculose* » pour la première fois (Daniel, 2000).
- 1810 : Laennec utilisa le stéthoscope pour l'auscultation et effectua une étude clinique et nécropsique complète de la maladie ; il affirma que la « maladie perlière ou pommelière » des bovidés était de nature tuberculeuse (Thorel, 2003).
- 1843 : Hermann Klencke réussit à reproduire expérimentalement des formes de tuberculose humaine et bovine, provoquant une tuberculose généralisée chez le lapin, grâce à une inoculation réussie de matériel provenant d'un tubercule miliaire dans le foie et les poumons (Baroukh, 1996).
- 1882 : Robert Koch isola le bacille tuberculeux. En utilisant la coloration au bleu de méthylène recommandée par Paul Ehrlich, il identifia, isola et cultiva le bacille dans le sérum animal. Enfin, il reproduisit la maladie en inoculant le bacille à des animaux de laboratoire (Gradmann, 2001).
- 1889 : Différenciation des trois bacilles qui seront individualisés ultérieurement en espèces différentes : *M. tuberculosis*, *M. avium* et *M. bovis* (Bénet, 2011).
- 1890 : Koch mit au point la « *lymphe tuberculeuse* », composée des produits solubles résultant de la culture du bacille dans du bouillon glycérimé. Son application au diagnostic allergique de la maladie fut proposée par Guttman un an plus tard (Gerbeux, 1973).
- De 1908 à 1920 : Une souche de *M. bovis* fut repiquée sur pomme de terre biliée par Calmette et Guérin. Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) fut inoculé à l'Homme pour la première fois en 1921 (Bénet, 2001).
- 1945 : Waksman découvrit la Streptomycine, premier antibiotique actif contre les bacilles tuberculeux qui sera suivi de l'Acide para-amino-salicylique (P.A.S) en 1946 (Cosivi et al., 1995).
- 1953 : Pollak et Buhler isolèrent *Mycobacterium kansasii*, point de départ de la recherche sur les mycobactéries atypiques (Cosivi et al., 1995).
- 1955 : Mise en évidence d'autres antibiotiques actifs contre les bacilles tuberculeux tels que la Cyclosporine, l'Ethionamide, la Capréomycine, l'Ethambutole et la Rifampicine (Marchal, 1993).

CHAPITRE 2 : ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

L'étude épidémiologique de la tuberculose comprend une démarche descriptive, une démarche analytique et une démarche synthétique visant à lutter contre la maladie (Toma *et al.*, 2001).

2.1. Épidémiologie descriptive

La tuberculose est une maladie présente dans toutes les régions du monde avec une fréquence variable d'un pays à l'autre (Madou, 2005).

2.1.1. Chez l'Homme

La tuberculose reste une maladie fréquente dans le monde. L'Asie du Sud-Est (Inde, Indonésie, Chine et Pakistan) a enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose avec 44 % suivie de la Région Africaine (Nigéria et Afrique de Sud) avec 25 % et de la Région du Pacifique occidental avec 18 % (Fig. 1). Au global, 87 % de tous les nouveaux cas sont survenus dans les 30 pays enregistrant la plus forte charge de tuberculose. Deux tiers des nouveaux cas étant concentrés dans huit pays : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Pakistan, le Nigéria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud (OMS, 2020).

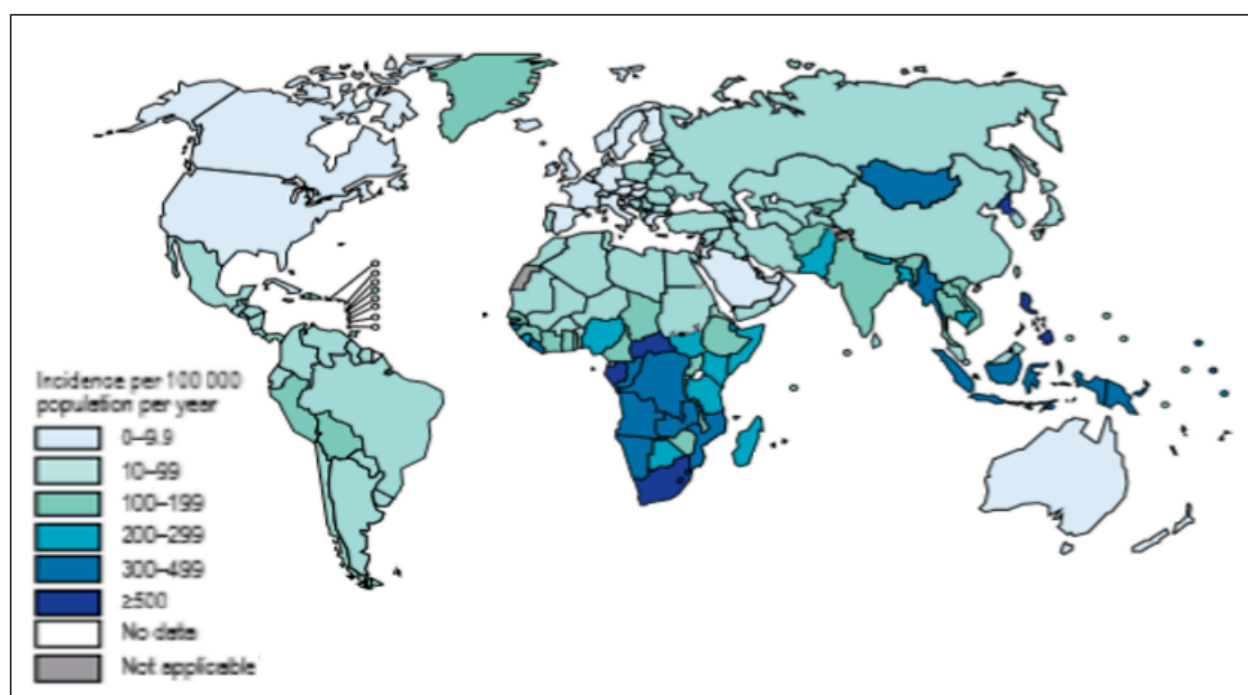


Figure 1 : Incidence de la tuberculose humaine dans le monde (Santé publique France, 2019).

2.1.2. Chez les animaux

La tuberculose animale est présente partout dans le monde, avec une fréquence variable d'un pays à l'autre. Actuellement, la prévalence dans la plupart des pays d'Europe Occidentale et d'Amérique du Nord est rare. En revanche, elle reste fréquente dans certains pays d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Asie (Torgerson et Torgerson, 2009) où les mesures de sécurité ne sont pas appliquées. Cependant, dans certains pays industrialisés, la maladie s'est également développée chez certaines espèces d'animaux sauvages (sanglier, cerf et blaireaux) rendant son éradication plus difficile (OIE, 2011).

La tuberculose occupe une place plus ou moins importante dans les pays africains, elle fait partie des six maladies considérées comme majeures et prioritaires (WHO, 1994). Les données relatives à la prévalence de la tuberculose bovine en Afrique restent rares (Ngandolo, 2012). En effet, plus de 90% de la population bovine africaine n'est soumise à aucun test de contrôle du *M. bovis* (Sahraoui et *al.*, 2008).

2.2. Épidémiologie analytique

2.2.1. Chez l'animal

2.2.1.1. Source de contagion

En matière de tuberculose, la contamination peut se faire à partir de multiples sources de contagion.

2.2.1.1.1. Animaux infectés

La principale source de contagion de la tuberculose reste l'animal qu'il soit malade ou simplement infecté. L'excrétion du bacille tuberculeux est précoce (avant l'apparition des signes cliniques), durable (durant toute l'évolution de la maladie), importante (surtout dans les formes ouvertes de la maladie) et irrégulière. En effet, l'excrétion varie en intensité dans le temps (Hars et *al.*, 2011).

- **Animaux domestiques** : Les troupeaux d'animaux de rente, les bovins en particulier, constituent le réservoir principal de *M. bovis*. Les caprins, les ovins, les camelins et les rennes ont également été incriminés (Neill, 2001).
- **Faune sauvage** : Les animaux sauvages peuvent agir comme hôtes réservoirs en maintenant et propageant l'infection par la transmission intra-espèces (Phillips et *al.*, 2003), et éventuellement retransmettre la tuberculose aux bovins (transmission retour).

C'est le cas du blaireau au Royaume-Uni, du phalanger renard en Nouvelle-Zélande ou du sanglier dans certaines régions de Nouvelle Zélande ou du sanglier d'Espagne (Matrat, 2014).

2.2.1.1.2. Matières virulentes

Les matières virulentes sont représentées par les tissus et les excréments.

- **Tissus** : On citera les organes et les ganglions qui sont le siège du foyer tuberculeux. La bacillémie est rare et transitoire, elle survient lors d'épisodes aigus, surtout à la phase terminale de la maladie. Concernant les muscles, la virulence est conditionnée par deux facteurs : la proximité du foyer tuberculeux et la virulence du sang (Charles et *al.*, 2014).
- **Excréments** : Elles sont principalement représentées par le jetage, la salive et les expectorations. Les aérosols sont la plus grande source de contamination, puisque dans la majorité des cas la localisation de la tuberculose est pulmonaire (Ozyigit et *al.*, 2007). Le lait, les urines et les fèces, d'importance bien moindre, sont également sources de contamination (Menzies et Neill, 2000). Les sécrétions génitales peuvent également constituer des éléments de contagion lors d'infection virulence du sperme lors d'infection du testicule, ou lors de métrites contagieuses (Francis, 1958 ; Bénet, 2011).

2.2.1.2. Mode de transmission

2.2.1.1.1. Transmission horizontale

La transmission peut être directe ou indirecte (Pollock et Neill, 2002) :

- **Transmission directe** : Elle peut se faire suite à des contacts étroits et prolongés entre un individu sain et un individu infecté (Costello et *al.*, 1998), par inhalation de microgouttelettes contenant l'agent pathogène, ingestion ou pénétration transcutanée à travers des lésions ouvertes (abcès ou lésions pulmonaires par exemple), permettant l'excrétion de *M. bovis* dans le milieu extérieur (Biet et *al.*, 2005).
- **Transmission indirecte** : Cette transmission est assurée par l'intermédiaire des locaux, des pâturages, des véhicules de transport, des aliments, des abreuvoirs et des eaux d'écoulements (Palmer et Waters, 2006).

2.2.1.1.2. Transmission verticale

L'infection se produit par l'intermédiaire du cordon ombilical suite à une infection de l'utérus de la mère lors de métrite tuberculeuse (Van Rhijn et *al.*, 2008).

2.2.1.3. Voies de pénétration

- **Voie respiratoire** : L'inhalation d'aérosols contenant des bacilles tuberculeux est la voie la plus fréquente et la plus efficace chez les bovins (Morris et *al.*, 1994 ; Pollock et Neill, 2002 ; Bénet et *al.*, 2016). Les bacilles se déposent dans les alvéoles où les défenses immunitaires sont les plus faibles et où les bacilles vont se multiplier plus aisément (Lavie et Calavas, 2007).
- **Voie digestive** : L'ingestion de produits virulents (lait, viande et abats) est une voie de pénétration possible chez les bovins, elle entraîne l'infection des veaux issus de mères tuberculeuses (Cousins, 2001).
- **Voie cutanée** : Elle se produit lors d'une piqûre ou souillure d'une plaie (Cousins, 2001). Cette voie permet une transmission de l'animal à l'Homme notamment lors de contact avec des carcasses tuberculeuses (Buddle et *al.*, 1994).
- **Voie vénérienne** : Cette voie est importante lors de monte naturelle et en insémination artificielle (Buddle et *al.*, 1994).
- **Voie conjonctivale** : Cette voie de transmission reste possible (Cousins, 2001).

2.2.2. Chez l'Homme

Seuls les cas de tuberculose pulmonaire sont contagieux mais l'intensité de la transmission dépend beaucoup de la richesse en bacilles lors de l'expectoration. La contagiosité a lieu généralement avant le diagnostic et ne deviendra nulle qu'après deux semaines de traitement efficace et bien conduit (Coulon et Piette, 2001).

La tuberculose est transmise par différentes voies selon le type de *Mycobacterium* et la localisation des lésions chez le contamineur.

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis* : Le malade bacillifère représente l'agent principal de la transmission par voie aérienne, il expulse les bacilles dans de petites gouttelettes de sécrétions salivaires dites "gouttelettes de Flügge", en parlant ou en toussant. Ces gouttelettes sèchent rapidement et peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Lors d'une inspiration, les plus petites d'entre-elles (5 µm de diamètre) arrivent jusqu'aux alvéoles, tandis que les plus grosses sont : soit bloquées au niveau des voies aériennes supérieures (où elles vont entraîner un chancre d'inoculation qui peut passer inaperçu et par la suite donner des adénopathies cervicales) ; soit rejetées grâce aux mouvements mucociliaires puis habituellement avalées (Wang et Tay, 1999).

Les autres voies de transmission sont exceptionnelles. Les lésions tuberculeuses ouvertes, autres que pulmonaires, sont sources d'une faible contamination, c'est le cas de la tuberculose ganglionnaire, ostéo-articulaire fistulisée, rénale et digestive. La transmission percutanée du bacille tuberculeux est très rare et demeure sans importance épidémiologique (Coulon et Piette, 2001).

- ✓ *Mycobacterium bovis* : *M. bovis* est également pathogène pour l'homme (Acha et Szyfres, 2005) qui se contamine le plus souvent par consommation de lait cru ou par contact proche avec des animaux infectés (Muller et *al.*, 2013). Du point de vue des caractéristiques cliniques, radiologiques et pathologiques, la tuberculose due à *M. bovis* ne peut être distinguée de celle due à *M. tuberculosis*. Cependant, l'infection suite à la consommation de lait contaminé ne se caractérise pas par une infection pulmonaire mais par une lymphadénopathie cervicale suite à la colonisation et l'infection des bacilles du lait dans les amygdales ou le pharynx. La tuberculose pulmonaire due à *M. bovis* est assez rare et la plupart des cas rencontrés se limitent aux zones rurales et font probablement suite à une infection aéroportée par des bovins malades (Pasquali, 2007). A noter que les formes extra-pulmonaires sont sept fois plus nombreuses que les formes pulmonaires (Haddad et *al.*, 2012).
- ✓ *Mycobacterium africanum* : c'est un pathogène de l'homme, endémique en Afrique de l'Ouest (Brosch et Guilhot, 2015).

CHAPITRE 3 : AGENT ÉTIOLOGIQUE & PATHOGÉNIE & SYMPTOMES

3.1. Agent étiologique

3.1.1. Définition

La tuberculose est une maladie consécutive à une infection par des bacilles du Complexe *M. tuberculosis* qui comprend principalement *Mycobacterium tuberculosis stricto sensu* (bacille de Koch décrit en 1882 par Robert Koch), *M. bovis* et *M. africanum* ainsi que d'autres espèces rarement rencontrées telles que : *M. microti*, *M. mungi*, *M. caprae* (Veziris et al., 2019).

3.1.2. Classification de mycobactéries

La famille des *Mycobacteriaceae* ne comprend qu'un seul genre : *Mycobacterium* (Veziris et al., 2019) :

- Règne : *Bacteria*
- Classe : *Schizomycetes*
- Ordre : *Actinomycetales*
- Sous ordre : *Corynebacterineae*
- Famille : *Mycobacteriaceae*
- Genre : *Mycobacterium*

Dans la famille des Mycobactéries, on distingue deux groupes : les Mycobactéries pathogènes et les Mycobactéries atypiques (non tuberculeuses).

3.1.2.1. Mycobactéries pathogènes

Elles sont dominées par deux groupes : le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) et *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) (Bénet, 2009).

- ✓ **Mycobactéries pathogènes appartenant au CMT** : Toutes les mycobactéries capables de causer la tuberculose sont regroupées dans le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, dont l'homologie entre leurs ADN est très élevée (Garnier et al., 2003 ; Smith et al., 2009). Génétiquement, tous les membres du CMT ont 99.9 % de similarité au niveau des

nucléotides et des séquences d'acide ribonucléique ribosomique 16S (ou ARNr 16S) identiques (Haddad et *al.*, 2004).

Le CMT inclut différentes espèces tuberculeuses comme : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti* et *M. pinnipedi* (Rojas-Espinosa et Lovik, 2001) :

- *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent principal de la tuberculose humaine.
 - *Mycobacterium bovis* est l'agent responsable de la tuberculose chez ruminants domestiques et sauvages.
 - *Mycobacterium caprae* est un agent principalement responsable de tuberculose caprine mais aussi bovine. En effet, de nombreuses souches identifiées comme *M. bovis* en provenance de bovins, isolées préalablement à la désignation de cette nouvelle espèce, ont pu être caractérisées *a posteriori* comme *M. caprae* (Proding et *al.*, 2005).
 - *Mycobacterium africanum* est l'agent responsable de la tuberculose humaine en Afrique. Il a été initialement identifié par Castets (Mérial, 2006 ; Smith et *al.*, 2009).
 - *Mycobacterium microti* est l'agent principal de la tuberculose des petits rongeurs mais il est retrouvé occasionnellement chez le chat (Huitema et Jaartveld, 1967), et plus rarement encore chez d'autres espèces (Bovins, porcs, chiens et blaireaux, notamment). Des infections chez l'Homme sont également décrites (Smith et *al.*, 2009).
 - *Mycobacterium canetti* est également responsable de la tuberculose humaine en Afrique (Haddad et *al.*, 2004).
 - *Mycobacterium pinnipedii* a été isolé et décrit chez des mammifères marins pinnipèdes (phoques, morses et léopards de mer), il est également pathogène pour les cobayes, les lapins, le tapir brésilien, l'Homme et éventuellement les bovins (Cousins et *al.*, 2003).
- ✓ **Mycobactéries pathogènes n'appartenant pas au CMT** : Ces mycobactéries sont responsables de maladies graves mais différentes de la tuberculose (Haddad et *al.*, 2012).

- *Mycobacterium avium* intracellulare (MAC) : Trois sous-espèces ont été identifiées : *M. avium subsp avium*, *M. avium subsp paratuberculosis* et *M. avium subsp sylvaticum* (De la Rua-Domenech et al., 2006).
- *M. lepræ* : Aussi appelé bacille de Hansen, cette bactérie infecte l'Homme (Truman, 2005 ; Vijayaraghavan, 2009).

3.1.2.2. Mycobactéries atypiques

Il s'agit des mycobactéries susceptibles de se multiplier chez l'Homme et de provoquer des maladies simulant la tuberculose que l'on appelle : Mycobactériose (DCEM1, 2003).

Les mycobactéries atypiques sont classées en deux catégories :

- ✓ Mycobactéries opportunistes : Elles provoquent des infections souvent bénignes, mais cliniquement identiques à la tuberculose, c'est le cas de : *M. avium intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. ulcerans* et *M. goodii* (Vincent, 1995).
- ✓ Mycobactéries saprophytes : Les mycobactéries saprophytes sont présentes dans l'environnement (terre, eau, végétation, poussières et aliment), mais aussi dans des réservoirs animaux (tube digestif, peau et muqueuses). Elles ne sont habituellement pas pathogènes et sont très rarement responsables d'infection (Coetzer et Tustin, 2004). Cette catégorie est composée de nombreuses espèces mycobactériennes, telles que : *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium terræ*, *Mycobacterium triviale* et *Mycobacterium flavescens* (Coetzer et Tustin, 2004 ; Bénet, 2011).

Le tableau 1 représente les principales mycobactéries actuellement reconnues, classées selon leur pouvoir pathogène.

Tableau 1 : Principales mycobactéries actuellement reconnues (Crozet et *al.*, 2020)

Noms d'espèce	Signification pathologique
MYCOBACTERIES PATHOGENES	
<u>Complexe <i>M. tuberculosis</i> (ou MTC)</u>	
<i>M. tuberculosis</i>	++++ Homme, autres mammifères
<i>M. bovis</i>	++++ Bovins, autres mammifères
<i>M. caprae</i>	+++ Caprins, bovins, animaux sauvages
<i>M. microti</i>	+ Micromammifères, chat, lama, chien, Homme.
<i>M. africanum</i>	++++ Homme, singe
<i>M. bovis</i> (souche BCG*)	0 Souche vaccinale modifiée
<u>Complexe <i>M. avium intracellulare</i> (ou MA.C)</u>	
<i>M. avium-intracellulare</i>	++++ Oiseaux
<i>M. hominissuis</i>	+++ Porcs, Homme
<i>M. avium paratuberculosis</i>	++++ Ruminants (Maladie de Johne)
<i>M. leprae</i>	++++ (Lèpre humaine)
<i>M. lepremurium</i>	+ (Lèpre murine)
<i>M. farcinogenes</i>	+ (Farcin du bœuf)
MYCOBACTERIES OPPORTUNISTES	
<u>Complexe MAC</u>	
<i>M. avium-intracellulare</i>	± Homme
<i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. kansasii</i> ...	±
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. xenopi</i> ...	+
MYCOBACTERIES SAPROPHYTES	
<i>M. flavescens</i> , <i>M. phlei</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. vaccae</i> , Complexe <i>M. terrae</i> ...	–

* Le vaccin BCG provient d'une souche de *Mycobacterium bovis*, après de multiples repiquages sur pomme de terre biliée et glycinée. La virulence de la souche s'est atténuée, probablement par sélection d'un mutant non virulent.

3.1.3. Morphologie

Les mycobactéries sont des bacilles fins, droits ou légèrement incurvés occasionnellement ramifiés, immobiles, non sporulés, mesurant 1 à 10 µm de long pour 0.2 à 0.6 µm de diamètre (Fig. 2) (Matrat, 2014). La croissance, parfois filamenteuse ou en forme de mycélium, donne généralement lieu à la formation d'éléments bacillaires ou coccoïdes (Vincent, 1995).

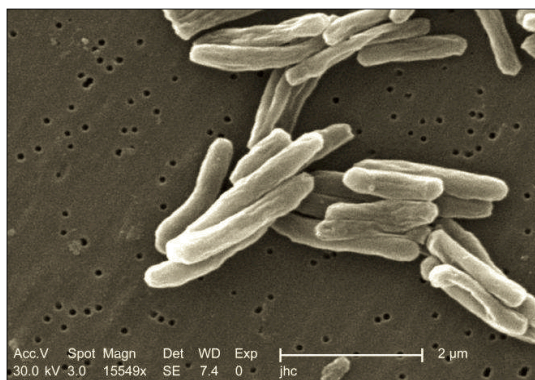


Figure 2 : Bacille de Koch au microscope électronique à balayage (G ×15 000) (Carr, 2013)

La composition particulière de leur paroi (Fig. 3) ne permet pas leur coloration par la méthode de Gram, mais leur confère une acido-alcool-résistance mise en évidence par des techniques de coloration spécialement développées, dérivées de la méthode originale de Ziehl-Neelsen (Vincent, 1995).

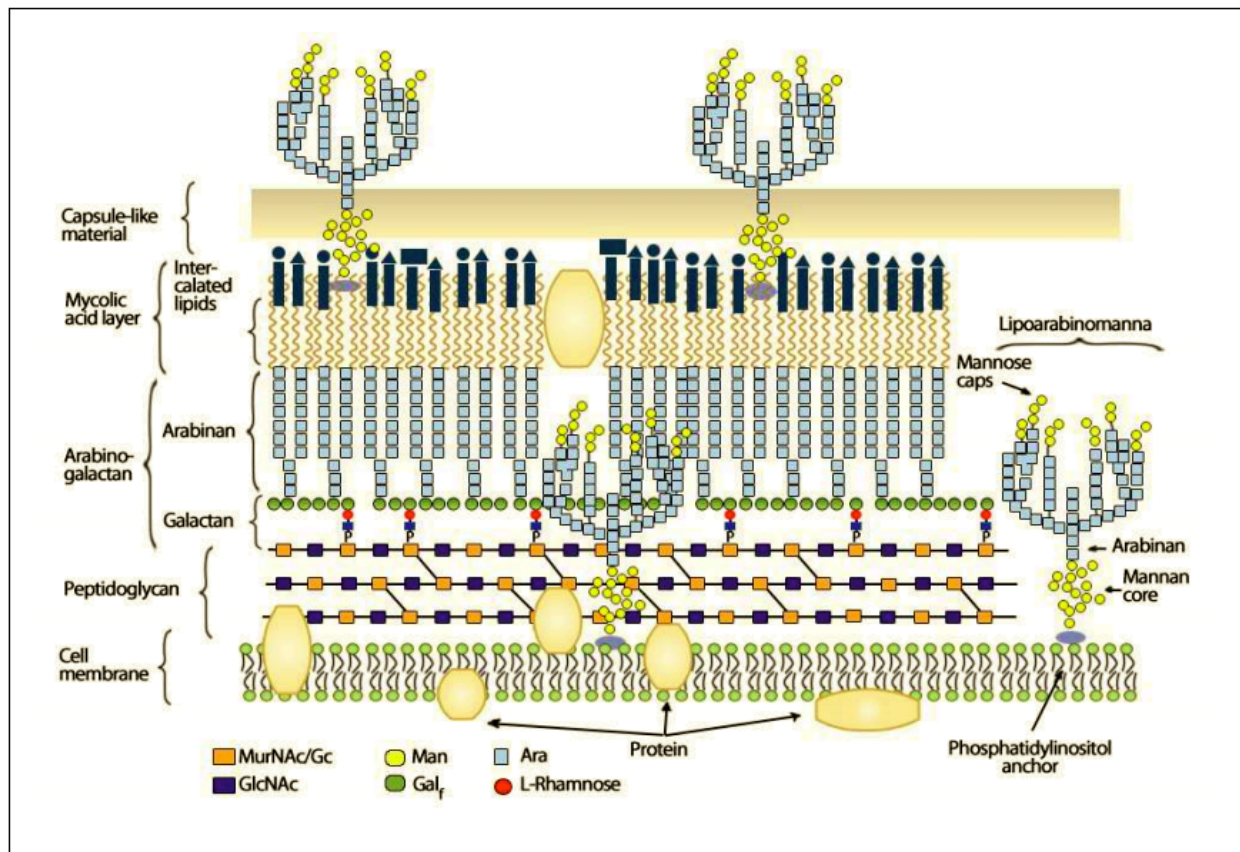


Figure 3 : Représentation schématique de la paroi des Mycobactéries (Mayitoukoulou, 2018)

3.1.4. Habitat

L'habitat naturel de nombreuses espèces n'est pas connu. De nombreuses mycobactéries non tuberculeuses sont présentes dans des environnements hydriques : eaux de surface, sols et boues riches en matières organiques. La forte hydrophobicité de leur paroi facilite la formation d'aérosols. Elles sont également retrouvées dans l'air, sur les végétaux et à la surface de la peau (Matrat, 2014).

Le bacille tuberculeux est très répandu dans la nature. C'est un hôte habituel des cavités naturelles des animaux et de l'Homme (Le Minor et Véron, 1982). *M. tuberculosis* est un parasite strict de l'Homme mais capable d'infecter certaines espèces animales vivant à ses côtés (chien et plus rarement chat, perroquet et animaux de ménagerie). On ne le trouve donc

pas dans la nature en dehors des produits contaminés par l'Homme infecté (Groothuis et Yates, 1991).

Mycobacterium bovis est un pathogène intracellulaire obligatoire qui possède un spectre d'hôte large. Cependant, *M. bovis* peut survivre dans l'environnement extérieur : la température, l'humidité et la présence de matières organiques influencent la survie de *M. bovis*. Ce dernier est capable de survivre plusieurs semaines à plusieurs mois dans le milieu extérieur, en particulier sous un climat tempéré (Matrat, 2014).

3.1.5. Croissance

Les bacilles tuberculeux ne sont pas capables d'assurer leur croissance sur des milieux bactériologiques usuels et nécessitent l'emploi de milieux spéciaux : Milieu de Löwenstein Jensen (LJ) à l'œuf coagulé ou Milieu de Coletsos. Ce sont des bactéries aérobies ou microaérophiles à culture lente (de dix jours à deux mois selon le type de bacille tuberculeux). Elles se différencient de certaines mycobactéries dites à croissance rapide formant des colonies visibles en moins de sept jours. La culture sur milieu solide, à une température optimale de croissance de +37 °C et un pH optimum de 6 à 6.5 donne après six semaines de petites colonies plates (Fig. 4), dysgoniques, blanchâtres, brillantes et lisses, ne dépassant pas la taille d'une tête d'épingle (Thorel, 2003).



Figure 4 : Culture et aspect des colonies de complexe *M. tuberculosis* sur milieu Löwenstein Jensen (Slide ToDoc, 2021).

3.1.6. Sensibilité & Résistance des mycobactéries

3.1.6.1. Sensibilité

Les mycobactéries sont sensibles à la chaleur (elles sont détruites en 20 minutes à + 60° C et en 20 secondes à 75 °C), d'où l'importance de la pasteurisation du lait (Bénet et *al.*, 2016), à la lumière, aux rayons ultra-violet, à l'iode, à l'alcool (elles sont inactivées en 5 minutes au contact de l'alcool à 90°), aux dérivés phénoliques, aux hypochlorites et au formol. Le bacille tuberculeux est sensible à certains médicaments comme l'Isoniazide, la Rifampicine, l'Éthambutol, la Streptomycine et l'Éthionamide (Matrat, 2014).

L'exposition directe à la lumière (rayons ultraviolets) détruit les mycobactéries (Matrat, 2014). Cependant, le sang, le sérum et autres protéines protègent les bacilles contre les rayons ultraviolets (Bendadda, 2003).

3.1.6.2. Résistance

Les mycobactéries sont résistantes au froid, à la congélation (Corner, 1994) et à la dessiccation, aux antibiotiques usuels (Pénicilline, Tétracycline, Chloramphénicol, etc.), aux acides et aux bases en solution. Ce sont des bactéries capables de résister dans le milieu extérieur pendant une durée variable selon les conditions de température, d'hygrométrie et d'exposition à la lumière (Matrat, 2014).

3.1.7. Caractères génétiques

Le génome de *Mycobacterium bovis* est identique à 99.9% à celui de *Mycobacterium tuberculosis*. Le génome des mycobactéries est très riche en Guanine et en Cytosine (66 à 71%). Il existe différentes méthodes de caractérisation des souches de *Mycobacterium*, basées sur l'identification de polymorphismes au sein de régions spécifiques du génome.

Les zones les plus polymorphes se localisent dans deux types de structures génétiques (Avril et *al.*, 2000) :

- des segments de gène codant (les protéines) ;
- des séquences non codantes (séquences d'insertion ou séquences répétitives).

Le génome de la souche *M. tuberculosis* comprend plus de 4.4 mégabases correspondant à 4 000 gènes des protéines et 50 gènes codant des acides ribonucléiques. A la différence des autres bactéries, une très grande partie de ses capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation des lipides. En effet, le bacille

tuberculeux pourrait utiliser les lipides composant les membranes des cellules hôtes comme source d'énergie. *M. tuberculosis* est caractérisé par la présence d'un seul opéron d'ARN, ce qui contribuerait à expliquer la lenteur de la multiplication et de la croissance du bacille. La stabilité génétique est remarquable avec un niveau de variation allénique très faible (Cole et *al.*, 1998).

3.1.8. Caractères biologiques

3.1.8.1. Pouvoir pathogène

Le pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux dépend de l'espèce du bacille d'une part et de la réceptivité et sensibilité de l'hôte d'autre part (Pritchard, 1998).

La sensibilité au *Mycobacterium tuberculosis* est relativement élevée chez l'Homme ainsi que chez d'autres primates, ainsi que chez les cobayes (LoBue et *al.*, 2010).

Mycobacterium bovis a pour hôte préférentiel les bovins mais est transmissible à de nombreuses espèces de mammifères domestiques et sauvages (Humblet et *al.*, 2009 ; Biet et *al.*, 2005). C'est la mycobactérie la plus ubiquiste du CMT rencontrée chez les ongulés, les canidés, les félidés, les petits mammifères et de nombreuses autres espèces (Tableau 2).

Tableau 2 : Pouvoir pathogène des principaux bacilles tuberculeux pour les différentes espèces animales et l'Homme (Merial, 2006)

Espèce	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. avium*</i>
Homme	P	P	(O)
Chien	P	P	(O)
Chat	P	P	(O)
Bovins	(O)	P	(O)
Ovins, Caprins	(O)	P	P
Porc	P	P	P
Oiseaux	(O)	(O)	P
Psittacidés	P	(O)	(O)
Singe	P	P	(O)

Pouvoir pathogène : P : élevé ; (O) : rare

* Incluant *M. avium hominis suis*.

3.1.8.2. Pouvoir antigénique

Les constituants protéiniques sont les éléments importants de l'activité de la tuberculine qui est un mélange complexe. Les techniques de génie génétique ont permis d'obtenir plusieurs protéines purifiées à partir de la paroi. Les constituants de *M. tuberculosis* provoquent la

formation de nombreux anticorps qui n'ont pas de rôle protecteur et sont de médiocres outils diagnostiques de la tuberculose. L'immunité antituberculeuse se caractérise par une réponse humorale. Cette immunité ne joue pas un rôle protecteur. Seule l'activité des macrophages par les lymphocytes est protectrice. C'est une immunité exclusivement cellulaire et consiste en une activation des macrophages (Madou, 2005).

3.1.8.3. Pouvoirs immunogène et allergène

L'infection par un bacille tuberculeux confère une immunité particulière dite : « Immunité de surinfection » démontrée par Koch en 1881 (Bénet, 1991). En effet, l'immunité ne peut être engendrée que par des bacilles vivants et nécessite la persistance des bacilles tuberculeux dans l'organisme tout en limitant leur dissémination et en résistant aux infections exogènes. Cet état immunitaire doublé de la présence de bacille caractérise un état spécifique de l'organisme appelé : hypersensibilité retardée. On le met en évidence par des tests *in vivo* par injection de bacilles (vivants ou morts) ou mieux, d'extraits bacillaires : « la tuberculine ». Il s'exprime par le développement d'une réaction d'hypersensibilité décelable grâce à des tests *in vitro* (Test de transformation Tymphoblastique et Inhibition de la migration des macrophages) et à des tests *in vivo* (Tuberculation) (Madou, 2005).

3.2. PATHOGÉNIE

3.2.1. Conditions de l'infection

Les conditions de l'infection peuvent être divisées en deux catégories : qualitatives et quantitatives.

3.2.1.1. Conditions qualitatives

3.2.1.1.1. Facteurs tenant au pouvoir pathogène du bacille

L'infection par le bacille aviaire engendre des lésions peu étendues, rarement caséifiées, évoluant rapidement vers la sclérose. Les bacilles peu pathogènes engendrent une tuberculose localisée, souvent limitée au complexe primaire. Ils provoquent plutôt l'apparition de lésions folliculaires, alors que les bacilles très virulents induisent des lésions exsudatives (Crozet et *al.*, 2019).

3.2.1.1.2. Facteurs tenant à la réceptivité et à la sensibilité de l'hôte

La réceptivité et la sensibilité de l'hôte varient en fonction de l'espèce animale considérée, l'âge de l'individu et son état général. *Mycobacterium bovis* est susceptible d'infecter un grand nombre d'espèces de mammifères mais l'espèce bovine y est particulièrement sensible (LoBue et *al.*, 2010).

La sensibilité au bacille tuberculeux est plus importante chez les jeunes et les animaux âgés comparés aux adultes, ainsi que chez les animaux en mauvais état général : carences, sous-alimentation, voire conditions d'élevage intensif (Crozet et *al.*, 2019).

3.2.1.2. Conditions quantitatives

Le développement de l'infection dépend de la dose minimale infectante de bacilles, variant principalement selon la voie de pénétration ainsi que l'espèce animale inoculée et de la répétition des doses (Bénet, 2011). En effet, la dose infectante par voie respiratoire est largement plus faible que celle par voie orale (Gannon et *al.*, 2007).

L'infection paucibacillaire n'a en général aucune incidence clinique mais l'administration de 0.25 g de bacilles tuberculeux par voie sous-cutanée provoque une tuberculose généralisée mortelle en 1 mois, et en 2 à 3 mois avec 0.05 g (Faye, 2010).

L'inoculation d'une dose unique de bacilles tuberculeux peut n'entraîner que des lésions bénignes évoluant vers la stabilisation, alors que des doses plus faibles mais répétées dans le temps, loin de susciter le développement d'une immunité, favorisent l'apparition d'une tuberculose évolutive (Bénet, 2011).

3.2.2. Étapes de l'infection

D'un point de vue pathogénique, la tuberculose a une incubation lente, elle est d'évolution chronique et est habituellement caractérisée par la formation de granulomes nodulaires ou tubercules. L'évolution de l'infection se déroule selon 2 phases :

3.2.2.1. Phase primaire ou Primo-infection

Elle correspond à la première contamination d'un individu non immunisé, c'est-à-dire à la pénétration dans l'organisme de bacilles tuberculeux qui sont ensuite rapidement phagocytés par les macrophages (réponse non spécifique). Alors qu'une partie seulement des bacilles est détruite, l'autre partie se multiplie dans les cellules qui les phagocytent (Bénet, 2011) et aboutit

à la formation en 8 à 15 jours d'une lésion initiale ou chancre d'inoculation (Dubois, 2002), dont la taille peut être très petite (moins d'un millimètre). Cette lésion est associée, à la faveur du drainage lymphatique des bacilles, à une lésion tuberculeuse du nœud lymphatique loco-régional (Loi de l'adénopathie satellite de PARROT). Cette primo-infection se caractérise par un : « Complexe primaire » qui comprend à la lésion initiale, diversement localisé selon la voie de l'infection puis, l'adénopathie du nœud lymphatique correspondant. L'évolution de ce complexe primaire s'effectue selon trois possibilités (Fig. 5) : une guérison, une stabilisation ou une généralisation précoce (Radostits et *al.*, 1994 ; Thorel, 2003 ; Bénet, 2011).

- **Guérison du complexe primaire** : La guérison est marquée par une destruction des bacilles tuberculeux et une cicatrisation des lésions (Madou, 2005).
- **Stabilisation** : Elle est fréquente chez l'homme et les bovins. Elle caractérise la tuberculose infection et s'accompagne d'une immunité comparable à celle conférée par le BCG. En revanche, elle est rare chez les carnivores où le plus souvent, la tuberculose est d'emblée évolutive. Néanmoins, cette stabilisation n'est pas définitive. Un réveil infectieux est toujours possible après un délai très variable (quelques mois voire des années) et conduira à un état de maladie évolutive qui caractérise la période secondaire (Madou, 2005).
- **Généralisation précoce** : Dans certains cas défavorables (comme le passage par la voie lympho-hématogène des bacilles), une tuberculose de généralisation apparaît précocement. Elle se traduit par une tuberculose miliaire aiguë et disséminée rapidement ; ou bien une tuberculose de généralisation progressive (d'évolution lente) par poussées aiguës (Thorel, 2003 ; Panteix, 2007). Cependant, ces formes peuvent passer à l'état quiescent, caractérisé soit par :
 - une calcification des lésions (visible à 2 semaines) ;
 - un enkystement ;
 - un remaniement fibreux.

Ces formes peuvent demeurer en l'état toute la vie de l'animal ou donner lieu à une généralisation tardive (Radostits et *al.*, 1994 ; Thorel, 2003 ; De la Rua-Domenech et *al.*, 2006).

Chez les bovins, la primo-infection est généralement asymptomatique et sera révélée par une réaction tuberculique positive (résultant d'une réponse immune acquise) (Panteix, 2007).

3.2.2.2. Phase secondaire : Tuberculose secondaire

Après primo-infection, une surinfection endogène (qui découle de contacts répétés des bacilles provenant des lésions de primo-infection) ou exogène (milieu extérieur) peut donner lieu à une tuberculose chronique d'organes si les défenses de l'organisme sont efficaces. Dans le cas d'un affaiblissement général, la surinfection se propage traduisant une tuberculose de généralisation tardive : tuberculose miliaire aiguë ou tuberculose caséuse de surinfection (Fig. 5). Ces deux formes sont susceptibles de stabilisation définitive ou d'une poussée évolutive (Thorel, 2003).

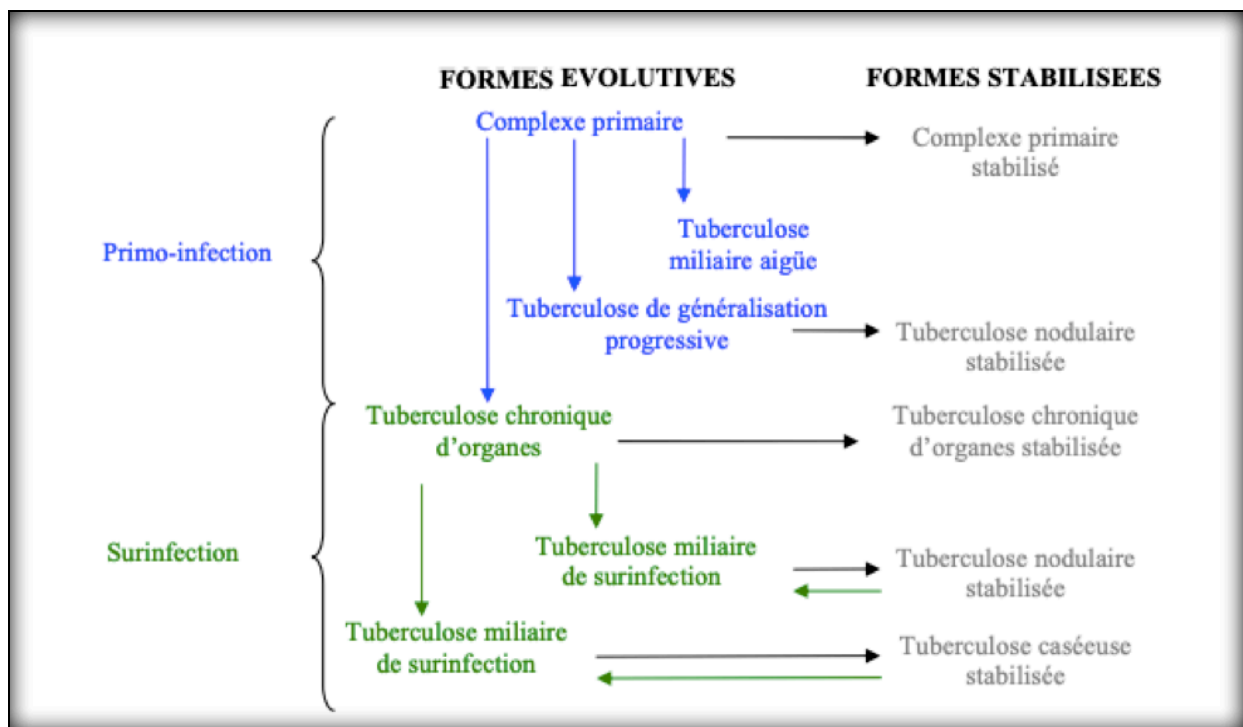


Figure 5 : Représentation schématique de la pathogénie et de l'évolution de la tuberculose ou cycle de Runyon (d'après Thorel, 2003)

3.3. SYMPTÔMES

3.3.1. Généralités

La tuberculose est une maladie à évolution lente et progressive qui peut s'étendre sur des mois voire des années. Dans les espèces humaine et bovine, l'état de « tuberculose-infection » peut persister des années, voire toute la vie. Chez d'autres espèces (porc, cheval, carnivores et oiseaux), l'infection tuberculeuse engendre ordinairement la maladie en quelques mois (Crozet et al., 2019).

Les symptômes observés dépendent des organes atteints. Les manifestations cliniques sont peu caractéristiques en dehors de quelques localisations particulières. En fin d'évolution, elles vont de pair avec une atteinte importante de l'état général, dominée par l'amaigrissement des animaux (Liebana et *al.*, 2008). Le plus souvent, la maladie reste longtemps inaperçue et l'animal tuberculeux conserve toutes les apparences d'une santé parfaite (Gourreau et Bendali, 2008).

3.3.2. Chez les animaux

Les signes cliniques observés chez les animaux atteints de tuberculose ne sont pas pathognomoniques (De la Rúa-Domenech et *al.*, 2006).

3.3.2.1. Bovins

3.3.2.1.1. Symptômes généraux

- ✓ L'état général de l'animal peut parfois être altéré.
- ✓ Les jeunes animaux infectés peuvent présenter une croissance irrégulière et tardive.
- ✓ Chez les adultes, pour les cas les plus graves, un amaigrissement (muscles atrophiés et côtes saillantes), un poil terne et piqué et une peau sèche peuvent être observés.
- ✓ L'évolution de la température corporelle peut devenir irrégulière et atteindre +41 °C.
- ✓ L'appétit devient capricieux, du météorisme et des diarrhées peuvent être observés.
- ✓ En fin d'évolution, l'état général peut être sévèrement atteint avec un amaigrissement, voire une cachexie marquée des animaux (Konhya et *al.*, 1980 ; Collins et Grange, 1983 ; Thorel, 2003).

3.3.2.1.2. Symptômes locaux

Il existe une grande variété de signes cliniques en rapport avec les tissus et les organes touchés :

- **Tuberculose pulmonaire** : C'est la forme la plus fréquente et représente 80% des cas. Elle peut rester longtemps asymptomatique. La respiration devient courte, rapide et saccadée ; la toux est fréquente et s'accompagne d'un jetage fétide (Thorel, 2003). Ce dernier est inexistant au début puis se manifeste sous forme de mucosités jaunâtres et grumeleuses mais jamais sanguinolentes (E.N.V.F, 1990).

- **Tuberculose intestinale** : Cette forme ne se manifeste que par des symptômes fonctionnels vagues : inappétence, météorisme, coliques intermittentes, constipations et diarrhées alternantes (OIE, 2008).
- **Tuberculose mammaire** : Elle demeure cliniquement discrète, du moins en phase initiale, puis à un stade plus avancé, les nœuds lymphatiques rétro-mammaires deviennent plus réactionnels et accompagnent une mamelle hypertrophiée et indurée mais indolore (OIE, 2008).
- **Tuberculose des organes génitaux**
 - Chez le taureau, il n’y a pas de modification des ardeurs génésiques, seule la localisation testiculaire est perceptible et à évolution lente.
 - Chez la vache, la tuberculose de l’ovaire est fréquente chez la femelle qui manifeste une nymphomanie, une répétition permanente des chaleurs et une stérilité.
 - Tuberculose de l’oviducte : Elle est caractérisée par des altérations marquées.
 - Tuberculose de la matrice : Elle est caractérisée par un écoulement vaginal vitreux ou mucopurulent chargé de grumeaux, de caséum (métrite caséuse), ou strié de sang.
 - Tuberculose du vagin : Elle constitue une localisation plutôt rare pouvant se compliquer ordinairement d’avortement (E.N.V.F., 1990).
- **Tuberculose osseuse** : Elle est responsable de graves troubles dans les vertèbres ou d’autres os associés à des boiteries incurables (Cabanne et Bonenfant, 1982).
- **Autres localisations**
 - **Localisation fréquentes cliniquement inapparentes** : il s’agit de la séreuse du foie et de la rate.
 - **Système nerveux** : Troubles nerveux divers selon le territoire nerveux irrités ou comprimé : cerveaux, cervelet, moelle, méninge, etc. (E.N.V.F., 1990).

3.3.2.2. Petits ruminants

3.3.2.2.1. Symptômes généraux

La croissance s'effectue irrégulièrement et tardivement chez les jeunes animaux qui gardent un

aspect chétif et malingre. Chez le chevreau, la maladie peut avoir une évolution plus rapide et occasionner une mort précoce (Blood et Henderson, 1976).

Les adultes gravement atteints sont habituellement maigres, leurs poils sont ternes et piqués, et leurs peaux sont sèches et adhérentes aux muscles sous-jacents. Ils finissent par devenir cachectiques. Leur température, d'abord normale puis irrégulière, s'élève peu à peu et peut atteindre vers le soir +41°C. L'appétit disparaît et la rumination devient irrégulière et lente (Thorel, 2003 ; Gourreau et Bendali, 2008).

3.3.2.2.2. Symptômes locaux

- **Tuberculose pulmonaire** : Cette forme est caractérisée par une toux sèche, une respiration plus courte et plus rapide devenant précipitée et dyspnéique (E.N.V.F, 1990). Elle peut rester longtemps asymptomatique et engendrer par la suite un jetage à une période avancée avec des mucosités jaunâtres, grumeleuse mais jamais sanguinolentes (E.N.V.F, 1986).
- **Tuberculose intestinale** : Elle est beaucoup plus rare. Elle reste souvent asymptomatique ou prend l'aspect d'entérite chronique avec une diarrhée et parfois une constipation (OIE, 2005).
- **Tuberculose de la mamelle** : Elle se traduit, à un stade avancé, par une hypertrophie de l'organe qui devient dur et bosselé (Gourreau et Bendali., 2008).
- **Tuberculose des organes génitaux**
 - ✓ Chez le mâle, la tuberculose aboutit à une vaginalite ou à une vagino-orchite à évolution lente. La palpation des testicules révèle parfois des œdèmes et des nodules durs.
 - ✓ Chez la femelle, elle entraîne une métrite tuberculeuse fermée ou ouverte et conduit à une métrite chronique sèche puis purulente accompagnée de stérilité (Dubois, 2002).

3.3.3. Chez l'Homme

3.3.3.1. Symptômes généraux

Les symptômes généraux sont représentés par :

- ✓ Un amaigrissement progressif sur plusieurs semaines, parfois très important.

- ✓ Une fatigue importante ne cédant pas au repos.
- ✓ Une anorexie et les malaises.
- ✓ Une fièvre prolongée qui prédomine typiquement le soir et la nuit pouvant s'accompagner de sueurs nocturnes abondantes (Toujani et *al.*, 2015).

3.3.3.2. Symptômes locaux

- **Tuberculose pulmonaire** : Elle est caractérisée par une toux, le plus souvent prolongée, initialement sèche, puis productive, avec des crachats ou des expectorations purulentes ou contenant des traces de sang (hémoptysie), un essoufflement avec difficultés respiratoires (dyspnée) et des douleurs thoraciques (Traore, 2005).
- **Tuberculoses extra-pulmonaires** : On peut retrouver dans les tuberculoses extra-pulmonaires les signes généraux décrits dans la tuberculose pulmonaire : fièvre, perte de poids et altération progressive de l'état général du patient. Les autres symptômes varient selon l'organe infecté par le BK :

Tuberculose ganglionnaire : On note une hypertrophie douloureuse d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques (adénopathies périphériques), le plus souvent de la région cervicale (Elloumi et *al.*, 1999).

- **Tuberculose urogénitale** : Elle est caractérisée par des douleurs rénales, des mictions anormalement fréquentes et peu importantes (pollakiurie), des brûlures mictionnelles, la présence de pus ou de sang dans les urines et des troubles génitaux (fistule du scrotum et nodule prostatique).
- **Tuberculoses osseuse ou articulaire** : Elle est caractérisée par une inflammation et de la douleur, ainsi qu'une limitation de la mobilité de l'articulation touchée. L'atteinte concerne le plus souvent les grosses articulations. Celle du rachis est connu sous le nom de : *Mal de Pott*.
- **Tuberculose cérébro-méningée** : On note des douleurs et une raideur de la nuque, une méningite ainsi que des abcès cérébraux (tuberculomes cérébraux).
- **Tuberculose digestive** : Elle est caractérisée par une anorexie, des douleurs et une distension abdominale (Mazza-Stalder et *al.*, 2012).

CHAPITRE 4 : DIAGNOSTIC

4.1. Chez l'animal

La tuberculose bovine est une Maladie à Déclaration Obligatoire (MDO) et une zoonose majeure (Madou, 2005 ; OIE, 2011).

4.1.1 Diagnostic direct

4.1.1.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de la tuberculose est difficile à établir, de par la fréquence des infections inapparentes et la non-spécificité des symptômes observés. Il est nécessaire d'associer au diagnostic clinique une ou plusieurs épreuves de diagnostic expérimental (Thorel, 2003). Dans les zones à risque et/ou en présence de groupes ayant déjà été touchés par la tuberculose, toute dégradation de l'état général ou chute de production associées à un amaigrissement et une hyperthermie doit amener à suspecter la présence de cette maladie (Matrat, 2014).

4.1.1.2. Diagnostic différentiel

Les principales infections pouvant prêter à confusion avec la tuberculose sont (Lefevre et *al.*, 2003) :

- ✓ Chez le bovin adulte
 - L'actinobacillose et l'actinomycose à localisations lymphatique, pulmonaire ou osseuse ;
 - Les polyadénites banales ;
 - Les adénopathies ainsi que les localisations hépatiques et spléniques de la leucose lymphoïde ;
 - Les brucelloses à localisations génitales (endométrite, orchite, épидидymite et bursite) ;
 - Certaines tumeurs des séreuses (mésothéliome).
- ✓ Chez le veau : Les lésions pouvant prêter à confusion sont rares. On peut signaler :
 - La leucose lymphoïde ;

- Les polyadénites banales ;
- Les adénites superficielles (lésions cutanées) ;
- Les bronchopneumonies et pneumonies banales ;
- De rares cas de lésions calcifiées de cysticerose au niveau des nœuds lymphatiques.

D'une façon générale, on fait la différence entre :

- ✓ La leucose bovine enzootique ou sporadique.
- ✓ Les maladies pulmonaires chroniques ayant une autre étiologie (DFI, 2011).

4.1.1.3. Diagnostic nécropsique

A l'abattoir, l'inspection *post-mortem* est une mesure de surveillance passive primordiale, elle est décrite dans le Règlement Européen n°854 de 2004. Les organes et les nœuds lymphatiques dont l'examen et l'incision sont obligatoires (Matrat, 2014) sont :

- Les nœuds lymphatiques rétropharyngiens, sous-maxillaires et parotidiens.
- Les poumons, la trachée et les principales ramifications bronchiques ainsi que les nœuds lymphatiques bronchiques et médiastinaux.

D'autres organes et nœuds lymphatiques sont à surveiller et à inciser si besoin (Sieng, 2011) :

- Le foie et les nœuds lymphatiques rétro-hépatiques et pancréatiques.
- Le tractus intestinal et les nœuds lymphatiques stomacaux et médiastinaux.
- Les reins et les nœuds lymphatiques rénaux.
- La mamelle et ses nœuds lymphatiques (supra mammaires).

Les lésions tuberculeuses ne sont visibles macroscopiquement que tardivement et peuvent être confondues avec celles d'autres infections. Le diagnostic nécropsique reste peu sensible et peu spécifique : l'absence de lésion ne prouve pas l'absence d'infection et en présence d'une lésion, on ne peut émettre qu'une suspicion nécessitant une confirmation bactériologique et histologique après prélèvement de celle-ci (Matrat, 2014).

4.1.1.4. Diagnostic histologique

L'examen histopathologique consiste en une analyse microscopique de calques directs à partir d'échantillons présentant des lésions suspectes de tuberculose et sur du matériel tissulaire préparé (OIE, 2008). Tout d'abord, plusieurs coupes histologiques sont effectuées afin de réaliser les différentes méthodes de coloration. La coloration classique à l'Hémalun-Éosine

(H&E) est une des colorations histologiques de base. Elle permet de se faire une idée sur l'aspect morphologique du tissu (Varello et *al.*, 2008).

4.1.1.5. Diagnostic bactériologique

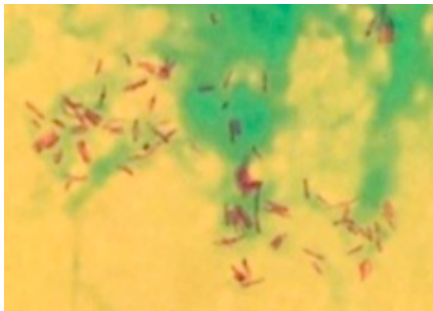
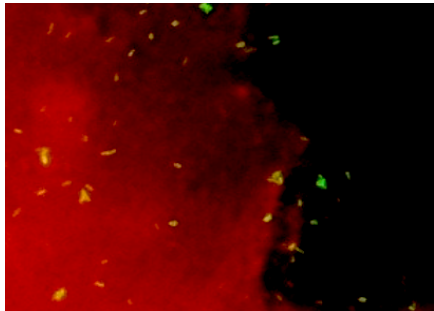
4.1.1.5.1. Décontamination & Mise en culture

L'isolement des mycobactéries à partir des produits pathologiques souillés nécessite la mise en œuvre de procédés de décontamination, conciliant une action énergique vis-à-vis de la flore banale et une agressivité très faible vis-à-vis du bacille acido- alcool- résistant (BAAR). Les tissus tels que les ganglions, la rate ou les poumons sont broyés puis traités avec l'acide sulfurique à 4 % additionné au bleu de bromothymol pendant 10 minutes à température du laboratoire, puis neutralisé par la soude à 6 %. Les produits sont ensuite ensemencés le milieu de LJ à l'œuf coagulé ou sur le milieu de Coletsos enrichi au pyruvate et aux oligo-éléments. Les cultures sont incubées à +37 °C. L'apparition des colonies est lente et peut prendre plusieurs semaines (Taybi, 2017).

4.1.1.5.2. Bactérioscopie

La bactérioscopie repose sur la mise en évidence de bacilles sur des calques d'organes ou dans les broyats de spécimens pathologiques. L'examen microscopique peut être réalisé après coloration des frottis par une technique révélant le caractère acido-alcool-résistant de *M. Bovis* (Coloration de Ziehl-Neelsen). Les bacilles apparaissent alors colorés en rose. L'examen peut également mettre à profit l'absorption non spécifique du fluorochrome sur la paroi des mycobactéries (Coloration à l'Auramine), dans ce cas les bacilles apparaissent fluorescents sur fond rouge (Tableau 3) (Marchal, 1994).

Tableau 3 : Colorations de Ziehl-Neelsen et à l'Auramine (Thorel et *al.*, 2003)

	Coloration de Ziehl-Neelsen	Coloration à l'Auramine
Coloration des Mycobactéries	Fuchsine à 0.1 g / L à chaud	Auramine
Décoloration	2 minutes avec acide nitrique au $\frac{1}{3}$ (ou acide sulfurique au $\frac{1}{4}$) et 5 minutes avec de l'éthanol à 95°	3 minutes dans un mélange acide / alcool
Contre-coloration	Bleu de méthylène phéniqué	Rouge thiazine
Aspect des Bacilles Acido-Alcool-Résistant (BAAR)	 <p>Bacilles roses vifs sur fond bleu (G x1 000)</p>	 <p>Bacilles vert-jaune sur fond rouge (G x250)</p>

4.1.1.6. Polymerase Chaine Reaction

La technique de PCR ou *Polymerase Chaine Reaction* est une méthode de biologie moléculaire basée sur la mise en évidence du matériel génétique par dénaturation de l'ADN, amplification puis hybridation. Elle permet d'identifier une région génomique des bactéries à partir d'un échantillon biologique. C'est une méthode fiable et rapide pour le diagnostic de la tuberculose bovine (le résultat est obtenu en 24 à 48 heures) mais onéreuse et nécessite des laboratoires équipés de niveau 2. La sensibilité et la spécificité varient selon plusieurs paramètres tels que :

- La recherche de l'ADN ou de l'ARN ;
- Les amorces choisies ;
- La quantité de matériel génétique présent dans l'échantillon.

M. bovis est recherché à partir de lésions ou de tissus (nœuds lymphatiques par exemple) même en absence de lésions visibles macroscopiquement. La PCR détecte la présence de la séquence d'insertion *IS6110* commune à l'ensemble du complexe *M. tuberculosis*

(Matrat, 2014). La sensibilité de la PCR varie entre 55 et 80 % et la spécificité entre 92 et 98 % (Moyen et *al.*, 2011).

4.1.2. Diagnostic indirect

4.1.2.1. Diagnostic allergique

Le diagnostic allergique de la tuberculose bovine est l'objet d'une réglementation très stricte, la tuberculination par voie sous-cutanée est interdite à cause du phénomène d'accoutumance. La seule technique utilisable est l'intradermotuberculination ou IDT (Bénet, 2011).

La technique est dite simple si elle utilise seulement la tuberculine bovine, ou double (comparative) si elle utilise simultanément les tuberculines bovine et aviaire (OIE, 2000).

La tuberculine est une substance extraite d'une culture de bacille tuberculeux, capable de révéler l'hypersensibilité retardée (HSR) d'un organisme infecté et ce, à des doses sans effets sur des sujets sains et incapables de les sensibiliser : il s'agit d'un allérogène (Thorel, 2003).

4.1.2.1.1. Intradermoréaction simple (IDS)

La tuberculine PPD (*Purified Protein Derivative*) est injectée par voie intradermique sous le volume de 0.1 à 0.2 mL, à la dose de 2 000 UI au minimum, dans la région du tiers moyen de l'une des faces latérales de l'encolure du bovin (Lefevre et *al.*, 2003). Le point d'élection doit être d'abord rasé et doit être indemne de toute lésion évidente (Fig. 6). L'épaisseur du pli cutané est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse avant l'injection. La réaction est considérée comme positive, si l'on observe une augmentation de l'épaisseur du pli de peau de 4 mm ou plus 72 heures plus tard (OIE, 2000).

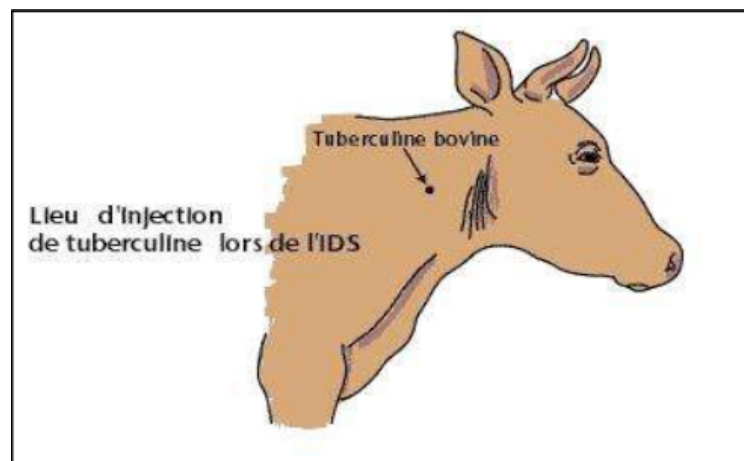


Figure 6 : Lieu d'injection de la tuberculine lors de l'épreuve d'IDS chez un bovin (Matrat, 2014)

4.1.2.1.2. Intradermoréaction comparative (IDC)

Dans ce cas, les deux tuberculines (bovine et aviaire) sont injectées simultanément à des points différents du même côté de l'encolure (Fig. 7). La lecture de la réaction se fait comme pour l'IDS. L'importance et les caractéristiques de la réaction pour chacune des deux tuberculines indiquent soit que l'animal est infecté par *M. bovis*, soit qu'il présente une HSR non spécifique (OIE, 2000).

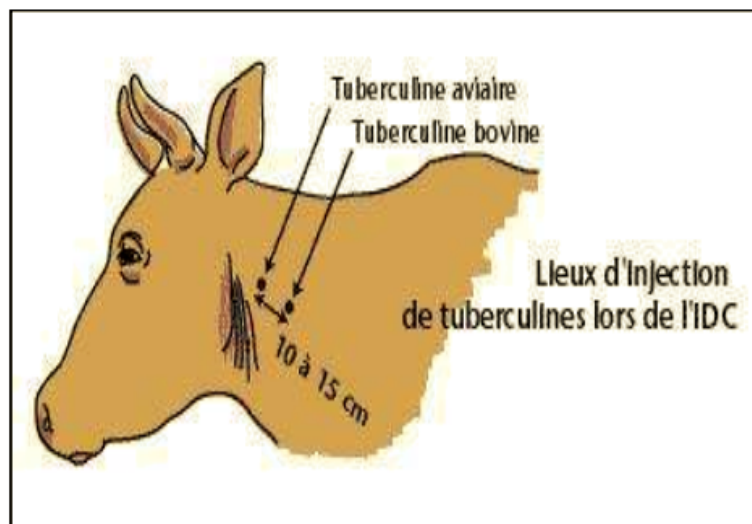


Figure 7 : Lieux d'injection des tuberculines bovine et aviaire pour une IDC (Matrat, 2014)

4.1.2.2. Diagnostic sérologique

Les tests sérologiques sont basés sur la détection des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes mycobactériens immunogènes (Abebe et *al.*, 2007). Le test sérologique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) présente de nombreux avantages à savoir :

- sa simplicité et sa rapidité ;
- la possibilité de conservation des échantillons avant l'analyse.

Le test ELISA est basé sur la détection des anticorps IgG synthétisés par un animal, en utilisant un anticorps monoclonal anti-IgG. Toutefois, dans le cas de la tuberculose, la réponse immunitaire est principalement cellulaire donc peu d'anticorps spécifiques circulent dans le sérum des animaux atteints (sauf lors de stade avancé de la maladie), ce qui donne à ces tests une faible sensibilité (entre 18 et 90 % selon les études), c'est pourquoi, ces tests sont peu utilisés en routine (Matrat, 2014).

4.2. Chez l'Homme

4.2.1. Examen clinique

Les signes généraux sont représentés par altération de l'état général avec :

- Fièvre ;
- Asthénie ;
- Sueurs nocturnes ;
- Perte de poids (Dupont et *al.*, 2020).

Les circonstances du diagnostic tuberculose pulmonaire sont très variables et peuvent être regroupées sous 3 rubriques (BEH, 1997) :

- un début subaigu, progressif qui est la manifestation la plus commune avec toux, expectoration évoluant dans un contexte d'altération de l'état général ;
- un début asymptomatique révélé seulement par l'examen radiologique systématique ;
- des manifestations aiguës, plus rares, se traduisant par une complication à type d'hémoptysie de pneumothorax ou de pleurésie, ou plus exceptionnellement par une insuffisance respiratoire aiguë (dans les formes miliaires ou broncho-pneumoniques).

Les symptômes des localisations extra-pulmonaires (ganglionnaire, osseuse, séreuse et urogénitale) sont peu spécifiques. Les principaux signes pouvant orienter le diagnostic sont (BEH, 1997) :

- L'adénopathie superficielle ou profonde ;
- L'hépatosplénomégalie ;
- L'ascite ;
- La leucocyturie ;
- La péricardite ;
- La méningite lymphocytaire ou panachée : Les tableaux cliniques des méningites tuberculeuses sont variés et d'évolution insidieuse : céphalées, troubles psychiatriques, signes d'atteinte basilaire

Chez les patients à sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) positive, la symptomatologie peut être atypique. Une fièvre inexpliquée prolongée constitue un signe d'appel suffisant pour initier une recherche de tuberculose (BEH, 1997).

4.2.2. Examens complémentaires

4.2.2.1. Intradermoréaction (IDR)

Ce test cutané est réalisé comme suit : On injecte par voie intradermique 0.1 mL d'une solution diluée à 100 UI / mL, au niveau de l'avant-bras. La lecture du test se fait entre 48^{ème} et la 72^{ème} heure après l'injection. L'IDR prend en compte l'induration cutanée mesurée en millimètres avec une règle dans le plus grand diamètre. La technique de la pointe du crayon à bille consiste à le faire progresser du centre vers la périphérie de l'induration. L'inflammation n'a pas de valeur diagnostique. La réaction peut avoir un caractère phlycténulaire, pseudo-phlegmoneux, saillant ou plat, apprécié uniquement à la palpation. La limite de positivité admise pour le test est une induration ≥ 5 mm. Les réactions inférieures à cette valeur sont considérées comme négatives (Olivier, 2000).

4.2.2.2. Radiographie des poumons

Chez l'adulte, les images radiologiques de la tuberculose peuvent prendre différents aspects dont certains peuvent être totalement atypiques, surtout chez les personnes immunodéprimées. Il est recommandé, si possible, de comparer les clichés à ceux pris antérieurement. Toute anomalie radiographique du thorax compatible avec une tuberculose ne constitue qu'une suspicion de la maladie ; une confirmation par des examens bactériologiques (Nederlandse et Longziekten, 2006).

4.2.2.3. Scanner & Imagerie par Résonance Magnétique

Le scanner thoracique pourrait être envisagé afin de préciser la nature et la localisation de lésions suspectes en cas de résultats bactériologiques négatifs et si la clinique est évocatrice. Il permettrait la mise en évidence d'adénopathies ou l'existence éventuelle d'images miliaires (Van Vooren et *al.*, 2010).

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est le meilleur examen d'imagerie pour le diagnostic et le suivi d'une arthrite tuberculeuse. Elle peut montrer le pannus synovial, un épanchement articulaire, une destruction cartilagineuse, des érosions osseuses, des fragments osseux, des abcès péri-articulaires, une inflammation péri-articulaire et un œdème osseux (Pertuiset, 2004).

4.2.3. Examen bactériologique

4.2.3.1. Culture bactérienne

Dans la tuberculose pulmonaire, les prélèvements sont essentiellement représentés par des produits d'expectoration spontanée ou provoquée (3 à 5 mL) recueillis dans des pots stériles. Des échantillons de crachat par malade sont utilisés pour le dépistage et un échantillon pour chaque patient sous traitement venu pour le contrôle (Désire et *al.*, 2015).

4.2.3.2. Fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique doit s'accompagner de l'aspiration des sécrétions bronchiques et éventuellement de biopsies en cas de lésion endobronchique suspecte. En absence de sécrétions, un lavage broncho-alvéolaire avec un faible volume (Eau distillée de préférence car le sérum salé isotonique inhibe la croissance ultérieure du bacille en culture) sera réalisé. La fibroscopie bronchique est contre-indiquée en cas de tuberculose évidente à la radiographie pulmonaire en raison des risques de contagion pour l'opérateur et doit être précédée idéalement de trois bacilloscopies négatives (Martinez et Gicquel, 2005).

4.2.3.3. Ponction & Biopsie

Pour dépister la tuberculose extra-pulmonaire, les ponctions guidées ou non par échographie et les biopsies permettent d'obtenir du matériel pour analyse. La mise en culture, en cas de suspicion nette de tuberculose doit être privilégiée avant toute autre analyse (Van Vooren et *al.*, 2010).

4.2.3.4. Prélèvement des urines

En cas de suspicion de tuberculose rénale, les urines sont prélevées proprement à mi-jet, trois jours de suite, si possible après restriction hydrique (BEH, 1997).

4.2.4. Test de libération d'interféron gamma

Également appelé : Test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*), ce test repose sur la détection de la production d'interféron Gamma par les lymphocytes T. Il est effectué sur un prélèvement de sang du sujet après contact avec des protéines spécifiques de *M. tuberculosis* (Hervé et *al.*, 2015). Ce test aide au diagnostic des formes extra-pulmonaires de la tuberculose souvent difficiles à étiqueter ; dans des cas difficiles chez les enfants, ainsi que des tuberculoses latentes chez les personnes atteintes du VIH (Hervé et *al.*, 2015).

CHAPITRE 5 : TRAITEMENT & PROPHYLAXIE

5.1. Traitement

5.1.1. Chez l'animal

Le traitement de la tuberculose animale est théoriquement possible mais à cause de son caractère astreignant et des risques de rechutes (donc de contagion), et de sélection de souches résistantes dangereuses pour l'Homme, tout animal tuberculeux doit être éliminé dans les plus brefs délais suivant sa reconnaissance (Diguimbaye, 2004).

Toutefois, des études ont démontré que la vaccination des bovins par le BCG est un outil potentiellement intéressant pour lutter contre la tuberculose bovine (Buddle et *al.*, 2013 ; Nugent et *al.*, 2017). Cette méthode présente une contrainte majeure (réactions positives croisées avec le test cutané classique à la tuberculine), mais cette difficulté semble résolue grâce à des tests faisant appel à des antigènes de *M. bovis* non exprimés par le BCG. L'impact sur le diagnostic de la tuberculose bovine est moins lourd de conséquences là où il n'y a pas d'exportations de bovins et où la méthode de « dépistage et élimination » ne fait pas partie des mesures de lutte contre cette maladie dans les pays en voie de développement (Vordermeier et *al.*, 2016).

5.1.2. Chez l'Homme

Toutes les formes de tuberculose nécessitent un traitement par des antibiotiques. Il est nécessaire de prendre plusieurs médicaments en même temps pour éviter le phénomène de résistance. Le traitement comprend en général l'administration de 4 antituberculeux (Isoniazide [H], Rifampicine [R], Pyrazinamide [Z] et Ethambutol [E] durant deux mois, suivi de deux médicaments (Isoniazide et Rifampicine) durant 4 mois (2 HRZE / 4HR). En général, le traitement dure au moins 6 mois mais parfois beaucoup plus selon la gravité et la localisation de la maladie (jusqu'à deux ans). L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime que, d'un point de vue santé publique, un traitement incomplet ou mal suivi est plus dangereux que l'absence de traitement car il peut provoquer chez le malade l'apparition et la dissémination de bacilles résistants aux antibiotiques (Fraisie et Camara, 2010).

L'administration des médicaments doit être quotidienne. Dans certains pays, en phase de continuation, un traitement intermittent est envisagé 3 fois par semaine, sauf chez les patients infectés par le VIH. Cependant, le taux de rechute lors d'un traitement intermittent semble être supérieur à celui de l'administration quotidienne surtout lorsqu'il existe des cavernes tuberculeuses (Jensen et *al.*, 2005), de même que la négativation des expectorations est plus tardive (Fraisse et Camara, 2010).

- La dose totale est administrée en une prise unique. En cas d'intolérance digestive, le traitement peut être administré en 2 prises (Fraisse et Camara, 2010).
- Le traitement doit être administré à jeun afin d'obtenir une absorption maximale de la Rifampicine et de l'Isoniazide.
- Afin de limiter les risques d'interruption du traitement et par conséquent de résistance acquise au traitement, la supervision directe du traitement ou DOT (*Directly Observed Treatment*) est recommandée, notamment durant la phase initiale (Fraisse et Camara, 2010).

La tuberculose multirésistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. En 2019, 206 030 cas de tuberculose multirésistante ou de tuberculose résistante à la Rifampicine ont été détectés dans le monde, soit une augmentation de 10 % par rapport à l'année 2018 (OMS, 2020).

5.2. Prophylaxie

5.2.1. Chez l'animal

La vaccination induit un haut niveau de protection immunitaire chez les animaux d'expérience mais elle pourrait avoir chez l'homme un effet négligeable (Dubois, 2002).

La prophylaxie animale repose sur des mesures sanitaires réglementaires (Medghoul, 2012) :

- Hygiène de l'élevage ;
- Contrôle sanitaire des bovins avant leur introduction dans un cheptel ;
- Contrôle des troupeaux par tuberculination des animaux et surveillance à l'abattoir ;
- Séparation des espèces animales et séparation entre faune sauvage et animaux de rente.

En cas d'infection dans un élevage, il faut (Medghoul, 2012) :

- Isoler les animaux infectés ;
- Mettre sous surveillance le cheptel ;

- Abattre la totalité du cheptel (moyen le plus efficace pour éradiquer la maladie) et effectuer un vide sanitaire ;
- Désinfecter les locaux et les effluents contaminés ;
- Interdire la vente de lait cru ou de fromage frais provenant de ces exploitations.

5.2.1. Chez l'Homme

La prévention de la tuberculose, maladie interhumaine dont la transmission se fait de manière quasi exclusive par voie aérienne, revient à diminuer le réservoir humain du *M. tuberculosis* et à éviter sa transmission (Fraisie et Camara, 2010). La diminution du réservoir revient à traiter les patients infectés par le BK que ce soit une Infection Tuberculeuse Latente (ITL) ou une Infection Tuberculeuse Patente (ITP). Si le traitement de la tuberculose par un BK sensible aux antituberculeux est relativement facile, la prise en charge de la tuberculose résistante, dont la fréquence est en augmentation pose un vrai problème (Jensen et *al.*, 2005).

La prévention de la transmission peut se résumer en deux points :

- Diminuer le risque de contact potentiel avec le germe par des mesures visant le patient potentiellement contaminant et les sujets en contact avec lui, particulièrement en milieu hospitalier. La prévention de la transmission de la tuberculose bovine à l'homme doit être assurée par la pasteurisation du lait et l'inspection des animaux abattus destinés à la consommation (Fraisie, 2013) ;
- Diminuer le risque de développer une infection tuberculeuse suite à un contact avec un patient bacillifère en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG qui reste le seul moyen de se protéger contre la tuberculose. Le bacille tuberculeux est rendu inoffensif permettant de stimuler l'immunité sans danger. Ce vaccin a pour but principal de protéger les jeunes enfants et les nourrissons des formes graves de tuberculose, en particulier la méningite tuberculeuse (Alain, 2020).

CHAPITRE 6 : IMPACT DE LA TUBERCULOSE SUR LA SANTE HUMAINE

6.1. Généralités

La tuberculose représente un fléau en progression dans les pays en développement en raison de la poussée démographique et de l'épidémie du SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise), même les pays industrialisés ne sont pas épargnés (Billy et Perronne, 2004).

La tuberculose touche tous les pays et toutes les tranches d'âge, mais c'est une maladie qui peut être prévenue et guérie. A l'échelle mondiale, on estime que 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2019 dont 5.6 millions d'hommes, 3.2 millions de femmes et 1.2 million d'enfants (OMS, 2020).

La tuberculose est l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde. En effet, ce taux est estimé à 1.4 million de personnes dont 208 000 personnes contaminées par le VIH. L'incidence de la tuberculose régresse d'environ 2 % par an à l'échelle mondiale. La baisse cumulée entre 2015 et 2019 se chiffre à 9 %. Ce chiffre reste loin de l'objectif fixé dans la stratégie pour mettre fin à la tuberculose, qui visait une réduction de 20 % entre 2015 et 2020. On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 60 millions de vies entre 2000 et 2019 (OMS, 2020).

La tuberculose atteint les poumons dans 70 à 80 % des cas, parfois en association avec d'autres localisations. Celles-ci peuvent évoluer isolément : tuberculose ganglionnaire, uro-génitale, ostéo-articulaire ou cérébro-méningée (Billy et Perronne, 2004).

Des cas de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire d'origine animale continuent de poser problème dans les régions où le taux d'infection des bovins est élevé, parce que le lait n'est pas toujours bouilli et que de nombreux produits sont préparés à partir de lait cru, sans compter les cas d'infection contractés par la voie respiratoire (Acha et Szyfres, 2005).

6.2. Tuberculose animale en Algérie

6.2.1. Tuberculose bovine

L'Algérie est un pays reconnu infecté de tuberculose bovine (Sahraoui et *al.*, 2008). Malgré la mise en place des programmes d'éradications, la maladie persiste dans tout le territoire national (Damene, 2015 ; DSV, 2019). Le nombre de découvertes de tuberculose aux abattoirs ne cesse d'augmenter d'année en année. Selon le Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural (MADR), le nombre est passé de 247 cas en 2004 à 1758 cas en 2011 dans les 48 wilayas du territoire national. Par contre, les chiffres récoltés pour le dépistage montrent une baisse des bovins réagissant positivement à la tuberculine (DSV, 2012). En Algérie, la mise en place du programme approprié d'éradication de la maladie et la réduction de l'efficacité des mesures mises en place sont limitées par le fait que l'éleveur ne perçoit que 35 % de la valeur bouchère de l'animal en cas d'abattage comme d'indemnité, le manque de moyens des Services Vétérinaires et les abattages familiaux (Kardjadj et Yala, 2010).

6.2.2. Tuberculose des petits ruminants

L'Algérie est un pays reconnu infecté de la tuberculose des petits ruminants (Sahraoui et *al.*, 2012) qui est un problème négligé. Les informations sur la prévalence de la tuberculose des petits ruminants font défaut car ces derniers ne sont pas soumis à un contrôle de la tuberculose. Seul un petit nombre de petits ruminants est abattu et soumis à l'inspection des carcasses au niveau des abattoirs, l'existence des abattages clandestins complique encore la tâche des pouvoirs publics (Sahraoui et *al.*, 2011).

6.3. Tuberculose humaine en Algérie

En Algérie, la tuberculose est l'un des problèmes majeurs de santé publique. Une grande proportion de la population est infectée par le bacille tuberculeux avec une prédominance chez les personnes âgées de plus de 20 ans. La répartition géographique de la maladie a montré en 2011 un gradient Nord / Sud de l'incidence, avec 72 cas / 100 000 habitants au nord, 48 cas / 100 000 habitants au niveau des hauts plateaux et 27 cas / 100 000 habitants au Sud. La répartition de la tuberculose en fonction du sexe montre un sex-ratio Hommes / Femmes de 1.07 (51.7 % de cas chez les hommes) (Snouber, 2011).

Sur 20 649 cas déclarés en Algérie, 6 392 concernent la tuberculose pulmonaire, ce qui représente un taux de 31% dont 5 141 sont des cas contagieux. Le plan stratégique national de

lutte pour la période 2020 - 2024 énoncé par le Ministre de la Santé, de la population et de la réforme hospitalière, s'articule autour de six axes essentiels :

- Renforcement des capacités techniques et de gestion du programme national de lutte antituberculeuse ;
- Renforcement du système de surveillance ;
- Amélioration du diagnostic ;
- Optimisation de la prise en charge du malade ;
- Réduction de l'incidence de la tuberculose de 25% d'ici à 2024 et enfin renforcement de la recherche opérationnelle (Guemmouri, 2021).

Lors d'une journée d'études sur la tuberculose, organisée à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre la tuberculose par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, le coordonnateur du système des Nations Unies en Algérie, Eric Overvest, a déclaré, que *l'Algérie était pleinement engagée dans l'application de la stratégie de l'OMS dans la lutte contre la tuberculose, ce qui lui permettra d'éradiquer totalement la maladie pour devenir "une référence" dans le continent Africain.* Le responsable onusien a également rappelé l'engagement des autorités sanitaires algériennes qui s'est traduit, dès 1969, par l'obligation de vaccination au BCG et la gratuité du diagnostic, du traitement et de la surveillance des malades atteints de tuberculose (Guemmouri, 2021).

6.4. Tuberculose « Zoonose »

De nombreux animaux peuvent être porteurs d'agents pathogènes pour l'Homme. Il s'agit de zoonoses dont on peut répertorier de nombreuses formes dont les plus fréquentes sont : la brucellose bovine et ovine, ainsi que la tuberculose cutanée du bacille bovin (Préventica, 2020).

Tous les secteurs des activités vétérinaires sont concernés par l'exposition à des animaux ou à un environnement souillé par des animaux, générateurs de risques biologiques où l'infection peut se produire par voie aérienne. Par ailleurs, des blessures dues aux animaux surviennent fréquemment au cours d'une manipulation ou d'une contention pour soins et traitements, par inoculation accidentelle à la suite des blessures cutanées et de traumatismes physiques avec risques de surinfection (Préventica, 2020 ; EMPRES, 2012 ; Haddad et *al.*, 2012).

La tuberculose zoonose est actuellement rare dans les pays industrialisés (Fritsche et *al.*, 2004), mais dans les pays où la lutte contre la tuberculose bovine n'est pas organisée, la proportion

des cas de tuberculose humaine d'origine bovine est souvent sous-estimée (Olea-Popelka et *al.*, 2017), elle pourrait représenter jusqu'à 30 % des cas de tuberculose humaine.

L'incidence de la tuberculose humaine d'origine animale varie considérablement d'un pays à l'autre, en fonction de la prévalence de la maladie chez les bovins, des conditions socio-économiques, des habitudes de consommation et des pratiques d'hygiène alimentaire. Elle est fortement diminuée dans les pays où la pasteurisation du lait est obligatoire et où des campagnes d'éradication de la tuberculose bovine ont été mises en œuvre avec succès (CDC, 2011). En effet, dans le lait contaminé, les bacilles se mettent en émulsion dans la graisse, et leur migration à travers le mucus vers le tissu lymphoïde du tube digestif est facilitée par la digestion simultanée des aliments (Fakhfakh, 1997).

6.5 Tuberculose « Maladie professionnelle »

En Algérie la Loi n° 88 / 07 du 26 janvier 1988 relative à l'hygiène, la sécurité et la médecine du travail et le décret n° 93 / 120 du 15 mai 1993 relatif à l'organisation de la médecine du travail mettent l'accent sur la prévention des risques professionnels.

La tuberculose représentait 4.8 % des maladies professionnelles réparées en Algérie et se classait à la 4^{ème} position derrière l'hépatite virale (Nezzal, 2014).

En Algérie, l'Arrêté interministériel du 05 mai 1996, fixant la liste des maladies présumées d'origine professionnelle ainsi que ses annexes 1 et 2 (JORA N° 16 du 15 Dhou El-kaada 1417 / 23 mars 1997) précise dans l'Article 5 les maladies présumées d'origine professionnelle qui sont classées en trois groupes :

- ✓ Groupe 1 : Relatif aux manifestations morbides d'intoxications aiguës ou chroniques ;
- ✓ Groupe 2 : Relatif aux infections microbiennes (Tableau 4) ;
- ✓ Groupe 3 : Relatif aux maladies résultant d'ambiance et attitude de travail.

Tableau 4 : Affections professionnelles dues aux bacilles tuberculeux (Lebouabi et *al.*, 2018)

DESIGNATION DES MALADIES	DPC *	LISTE LIMTATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
<p align="center">-A-</p> <p>- Tuberculose cutanée ou sous-cutanée</p> <p>- Tuberculose ganglionnaire</p> <p>- Synovite</p> <p>- Ostéo-arthrite</p> <p><i>(pour les synovites et les ostéoarthrites, la nature de tuberculose des lésions devra dans tous les cas, être confirmée par des examens bactériologiques ou anatomopathologiques).</i></p>	<p>6 mois</p> <p>6 mois</p> <p>1an</p> <p>1an</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Travaux susceptibles de mettre en contact avec des animaux porteurs de bacilles tuberculeux ou exécutés dans des installations où ont séjourné de tels animaux. ▪ Travaux exécutés dans les abattoirs, les boucheries, les triperies ou boyauderies, les entreprises d'équarrissage. ▪ Manipulation ou traitement du sang, des glandes, des os, des cornes, des cuirs verts. ▪ Soins vétérinaires. ▪ Travaux de laboratoire de biologie. ▪ Travaux de laboratoire de bactériologie. ▪ Travaux effectués à l'occasion du prélèvement ou de la manipulation des produits pathologique ou de matériel contaminé. ▪ Tous travaux effectués par le personnel de soins et assimilé, de laboratoire d'entretien et de service mettant en contact des malades dont les examens bactériologiques ont été positifs.
<p align="center">-B-</p> <p>- Tuberculose pleurale</p> <p>- Tuberculose pulmonaire</p>	<p>6 mois</p> <p>6 mois</p>	

* : Délai de Prise en charge

CONCLUSION

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire et maladie professionnelle causée par des mycobactéries. Cette zoonose est commune à l'Homme, aux animaux domestiques et certains animaux sauvages. *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent habituel de la tuberculose humaine. *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose bovine, est transmissible à l'Homme particulièrement dans les zones rurales lors de consommation de produits laitiers non traités thermiquement.

La tuberculose est caractérisée par une symptomatologie vaste et complexe et des localisations multiples. Son diagnostic repose sur le contexte épidémiologique et est basé sur plusieurs tests directs et indirects. L'examen bactériologique avec mise en évidence du bacille tuberculeux reste le moyen le moins onéreux qui permet la confirmation de l'infection tuberculeuse.

La prévalence de la tuberculose humaine d'origine animale est variée d'un pays à l'autre. La maladie n'est toujours pas éradiquée et est de nos jours cosmopolite. En effet, cette infection microbienne reste l'un des problèmes majeurs de santé publique et connaît une recrudescence engendrée par la pression démographique, la pauvreté et le VIH.

Malgré la mise en place des programmes d'éradications avec abattage systématique des animaux tuberculeux ou répondant positivement au test à la tuberculine et la vaccination obligatoire au BCG des nouveau-nés instaurée depuis 1969, l'Algérie reste un pays infecté dans tout son territoire de tuberculoses animale et humaine qui persistent.

La prévention et le contrôle par les organismes nationaux et internationaux de l'infection et de la maladie sont fondamentaux et interpelle toutes les compétences en matière de recherche scientifique à la croisée de la vie humaine, des animaux domestiques et sauvages.

PERSPECTIVES

En complément de ce travail, les aspects lésionnels et l'inspection vétérinaire chez les ruminants seront traités dans un Mémoire pour le Master Complémentaire sous le thème : « *La tuberculose chez les ruminants domestiques : Aspects lésionnels et inspection vétérinaire* ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abebe, F., HolmHansen, C., Wiker, H.G., Bjune, G., 2007. Progress of serodiagnosis of *M. tuberculosis* infection. *Scandinavian journal of immunology* 66, 176-191.
2. Acha, P.N., Szyfres, B., 2005. Tuberculose zoonotique. *In: Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux*. OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale), Paris, Paris, France, 1240p.
3. Adams, F., 1849. *The genuine works of Hippocrates*. *In: the epidemics Hippocrate*, 1st Ed. The Sydenham Society, London.
4. Alain, S., 2020. BCG : Le vaccin contre la tuberculose. Doctissimo.
https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/tuberculose/sa_8014_bcg_vaccin_tuberculosis.htm (Page consultée le : 22 juin 2021).
5. Aranaz, A., De Juan, L., Bezos, J., Alvarez, J., Romero, B., Francisco, F., Paramio, J.L., López-Sánchez, J., Mateos, A., Domínguez, L., 2003. Assessment of diagnostic tools for eradication of bovine tuberculosis in cattle co-infected with *Mycobacterium bovis* and *M. avium* subsp. *Paratuberculosis*. *Veterinary Research*, 37 (4): 593-606.
6. Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., MentelH., 2000. *Bactériologie clinique*. 2^{ème} Edition. Ellipses. Paris, France, 534 p.
7. Baroukh, M., 1996. *Il favoloso innesto. Storia sociale della vaccinazione*. 1st Ed. Laterza. 314 p.
8. BEH., 1997. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*.
9. Bendadda, O., 2003. Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* : Enquête bactériologique et application de la PCR à la détection et l'identification de complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Thèse de Doctorat : Biologie cellulaire et moléculaire appliquée à l'environnement et la santé. Faculté des sciences Dhar Mahrez, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc, 169 p.
10. Bénet, J.J., 1991. *La tuberculose : Chaire des maladies infectieuses*. Écoles Nationales Vétérinaires de France, Rhône Mérieux, 152 p.

11. Bénet, J.J., 2001. Tuberculose animale. Polycopie des unités de maladies contagieuses. Ecoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial (Lyon).
12. Bénet, J.J., 2009. La tuberculose animale. Polycopié des unités de maladies contagieuses. Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises, Merial (Lyon), 76p.
13. Bénet, J.J., 2011. La tuberculose animale. Polycopié des Unités de Maladies contagieuses. Ecoles vétérinaires françaises, Merial (Lyon) ,79p.
14. Bénet, J.J., Praud A., Boschioli, M.L., 2016. La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses. Ecoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial (Lyon), 100p.
15. Biet, F., Boschioli, M.L., Thorel, M.F., Guilloteau, L.A., 2005. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium*-intracellulare complex (MAC). Veterinary Research 36, 411-436.
16. Billy, C., Perronne, C., 2004. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC-Maladies infectieuses 1, 81-98.
17. Blood, D.D., Henderson, J.A. 1976. Médecine Vétérinaire. 2^{ème} Ed. Vigot frères. Paris, 1017 p.
18. Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L.M., Pym, A.S., Samper, S., Soolingen D.V., Cole, S.T., 2002. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad 99, 3684–3689.
19. Brosch, R., Guilhot, C., 2015. Les bacilles de la tuberculose bovine-Une évolution aux dépens de la transmissibilité chez l'homme. médecine/sciences, 31(2), 123-126.
20. Buddle, B.M., Aldwell, FE., Pfeffer, A., Lisle, GW., Corner, LA., 1994. Experimental *Mycobacterium bovis* infection of cattle : Effect of dose of *M. bovis* and pregnancy on immune responses and distribution of lesions. N. Z. Vet. J 42, 167-172.
21. Buddle, B.M., Parlane N.A., Wedlock D.N., Heiser, A., 2013. Overview of vaccination trials for control of tuberculosis in cattle, wildlife and humans. Transboundary Emerg. Dis. 60, 136-146.
22. Cabanne, F., Bonenfart J.L., 1982. Anatomie pathologique : Principes de pathologie générale et spéciale, coordinateurs et secrétaires de rédaction. Québec Presses 1, 1415-1444.
23. Carr, J.H., 2013. Futura Santé.

<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-tuberculose-scientifiques-ont-retrouve-origines-43914/> (Page consultée le : 11 juillet 2021).

24. CDC, 2011. *Mycobacterium bovis* (bovine tuberculosis) in humans. Fiche CDC. Atlanta, Géorgie, Etats-Unis, Centres pour la prévention et la lutte contre les maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).
25. Charles, O., Thoen, Tames, H., Steele., John, B., Kaneene. 2014. Zoonotic tuberculosis: *Mycobacterium bovis* and other pathogenic Mycobacteria. Kindl. 3rd Ed. 400p.
26. Cleaveland S., Mlengeya T., Kazwala, R.R., Michel A., MKAare M.T., Jones S.L., Eblate E., Shirima G.M., Packer C., 2005. Tuberculosis in Tanzanian wildlife. J. Wildl. Dis., 41: 446- 453.
27. Coetzer, J.A.W., Tustin R.C., 2004. Infections diseases of livestock. Chapter *Mycobacteria* - Introduction. Oxford editorial 3, 1965-1972.
28. Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry III, CE., Tekaia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagel, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Olivier, K., Osborne, J., Caille, MA., Rajandream, M.A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Carrés, R., Carrés, S., Sulston, JE., Taylor, K., Whitehead S., Baril B.G. , 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature, 393, 537–544.
29. Collins, C.H., Grange, J.M., 1983. The bovine tubercle bacillus. Journal of applied Bacteriology, 55, 13-29.
30. Corner, L.A., 1994. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. Veterinary Microbiology, 40, 53-63.
31. Cosivi, O., Meslin, F.X., Daborn, C.J., Grange, J.M., 1995. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics), 14(3), 733-746.
32. Costello, E., Doherty, M.L., Monaghan, M.L., Quigley, F.C., O'Reilly P.F., 1998. A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. The Veterinary Journal, 155, 245-250.
33. Coulon, J.P., Piette, E., 2001. Tuberculose. Encycl Méd Chir, 47, 10-22.
34. Cousins, D.V., 2001. *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. Rev Sci Tech Off Int Epiz, 20, 71-85.

35. Cousins, D.V., Bastida, R., Cataldi, A., Quse, V., Redrobe, S., Dow, S., Duignan P., Murray, A., Dupont, C., Ahmed, N., Collins, D.M., Butler, W.R., Dawson, D., Rodríguez, D., Loureiro, J., Romano, M.I., Alito A., Zumarraga, M. et Bernardelli, A., 2003. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 53, 1305-1314.
36. Crozet G., Praud, A., Bénet, J.J., Boschioli, M.L., 2020. La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises, Boehringer Ingelheim (Lyon), 114p.
37. Crozet, G., Praud, A., Bénet, J.J., Boschioli, M.L., 2019. La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises, Boehringer Ingelheim (Lyon), 111p.
38. Damene, H., 2015. Contribution à l'étude de la tuberculose bovine dans deux abattoirs de la région centre d'Algérie. Mémoire de Magister en Science Vétérinaire. Institut des Sciences Vétérinaires, Université de Blida, 115p.
39. Daniel, T.M., 2000. Pioneers in Medicine and their Impact on Tuberculosis. Rochester, NY: University of Rochester Press, 74-76.
40. Daniel, T.M., 2006. The history of tuberculosis. Respir Med 100(11), 1862–1870.
41. DCEM1, 2003. Bactériologie : Mycobactéries, Chapitre : 12, Université Paris : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 103-109.
42. De la Rua-Domenech, R., Goodchild, A.T., Vordermeier, H.M., Hewinson, R.G., Christiansen, K.H. et Clifton-Hadley, R.S., 2006. *Ante mortem* diagnosis of tuberculosis in cattle : review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnosis techniques. Research in Veterinary Science, 81, 190-210.
43. Désire, I., Cyrille, B., Florencia, D., Souba, D., Albert, Y., Valerie, B. J. T., Compaore, R., Charlemagne, G., Tamboura, D., Rémy, M., Virginio, P., Simplicie K.D., Martial, S., 2015. Diagnostic moléculaire du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide et à la rifampicine au Burkina Faso. Pan African Medical Journal, 21(1).
44. DFI : Département Fédéral de l'Intérieur, 2011. Tuberculose. Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV Santé animale.
45. Diguimbaye, C., 2004 ; La tuberculose humaine et animale au Tchad : contribution à la mise en évidence et caractérisation des agents causaux et leur implication en santé

- publique. Thèse de Doctorat en philosophie. Faculté de Philosophie et Sciences Naturelles, Université de Bâle, 190p.
46. DSV : Direction des Services Vétérinaires, 2012. Données de la tuberculose bovine de 1995 à 2011 en Algérie. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.
 47. DSV., Direction des Services Vétérinaires, 2019. Données de la tuberculose bovine de 2015 à 2018. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.
 48. Dubois, M.F., 2002. Les tuberculoses chez l'animal et l'Homme : Actualités épidémiologique et diagnostique. Thèse pour obtenir le grade de Docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire Toulouse, Université Paul-Sabatier de Toulouse II, 146p.
 49. Dupont, A., Mahaza, C., Apaire-Marchais, V., 2020. Actualités sur la tuberculose. Actualités Pharmaceutiques, 59(593), 35-39.
 50. Elloumi, M., Fakhfakh, S., Frikha, M., 1999. Aspects diagnostique et thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire : à propos de 41 cas. La Tunisie Medical (10), 491-496.
 51. E.N.V.F., 1986. Tuberculose animale. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire Française. Unité des maladies contagieuses.
 52. E.N.V.F., 1990. Tuberculose animale. Polycopié Ecole National Vétérinaire Française. Unité des maladies contagieuse.
 53. EMPRES : Bulletin des maladies animales transfrontières, 2012. FAO Division de la production et la santé animales 40, 2-10.
 54. Fakhfakh, S., 1997. La tuberculose ganglionnaire à propos de 42 cas, Thèse de Doctorat en Médecine. Faculté de Médecine de Sfax, 169p.
 55. Faye S., 2010 ; Evaluation de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose bovine : Conditions d'utilisation d'un test de dosage d'IFN et d'un test PCR IS6110 en temps réel. Thèse de doctorat en science de la vie et santé. L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech, 327p.
 56. Fikri, A., 1997. Situation de la tuberculose bovine au Maroc. *In*: Proceedings of the Second International Conference on Animal tuberculosis in Africa and the Middle East, 11-18.
 57. Fraisse, P., 2013. La tuberculose, le patient, le médecin et la société. Rev Mal Respir 30, 444-445.
 58. Fraisse, P., Camara, B., 2010. Tuberculose. Rev Mal Respir Actual, 2, 97-105.
 59. Francis, J., 1958. Tuberculosis in animals and man. A study in comparative pathology. Cassell & Co. Ltd., London, 357p

60. Fritsche, A., Engel, R., Buhl, D., 2004. *Mycobacterium bovis tuberculosis*: from animal to man and back. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8, 903-904.
61. Gannon, B.W., Hayes, C.M., Roe J.M., 2007. Survival rate of airborne *Mycobacterium bovis*. *Research in Veterinary Science*, 82, 169-172.
62. Garnier, T., Eiglmeier, K., Camus, J.-C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M., Duthoy, S., Grondin, S., Lacroix, C., Monsempe, C., Simon, S., Harris, B., Atkin, R., Doggett, J., Mayes, R., Keating, L., Wheeler, P.R., Parkhill, J., Barrell, B.G., Cole, S.T., Gordon, S.V., Hewinson, R.G., 2003. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 7877–7882.
63. Gerbeux., 1973. Tuberculose de l'enfant OMS, Paris ,0486.K1-9.
64. Gourreau J.M., Bendali F., 2008. Maladies bactériennes générales. *In* : Maladies des bovins, 4^{ème} Edition, France Agricole, Paris, 56-92.
65. Gradmann, C., 2001. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Medical History*, 45(1), 1–32.
66. Groothuis, D.G., Yates, M.D., 1991. *Diagnostic and Public Health Mycobacteriology*. 2nd ed. Bureau of Hygiene and Tropical Diseases. London, England.
67. Guemmouri S. 2021. Lutte contre la tuberculose : L'Algérie, une référence en Afrique. *El Moudjahid Nation*, Numéro du : 24/03/2021.
<https://www.elmoudjahid.com/fr/nation/lutte-contre-la-tuberculose-l-algerie-une-reference-en-afrique-7442> (Page consultée le : 03 juillet 2021).
68. Haddad, N., André-Fontaine, G., Artois, M., Augustin, J.C., Bastian, S., Bénet, J.J., Cerf, O., Dufour, B., Eloit, M., Lacheretz, A., Picavet, D.P., Prave, M., 2012. Les zoonoses des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises. *Mérial (Lyon)*, 201p.
69. Haddad, N., Masselot, M., Durand, B., 2004. Molecular differentiation of *Mycobacterium bovis* isolates. *Mains techniques and applications. Research in Veterinary Science*, 76, 1-18.
70. Hars, J., Boschioli, M.L., Richomme, C., 2011. La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. *Bulletin épidémiologique, special zoonose*, 38, 28-31.
71. Hayman, J., 1984. *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time. *Lancet*, 2(8410), 1015–1016.
72. Hervé, C., Bergot, E., Veziris, N., Blanc, F.X., 2015. La tuberculose en 2015 : du diagnostic à la détection des formes résistantes. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32(8), 784–790.

73. Huchon, G., 1997. Tuberculose et mycobactéries non tuberculeuses. *Encycl Méd Chir Pneumologie* 6, 19-20.
74. Huitema, H., Jaartsveld, F.H.J., 1967. *Mycobacterium microti* infection in a cat and some pigs. *Antonie Leeuwenhoek* 33, 209-212.
75. Humblet, M.F., Boschioli, M.L., Saegerman, C., 2009. Classification of worldwide bovine tuberculosis risk of factors in cattle: a stratified approach. *Veterinary Research* 40, 50-74.
76. Jensen, P.A., Lambert, L.A., Iademarco, M.F., Ridzon, R., 2005. CDC Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*, 54, 1-141.
77. Kapur, V., Whittam, T.S., Musser, J.M., 1994. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old ? *J Infect Dis* 170(5), 1348-1349.
78. Kardjadj et Yala, 2010. Situation épidémiologique de la tuberculose dans le cheptel identifié en Algérie (1995-2009). *In: 3^{ème} Journée Animale (U.S.D.B)*, 21-22 novembre.
79. Konhya, L.D., Himes, E.M., Thoen, C.O., 1980. Bovine tuberculosis. Steele J. (ed.): *Handbook Series in Zoonoses, Section A: Bacterial, Rickettsial and Mycotic Diseases*. CRC Press Fla, Boca Raton 2, 147-150.
80. Lavie, P., Calavas, D., 2007. La tuberculose-Fiche Zoonoses-Afssa Lyon. *Bulletin des GTV* 38, 91-92.
81. Le Minor, L., Véron, M., 1982. *Bactériologie médicale*. 2^{ème} édition. Médecine-Sciences Flammarion. Paris, France, 1107p.
82. Lebouabi, S., Hadeff, F., Haddar, M., 2018. Tableaux des maladies professionnelles en Algérie. Service Universitaire de Médecine du Travail « Djamel Eddine Abed », EPH de Rouiba, Alger, 56p.
83. Lefevre, P.C., Blancou, J., Chermette R., 2003. Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail Europe et régions chaudes. Ed. Tec & Doc. Paris, Londres, New York ; Ed. Médicales internationales. Cachan, 1824 p.
84. Liebana, E., Johnson, L., Gough, J., Durr, P., Jahans, K., Clifton-Hadley, R., Spencer, Y., Hewinson, R.G., Downs, S.H., 2008. Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. *The Veterinary Journal*, 176(3), 354-360.
85. LoBue, P., Enarson, D.A., Thoen, C.O., 2010. Tuberculosis in humans and animals: an overview. *Int J Tuberc Lung Dis*, 14, 1075-1078.

86. Madou, D., 2005. Contribution à l'étude de la tuberculose bovine au Mali : enquête aux abattoirs de Bamako et de Mopti : isolement de 10 souches de *Mycobacterium bovis*. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur Vétérinaire. Ecole INTER- ETATS des Sciences et Médecine Vétérinaire, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Mali, 121p.
87. Marchal, E., 1993. Biologie et écologie des poissons pélagiques côtiers du littoral ivoirien. Le Loeuff Pierre (ed.), Amon Kothias J.B. (ed.). Environnement et ressources aquatiques de Côte d'Ivoire 1, 237-270.
88. Marchal, G., 1994. Le réveil de la tuberculose. La Recherche, 24, 380-388.
89. Martinez, V., Gicquel, B., 2005. Techniques diagnostiques de la tuberculose et des autres mycobactérioses. Archives de Pédiatrie, 12, 96-101.
90. Matrat, P., 2014. Evolution de la situation épidémiologique de la tuberculose bovine en COTE D'OR DE 2009 à 2013. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Université Claude-Bernard-Lyon, 136p.
91. Mayitoukoulou P.A., 2018. Approches optimisées du diagnostic de la tuberculose. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine humaine et pathologie. Université de Montpellier, 142p.
92. Mazza-Stalder, J., Nicod, L., Janssens, J. P., 2012. La tuberculose extrapulmonaire. Revue des maladies respiratoires, 29(4), 566.
93. Medghoul-Derbali, M., 2012. Prévention de la tuberculose à *Mycobacterium bovis* des cervidés pour les agents de l'Office National des Forêts dans le massif forestier de Brotonne- Mauuny : Mise en place des mesures de prévention humaine et vétérinaire. Mémoire Pour L'obtention du Diplôme de Médecine Agricole. Institut National de Médecine Agricole, 55p.
94. Menzies, F.D., Neill, S.D., 2000. Cattle to cattle transmission of bovine tuberculosis. The Veterinary Journal, 160, 92-106.
95. Merial., 2006. La tuberculose animale. Document de Maladies contagieuses. Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises, 5p.
96. Morris, R.S., Pfeiffer, D.U., Jackson, R., 1994. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. Vet Microbiol, 40, 153-177.
97. Morse, D., Brothwell, D.R, Ucko P.J., 1964. Tuberculosis in ancient Egypt. Am Rev Respir Dis 90, 524-541.
98. Moyen, J.L., Brugere, L., Faye, S., boschiroli, M.L., 2011. Utilisation de la PCR pour le diagnostic de la tuberculose bovine. Point Vét Expert rural, 42(312), 68-72.

99. Muller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf J., Parsons, S., Van Helden, P., Zinsstag, J., Dürr, S., Laisse, C.J., 2013. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 899-908.
100. Nederlandse, V., Longziekten, A., 2006. Tuberculose. *In*: Zeghoudi, K., 2017. Epidémiologie de la tuberculose au niveau de la wilaya de Mostaganem. Mémoire de Master en Biologie : Analyse biologiques et biochimiques. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, 66p.
101. Neill, M.F., 2001. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis (Edinb)*, 81(1-2): 79-86
102. Nezzal, A. 2014. Maladies professionnelles en Europe et en Algérie. Université Badji Mokhtar, Faculté de Médecine Annaba, Service Médecine du Travail.
<https://fr.slideshare.net/AbdelmalekNezzal/maladies-professionnelles-40434730> (Page consultée le : 03 juillet 2021).
103. Ngandolo, B.N., 2012. Diagnostic et Épidémiologie Moléculaire de la Tuberculose Bovine au Tchad : Cas des Bovins Destinés à l'Abattage. Thèse de doctorat. Faculté de Philosophie et Sciences Naturelles, Université de Bâle, 219p.
104. Nugent, G., Yockney, I.J., Whitford, J., Aldwell, F.E., Buddle, B.M., 2017. Efficacy of oral BCG vaccination in protecting free-ranging cattle from natural infection by *Mycobacterium bovis*. *Vet Microbiol*, 208, 181-189.
105. OIE : Organisation Mondiale de la Santé Animale), Paris, 6^{ème} Edition, 745-760.
106. OIE : Office International des Epizooties, 2000. Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. Office International des Epizooties, Paris (France).
107. OIE : Office International des Epizooties, 2005. Chapitre 2.3.3. Tuberculose bovine-manuel terrestre de l'OIE.
<https://www.oie.int/doc/ged/D6429.PDF>
108. OIE : Office International des Epizooties, 2008. Tuberculose bovine (Chapitre 2.4.7).
In: Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres, Editions
109. OIE : Office International des Epizooties, 2011.
<http://www.oie.int/fr/norme/manuel/f200024.htm>
110. Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Forcella, S., J Silk, B., Ditiu, L., El Idrissi, A., Raviglione, M., Cosivi, O., LoBue, P., Fujiwara P., 2017. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis* - a call for action. *Lancet Infectious Diseases*, 17, 21-25.

111. Olivier, C., 2000. L'intradermoréaction à la tuberculine. Archives de Pédiatrie 7, 559-564.
112. OMS. 2020. Rapport mondial sur la tuberculose. 14 octobre 2020.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (Page consultée le : 11 avril 2021).
113. Ozyigit, M.O., Senturk, S., Akkok, A., 2007. Suspected congenital generalized tuberculosis *In* a newborn calf. Veterinary Record, 160, 307-308.
114. Palmer, M.V., Waters W.R., 2006. Advances in bovine tuberculosis diagnosis and pathogenesis: what policy makers need to know. Veterinary Microbiology, 115, 181-190.
115. Panteix, G., 2007. Mycobactéries Tuberculeuses. Précis de Bactériologie Clinique sous la direction de Freney J., Renaud F., Leclercq R. et Riegel P., Editions, ESKA. 72, 1253-1266.
116. Pasquali, P., 2007. Infections au VIH et zoonoses. Istituto superiore di sanita, 163, 7-8.
117. Pease, AS., 1940. Some remarks on the diagnosis and treatment of tuberculosis in antiquity. *Isis*, 31(2), 380–393.
118. Pertuiset, E., 2004. Tuberculose osseuse et articulaire des membres. EMC Rhumatologie-Orthopédie, 1(6), 463-486.
119. Phillips, C.J.C., Foster, C.R.W., Morris, P.A., Teverson, R., 2003. The transmission of *M. bovis* infection to cattle. Rev Vet Sci, 74, 1-15.
120. Pollock, J.M., Neill D., 2002. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. The Veterinary Journal, 163, 115-127.
121. Préventica, 2020. La plateforme pour la santé, la sécurité et la Qualité de vie au travail.
<https://www.officiel-prevention.com/dossier/formation/fiches-metier/la-prevention-des-risques-des-soins-veterinaires> (Page consultée le : 21 juin 2021).
122. Pritchard, D.G., 1998. A century of bovine tuberculosis 1888 - 1988: Conquest and controversy. Journal of Comparative Pathology, 99, 357- 388.
123. Prodinger, W.M., Brandstätter, A., Naumann, L., Pacciarini, M., Kubica, T., Boschioli, M.L., Aranaz, A., Nagy, G., Cvetnic, Z., Ocepek, M., Skrypnyk, A., Erler, W., Niemann, S., Pavlik, I., Moser, I., 2005. Characterization of *Mycobacterium caprae* isolates from

- Europe by mycobacterial interspersed repetitive unit genotyping. *Journal of Clinical Microbiology*, 43 (10), 4984-4992.
124. Radostits, O.M., Blood, D.C., Gay, C.C., 1994. Diseases caused by bacteria IV, *Mycobacterium spp.* *Veterinary Medicine, a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.* Baillière Tindall. Eighth ed. Chapter 19, 830-850.
125. Rojas-Espinosa, O., Lovik, M., 2001. *Mycobacterium leprae* and *M. lepraemurium* infections in domestic and wild animals", *Rev. Off. Int. Epizoot*, 20, 219-251.
126. Sabbatani, S., 2004. Historical insights into tuberculosis. Girolamo Fracastoro's intuition on the transmission of tuberculosis and his opponents. History of an idea. *Infez Med*, 12(4), 284–291.
127. Sahraoui, N., Errahmani, M. B., Tazerart, F., Hadjadja, F. Z., Habbas, N., Chadi, H., Guetarni, D., 2012. La tuberculose chez les petits ruminants en Algérie. *Bulletin of Animal Health and Production in Africa*, 60(4), 453-458.
128. Sahraoui, N., Muller, B., Yala, D., Ouzrout, R., Zinsstag, J., Boulahbal, F., Guetarni, D., 2008. Investigation about the bovine tuberculosis in two Algerian slaughterhouses. *African Journal of Agricultural Research* 3, (11), 775-778.
129. Sahraoui, N., Zellig, S., Yousfi, N., Zinsstag, J., Guetarni, D., 2011. Survey on tuberculosis goats in two slaughterhouses in Algeria. *African Journal of Agricultural Research*, 6(32), 6741-6744.
130. Santé publique France, 2019. Tuberculose.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees> (Page consultée le : 22 juin 2021).
131. Sieng, M., 2011. La détection de la tuberculose bovine dans les abattoirs du Sud-Ouest de 2001 à 2010 : analyse des données d'inspection et des résultats histologiques et bactériologiques. Thèse d'exercice, Médecine Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 64p.
132. Slide ToDoc, 2021.
<https://slidetodoc.com/tuberculose-dans-le-monde-region-population-infecte-106>
(Page consultée le : 23 juin 2021).
133. Smith, N.H., Crawshaw, T., Parry, J., Birtles, R.J., 2009. *Mycobacterium microti*: More diverse than previously thought. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(8), 2551- 2559.

134. Snouber A. Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT) - Manuel. Pneumologie, Faculté de Médecine, Oran. Edition 2011.
135. Souissi, Z., 2011. Guide de prise en charge de la tuberculose. PNLAT, 17-22.
136. Taybi, A., 2017. Etude moléculaire de la résistance à l'Isoniazide des bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Thèse du Doctorat en médecine. Faculté de médecine et de Pharmacie. Université Cadi Ayyad, Marrakech, 198p.
137. Thoen C., Lobue P., De Kantor I., 2006. Importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *In* : *vet microbiol* , 112, 339-345.
138. Thorel, M.F., 2003. La Tuberculose. *In* : Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Lefèvre P.C., Blancou J., Chermette R., Uilenberg G. (eds.), Lavoisier, Paris, France, 927-949.
139. Toma, B., Dufour, B., Sanaa, M., Bénet, J.J., Shaw, A., Moutou, F., Louza, A., 2001. Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. 2^{ème} Edition. AEEMA. 696p.
140. Torgerson, P., Torgerson, D., 2009. Benefits of stemming bovine TB need to be demonstrated. *Nature*, 457, 657-657.
141. Toujani, S., Ben Salah, N., Cherif, J., Mjid, M., Ouahchy, Y., Zakhama, H., Louzir, B., 2015. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(2-3), 73-82.
142. Traore, B. Y., 2005. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative au service de Pneumo-physiologie de l'hôpital du point G. TheseMed. Bamako : FMPOS. 71p.
143. Truman, R., 2005. Leprosy in wild animals. *Lepr Rev*, 76(3), 198-208.
144. Vachon, J., Gallant, V., Siu, W., 2018. La tuberculose au Canada, 2016. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 44(3/4), 85-91.
145. Van Rhijn, I., Godfroid, J., Michel, A., Rutten, V., 2008. Bovine tuberculosis as a model for human tuberculosis: advantages over small animal models. *Microbes and Infection*, 10(7), 711-715.
146. Van Vooren, J. P., Schepers, K., Wanlin, M., 2010. La tuberculose pulmonaire. *Revue médicale de Bruxelles*, 31(4), 260.
147. Varello, K., Pezzolato, M., Mascarino, D., Ingravalle, F., Caramelli, M., Bozzetta, E., 2008. Comparison of histologic techniques for the diagnosis of bovine tuberculosis in

- the framework of eradication programs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(2), 164-169.
148. Veziris, N., Aubry, A., Brossier, F., Robert, J., Jaffré, J., Fraisse, P., 2019. Items de l'ECN concernés, Item 86 infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.
https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2019/07/BACTERIE_TB.pdf
(Page consultée le : 12 avril 2021).
149. Vijayaraghavan, R., 2009. Nine-banded armadillo as a natural animal model for leprosy (Hansen's disease). *Scand J Lab Anim sci*, 36(2), 167-176.
150. Vincent, V., 1995. Taxonomie des Mycobactéries. *Revue Française des Laboratoires*, 273, 27-31.
151. Vordermeier, H.M., Jones, G.J., Buddle, B.M., Hewinson, R.G., 2016. Development of immuno-diagnostic reagents to diagnose bovine tuberculosis in cattle. *Vet Immunol Immunopathol*, 181, 10–14.
152. Wang, S. X., Tay, L., 1999. Evaluation of three nucleic acid amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *Journal of clinical microbiology*, 37(6), 1932-1934.
153. Ward A.I., Judge J., Delahay R.J., 2010. Farm husbandry and badger behavior : opportunities to manage badger to cattle transmission of *Mycobacterium bovis*. In : *Preventive Veterinary Medicine* 93, 2-10.
154. WHO: World Health Organisation, 1994. Veterinary Public Health Unit. Report of the WHO working group on Zoonotic tuberculosis *Mycobacterium bovis*: Memorandum from WHO meeting (with the participation of FAO). *Bull WHO*, 72, 851-857.
www.cdc.gov/tb/publications/fiches/général/mbovis.pdf (Page consultée le : 11 juillet 2021).
155. Zimmerman, M.R., Bull, N.Y., 1979. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Acad Med*, 55(6), 604-608.
156. Zinsstag, J., Kazwala, R. R., Cadmus, I., & Ayanwale, L., 2006. *Mycobacterium bovis* in Africa. *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, 2, 199-210.