



Institut des Sciences
Vétérinaires-Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**ETUDE RETROSPECTIVE DE LA TUBERCULOSE HUMAINE DANS LA
WILAYA DE BLIDA ET BISKRA**

Présenté par

- **FATTOUCHE FATMA ZOHRA**
- **KAHLAL LOUIZA**

Devant le jury :

Président(e) :	TARZAALI .D	MAA	ISV BLIDA
Examinatrice :	BENZAUCHE A	MAA	ISV BLIDA
Promotrice :	BOUKERT R	MAA	ISV BLIDA
Co-promotrice :	DAMENE H	MAA	ISV BLIDA

Année : 2018-2019

REMERCIEMENTS

Kahlal Louiza et Fattouche Fatma Zohra

Nous tenons à remercier le Bon DIEU le tout puissant de nous avoir attribué la faveur de Réussir nos études. C'est avec un réel plaisir et un grand enthousiasme que nous livrons à la rédaction de cette page qui constitue l'opportunité de nous accorder une réflexion sur une période de notre vie très riche en émotions. Nous

tenons tout d'abord à remercier notre promotrice Dr. BOUKERT. R. Maitre assistante classe A. Maitre assistante classe A. Au niveau de l'institut Vétérinaire de Blida 1. pour l'encadrement de cette mémoire et notre CO-Promotrice Dr. DAMENE. H. Doctorante Au niveau de l'institut Vétérinaire de Blida 1. Pour toutes leurs aides, toujours prêts à répondre à nos interrogations et à soutenir notre travail ainsi que son soutien moral, ses compétences scientifiques et ses qualités humaines qui ont été des éléments précieux pour l'avancement de notre travail.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à Dr. BENZAOUCHE. A. Maitre assistante Au niveau de l'institut Vétérinaire de Blida 1. D'avoir accepté d'être examinatrice de notre travail de projet de fin d'étude et Dr TARZALI. D. Maitre assistante classe A Au niveau de l'institut Vétérinaire de Blida 1. d'avoir fait l'honneur de présider et de juger ce travail. À tous ceux qui nous ont apporté l'aide, personnel du l'établissement public de santé de proximité – Ouled Yaich – Blida, l'hôpital de Hakim Saadane – Biskra et le personnel de Direction de la Santé et de la Population de Blida et Biskra.

Dédicaces

*Avec un énorme plaisir et une immense joie que je dédie ce
modeste travail :*

*A ma très chère grande mère, A mon très chère grand père, A mon oncle que j'aurais
aimé qu'ils soient parmi nous,*

mais le bon dieu en a décidé autrement « Allah yarhamhom ».

*A mon père, en reconnaissance de tout ce qu'il a fait
Pour moi tout au long de mon existence, pour son soutien
Moral, son encouragement continu, et pour sa
compréhension.*

*A ma raison de vivre et ma fleur de vie ma mère
Symbole d'amour d'affection de bienveillance, pour sa
Patience, ses sacrifices, sa conscience, ses conseils qui ont
éclairé mon chemin.*

A mon chère beau-père et ma chère belle-mère

A mon chère fiancé salahidin

A Mes chères sœurs : nada et nadine.

A mes chère belle- sœurs : amira, ikram, khadija, doaa , israa et manar

A mes chers frères : yahia , Youcnes et imrane.

A mes chère beau- frères : ahmed et anes

A mes âmes sœurs : Amira ,khadija et marwa

A ma grande mère mimi et mon grand pèrehamadi

A toute ma famille.

A mon binôme kahlallouiza.

*A tous mes amis et collègues de ma promos : hadjer et mounia, sans oublier mes très
chère amies : amina, kenza, ines, nacira, yasmin, romaisa,*

A toute personne qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études.

**MERCI A DIEU TOUT PUISSANT DE M'AVOIR PROTEGER ET
GUIDER MES PAS VERS LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

fattouche fatma zohra

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES CHERS ET ADORABLE FRÈRES ET SŒURS

Kahina, Samira, Baliche, Hayet et a ma nièce adorable Hélène.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers

À MA GRAND MÈRE CHÈRE

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

À MES AMIS

Et A mon binôme fattouche fatma Zohra

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A L'ÉLABORATION
DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER*

KahlalLouiza

Résumé

La tuberculose est une maladie provoquée par le bacille tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*), Elle se transmette lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose-maladie.

Une étude rétrospective de la tuberculose humaine a été menée dans deux établissements anti tuberculeux au niveau de la wilaya de Blida et Biskra à savoir: l'établissement public de santé de proximité – Ouled Yaich – Blida et l'hôpital de Hakim Saadane – Biskra et au niveau de la Direction de la Santé et de la Population des deux Wilayas. L'objectif de cette étude est déterminé l'incidence ainsi que le profil épidémiologique de la maladie sur les cinq dernières années. Pour ce faire, nous avons analysé de façon rétrospective tous les cas de la tuberculose humaine recensés en cinq ans (de janvier 2014 à décembre 2019),

Il ressort de notre enquête les résultats suivants :

- La tuberculose extra-pulmonaire est plus élevée que la tuberculose pulmonaire.
- La prédominance des deux formes ganglionnaires et pleurales dans les deux wilayas (Blida et Biskra).
- La population de sexe Féminin est la plus touchée au niveau des 2 wilayas.
- la tranche d'âge la plus affectée est entre [25-44 ans] lié à une forte activité qui implique l'exposition aux facteurs de risque.
- Les personnes qui ont plus de 65 ans d'âge sont également atteintes et cela est lié à une faible immunité.
- peu d'atteinte des enfants de moins de 14 ans qui peut être due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination au BCG.

Le traitement efficace est une condition nécessaire, mais elle est loin d'être suffisante, il ne suffit pas de diagnostiquer et de traiter les malades, mais de s'attaquer à la source. il est impératif de renforcer la lutte antituberculeuse par la création d'autres centres de prise en charge de la tuberculose, qui doivent être équipés par des laboratoires performants et en personnels spécialisés dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la tuberculose.

Mots clés: Tuberculose ; *Mycobacterium tuberculosis*; BCG

Abstract

Tuberculosis is a disease caused by the tubercle bacillus (*Mycobacterium tuberculosis*) It is transmitted during the sputum of bronchial secretions droplets by people with tuberculosis disease. A retrospective study of human tuberculosis was conducted in three anti-tuberculosis institutions in the wilaya of Blida and Biskra namely: the public health facility of proximity - OuledYaich -Blida, and the hospital of Hakim Saadane -Biskra and at the level of the Department of Health and Population of both Wilaya. The purpose of this study is to determine the incidence and epidemiological profile of the disease over the last five years. To do this, we retrospectively analyzed all cases of human tuberculosis identified in 5 years (from January 2014 to December 2019),

Our survey shows the following results

- Extra-pulmonary tuberculosis higher than pulmonary tuberculosis.
- The predominance of both ganglionic and pleural forms in both wilayas (Blida and Biskra).
- The female sex population is the most affected in the 2 wilayas.
- The most affected age group is [25-44] related to high activity that involves exposure to risk factors.
- People over 65 years of age are also affected and this is linked to low immunity.
- Lack of harm to children under 14 whomaybe due to better management by means of prevention such as BCG vaccination.

Keywords: Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; BCG

ملخص

السل هو مرض تسببه بكتيريا ميكوبلازما متفطرة سلية وهو ينتقل خلال الابلغم من افراد اتالشعبالهوائية التييقطنهاالأشخاصالمصابونبمرضالسل أجريتدراسةبأثر رجعي لمرضالسلالبشر يفيمؤسساتينلمكافحةمرضالسلفيو لايةالبليدةوبسكرةوهي: مرفالصحةالعامةعنقرب-أولاديعيش-البليدةومستشفىحكيمسعدان-بسكرةوعلىمستوى وزارةالصحةوسكان لكلتاالولايتين الغرضمنهذهالدراسةهوتحديد معدلا لإصابةبالمرضوالوبائيةعلىمدىالسنوات الخمس لماضية،وللقيامبذلك،قمنا بتحليل بأثر رجعي جميعحالاتالسل البشري لتيتمتحديد هافي 5 سنوات (منيناير 2014 إلىديسمبر 2019

يظهر مسجلا النتائجالتالية

- مرض السل الرئوي اعلى من مرض السل الغير الرئوي
- غلبة كل من العقيدات و الأشكال الجنبية في كل من الولايات (البليدة و بسكرة).
- السكان من جنس الإناث هن الأكثر تضررا في الولايتين.
- الفئة العمرية الأكثر تأثراً هي ما بين [25-44] سنة
- الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً يتأثرون أيضاً و هذا مرتبط بانخفاض المناعة.
- عدمإصابة الأطفال دون سن الرابعة عشرة و الذين قد يكونون بسبب تدبير أفضل للوقاية عن طريق التطعيم مثل عصية BCG كالميت و غيران.

الكلمات المفتاحية السل.متفطرة سلية. عصية كالميت و غيران.

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé en français	
Résumé en anglais	
Résumé en arabe	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
<u>Chapitre I : Généralités sur la tuberculose.....</u>	4
1.1. Définition	5
1.2. Historique de la tuberculose.....	5
1.3. Importance	7
1.3.1. Sur le plan hygiénique	7
1.4. Epidémiologie et Distribution géographique	7
1.4.1. Dans le monde	7
1.4.2. En Afrique.....	8
1.4.2. En Algérie	9
1.5. Caractères bactériologiques	12
1.5.1. Taxonomie.....	12
1.5.1.1. Classification	12
1.5.2. Morphologie.....	13
1.5.3. Génome	14
1.6. Caractères Biologique.....	15
1.6.1. Caractères cultureux.....	15
1.6.2. Caractères biochimiques	15
1.6.2.1. Recherche de catalase.....	16
1.6.2.2. Recherche de l'acide nicotinique (niacine)	16
1.6.2.3. Recherche de nitrate réductase.....	16
1.6.3. Sensibilité et résistance aux agents physico-chimiques.....	16
1.6.4. Facteurs de virulence.....	16
<u>CHAPITRE II : LA TUBERCULOSE HUMAINE</u>	18
2.1. Définition.....	19
2.2. recrudescence de la tuberculose.....	20
2.2.1. Cause de la recrudescence de la tuberculose.....	20
2.2.1.1. Facteurs socio-économiques	20
2.2.1.2. L'épidémie du VIH	21
2.2.1.3. Emergence de souches multi-résistantes.....	21
2.3. Pathogénie.....	22
2.3.1. Primo-infection.....	23
2.3.2. Tuberculose maladie.....	23
2.4. Etude Clinique	24
2.4.1. Tuberculose infection.....	24
2.4.1.1. primo-infection tuberculeuse (PIT)	24

2.4.2. Tuberculose maladie (tuberculose active)	25
2.4.3. Tuberculose pulmonaire (TP)	25
2.4.4. Tuberculose extra-pulmonaire (TEP)	26
2.4.4.1. Tuberculose rénale	26
2.4.4.2. Péricardite tuberculeuse	26
2.4.4.3. Tuberculose génitale	26
2.4.4.4. Tuberculose osseuse	26
2.4.4.5. Tuberculose ganglionnaire.....	27
2.4.4.6. Tuberculose du système nerveux central	27
2.4.4.7. Formes cutanées.....	27
2.4.4.8. Tuberculose miliaire	28
2.5. Évolution de la tuberculose	28
2.5.1. Mycobactérie.....	28
2.5.2. Granulome	28
2.5.3. Production de nécrose et formation du granulome.....	29
2.5.4. Évolution du granulome.....	29
2.6. La transmission	30
2.6.1. Contagiosité du patient source (facteur le plus important).....	32
2.6.2. Environnement dans le qu'elle a lieu l'exposition	32
2.6.3. Durée de l'exposition	32
2.6.4. Période de contagiosité	32
2.6.5. Réceptivité	33
2.6.6. Immunité	33
2.7. L'hôte Humain de M. Bovis.....	33
Chapitre III: Diagnostic clinique	36
3.1. Symptômes	37
3.1.1. Tuberculose pulmonaire (TBP).....	37
3.1.2. Tuberculose extra-pulmonaire (TBEP)	38
3.1.2.1. Tuberculose ganglionnaire	39
3.1.2.2. Méningite tuberculeuse	39
3.1.2.3. Tuberculose osseuse et articulaire	40
3.1.2.4. Tuberculose urogénitale	41
3.1.2.5. Tuberculose abdominale	41
3.1.2.6. Pleurésie tuberculeuse	41
3.1.2.7. Péricardite tuberculeuse	42
3.1.2.8. Tuberculose cutanée	42
3.1.3. Tuberculose disséminée ou miliaire	42
3.1.4. Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH	43
3.2. Lésions	45
3.2.1. Aspect microscopique	45
3.2.2. Aspect macroscopique.....	45
3.2.2.1. Tuberculose pulmonaire	47
3.2.2.2. Tuberculose extra-pulmonaire.....	47
3.3. Diagnostique de la tuberculose.....	48
3.3.1. Démarche conduisant au traitement	48
3.3.1.1. Contexte épidémiologique évocateur.....	49
3.3.1.2. Signes généraux	49
3.3.1.3. Signes cliniques respiratoires.....	50
3.3.1.4. Signes cliniques extra-respiratoires.....	50

3.3.2. Rechercher une forme contagieuse	50
3.3.2.1. Imagerie	51
3.3.2.2. Biologie	53
3.3.2.3. Histologie :.....	53
3.3.3. Confirmation du diagnostic : Bactériologie	53
3.3.3.1. Choix des prélèvements	53
3.3.3.2. Démarche générale	55
Chapitre IV : Traitement Et Prophylaxie.....	64
4.1. prévention	65
4.2. Traitement de la tuberculose.....	66
Chapitre V : PARTIE PRATIQUE	70
1. Introduction.....	71
2. Objective.....	71
3. Matériel et méthodes.....	71
4. Résultats.....	72
5. Discussions.....	87
6. Conclusion.....	90
Bibliographies	91

Liste des tableaux

Tableau 1: L'incidence de la tuberculose humaine en Algérie (2001/2014).

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de la TBP (patients non infectés par le VIH).

Tableau 3 : Diagnostics différentiels de la TBP chez les patients infectés par le VIH .

Tableau 4 : Présentations cliniques de la TB et particularités chez les patients infectés par le VIH .

Tableau 5 : Les médicaments antituberculeux essentiels posologie quotidienne, formes et dosages, voie d'administration.

Tableau 6 : Les associations de médicaments antituberculeux essentiels (à prise orale quotidienne) pour l'adulte et pour l'enfant.

Tableau 7 : Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie.

Tableau 8 : Nombre de cas des zoonoses de la wilaya de Biskra.

Tableau 9 : Nombre de cas des zoonoses de la wilaya de Blida.

Tableau 10 : représentation des cas de tuberculose a Blida selon le sex entre 2014 et 2018.

Tableau 11: Répartition des cas de Tuberculose Humaine chez l'Adulte

Tableau 12: Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme au niveau de la wilaya de Blida : "direction publique et santé"DSP.

Tableau 13 : Répartition des cas de Tuberculose selon la Forme.

Tableau 14 : Répartition des cas de Tuberculose selon les communes

Tableau 15: Cas déjà traité nouvellement enregistrés à Blida (2018)

Tableau 16: Résultat de TRT de TP(2017).

Tableau 17: Résultats du TRT des cas de Tuberculose ganglionnaires et Pleurales enregistrés l'année 2017.

Tableau 18 : Incidence des Cas de Tuberculose par Année.

Tableau 19: Nouveaux cas de Tuberculose entre 2014 et 2018.

Le tableau 20 : répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte selon le sexe au niveau de la wilaya de Biskra : 'Hôpital Hakim Saada'.

Le tableau 21 : Répartition des cas de tuberculose humaine au niveau de la wilaya de Biskra : "direction publique et santé"DSP.

Liste des figures

Figure1 : La “phthisis” des grecs.

Figure 2 : Premier sanatorium en Allemagne- 1854.

Figure 3 : René Laënnec, 1819 La maladie.

Figure 4 : Jean-Antoine Villemin, 1865 La transmissibilité de la maladie.

Figure5 : Le bacille: Robert Kochet l’immunité.

Figure 6 : Albert Calmette et Alphonse Guérin- 1908 La pasteurisation du lait.

Figure7 : Taux d’incidence estimés de tuberculose pour 100000.

Figure 8: l'incidence de la tuberculose humaine en Afrique (1990,2007).

Figure 09 : Incidence de la tuberculose pulmonaire par wilaya – Année 2009.

Figure 10: Morphologie des mycobactéries (microscopie électronique) .

Figure 11 : schéma descriptif de la paroi des mycobactéries.

Figure 12 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries.

Figure13:*MycobactériumTuberculosis* vue au microscope électronique à balayage.15594X.

Figure 14 : Etapes d’évolution de la tuberculose humaine.

Figure 15 : Une radiographie thoracique d’un patient de sexe masculin présente uneTuberculose pulmonaire du lobe supérieure.

Figure 16 : Mal de pott .

Figure 17 : Tuberculose Ganglionnaire.

Figure 18 : Développement de tuberculose.

Figure 19 : Transmission de La *Tuberculose*.

Figure 20 : Aspect macroscopique de la nécrose caséuse.

Figure 21Préparation histologique du poumon montrant un granulome caséux tuberculeux.

Figure 22: Aspect microscopique des follicules de Koëster.

Figure 23: Le granulome tuberculoïde.

Figure 24 : La nécrose caséuse.

Figure 25:Cicatrice caséo-fibreuse.

Figure 26: Radiographie standard d’une caverne tuberculose du lobe supérieur droit Coupe TDM en fenêtre pulmonaire (B, C) montrant des condensations avec cavitation du lobe

supérieur droit associées aux signes typiques de tuberculose (nodules de contours irréguliers et/ou troués, micronodules de distribution centro-lobulaire).

Figure 27 : Examen direct avec coloration de Ziehl Nielsen Mise en évidence de bacilles acido-alcool résistants.

Figure28 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries.

Figure29 : Milieu de culture sélectif pour l'isolement-Löwenstein-Jensen-.

Figure 30 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries.

Figure31: Appareil pour le vaccin BCG utilisé au Japon.

Figure 32 : Répartitions des zoonoses de la wilaya de Biskra de 2014 jusqu'à 2018 (DSP).

Figure 33 : Répartitions des zoonoses de la wilaya de Blida de 2014 jusqu'à 2018(DSP).

Figure 34 : Répartition de Nouveaux cas de Tuberculose humaine à Blida selon le sexe entre 2014 et 2018.

Figure 35 : Des cas de tuberculose humaine chez l'adulte, au niveau de " l'Etablissement public de santé de proximité – Bananier Blida."

Figure 36 : Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme à Blida entre 2014 et 2018.

Figure 37: Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme à Blida entre 2014 et 2018.

Figure 38 : Répartition des cas de tuberculose extra-pulmonaires.

Figure 39 : Nouveaux cas enregistrés selon le sexe et le type de tuberculose en 2018.

Figure 40 : Nouveaux cas enregistrés selon le sexe et le type de tuberculose en 2018.

Figure 41 : Répartition des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire a frottis positif par tranche d'âge.

Figure 42 : Répartition des TEP en fonction du siège et de la confirmation.

Figure 43 : Répartition du TRT des nouveaux cas de TP enregistrés l'avant année (2017)

Figure 44 : Résultat de TRT de TP(2017).

Figure 45 : Incidence des Cas de Tuberculose (TPM+) par Année.

Figure 46: Répartition Nouveaux cas la tuberculose selon le sexe entre 2014 et 2018.

Figure 47 : répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte selon le sexe au niveau de la wilaya de Biskra : 'Hôpital Hakim Saada'.

Figure 48 : Répartition de la Tuberculose selon le type niveau de la wilaya de Biskra : "direction publique et santé"DSP.

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BAAR : acido-alcool-résistants.

BK : bacille de kock.

CD4 : cluster de différenciation 4.

DSP : direction de santé et de population

CMT : le complexe Mycobacteriumtuberculosis

CHU : centre hospitalier Universitaire

EP : extra pulmonaire.

Hab: habitants.

IDR : l'intradermo-réaction à la tuberculine.

INH :

IRIS : Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.

IRM : institut royal météorologique de Belgique.

ITL : Infection tuberculeuse latente.

Kg : kilogramme.

LCR : liquide céphalorachidien.

LPG : lymphadénopathie persistante généralisée.

MAC : *Mycobacteriumavium* intracellulaire

MADO : Maladie à déclaration obligatoire .

MATO : Maladie à traitement obligatoire .

MDR : souches multi-résistantes.

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCP: Pneumocystose (pneumonie à *Pneumocystisjirovecii*).

PCR :

PIT :

PNB : L'acide para-nitro-benzoïque.

SK : Sarcome de Kaposi pulmonaire

TB : tuberculose.

TBP

TBEP

TCH : Hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxylique.

TP :

TEP :

UCTMR

UPP

UV : ultraviolet

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

XDR : les souches ultra-résistantes

% : pourcentage

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium tuberculosis*, Elle affecte habituellement les poumons mais peut toucher d'autres organes [1].elle est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde ; En 2016, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH).

Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [2].

En 2016, il y a eu le plus grand nombre de cas en Asie, avec 45% des nouveaux cas, suivie de l'Afrique, avec 25% des nouveaux cas ; 87% des nouveaux cas se sont produits dans les 30 pays à forte charge de tuberculose. Sept pays ont totalisé 65% des nouveaux cas: Inde, Indonésie, Chine, Philippines, Nigéria, Pakistan et Afrique du Sud. Les progrès mondiaux dépendent de ceux qui seront faits dans ces pays pour la prévention et les soins de cette maladie [2].

L'incidence de la tuberculose en Algérie est de 14,8 cas pour 100.000 habitants en 2017, Un chiffre jamais atteint depuis l'indépendance ; Selon le ministre ce chiffre est le fruit des résultats du programme national de lutte qui donne la priorité à la détection et au traitement des cas contagieux. Ils ont enregistré en 2016 près de 22.389 cas de tuberculose, dont 7964 cas de tuberculose pulmonaires et 14 425 cas de tuberculoses extra-pulmonaires [3]. La tuberculose est une maladie que l'on peut soigner et guérir, On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 53 millions de vies entre 2000 et 2016 [2].

Les sujets infectés par la tuberculose et également par le VIH ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive que les autres. La tuberculose et le VIH forment une association meurtrière, chacun accélérant l'évolution de l'autre, En 2016, environ 0,4 million de personnes sont mortes d'une tuberculose associée au VIH [2].

On utilise les médicaments antituberculeux depuis des décennies et on a mis en évidence des souches résistantes à un ou plusieurs médicaments dans chaque pays étudié. La résistance apparaît quand les médicaments antituberculeux ne sont pas utilisés comme il faut, du fait de prescriptions incorrectes de la part des professionnels de la santé, de médicaments de mauvaises qualité ou des patients qui interrompent prématurément leur traitement [2].

En 2016, la tuberculose multi résistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace – dont 490 000 sont des cas de tuberculose multi résistante [2].

Notre étude a pour objectif d'analyser de façon rétrospective tous les cas de la tuberculose humaine recensés les 05 dernières années (de janvier 2014 à décembre 2019), colligés au niveau de trois établissements de santé à savoir : l'établissement public de santé de proximité – OuledYaich -Blida, le Centre Hospitalo-Universitaire Hassiba Ben Bouali et l'hôpital de Hakim Saadane –Biskra et au niveau de la Direction de la Santé et de la Population des deux Wilayas.

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur la tuberculose

Chapitre I :

1.1. DEFINITION

La tuberculose est une maladie infectieuse, commune à l'Homme et à de nombreuses espèces animales. Elle est due à diverses espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium*. 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 [4].

1.2. Historique de la tuberculose

La tuberculose est une affection très ancienne [5]. Elle a été décrite par Hippocrate sous le nom «phtisis» et ses lésions ont été diagnostiquées sur des momies égyptiennes [6].

- En 1810, Laennec effectua une étude clinique et nécrotique complète de la maladie [7]. Dans la même période, Carmichael rapportait que la tuberculose bovine se transmettait à l'homme par la consommation de viande ou de lait infecté [8].
- En 1865, Jean-Antoine démontra expérimentalement le contagieux de la tuberculose [9].
- En 1882, Robert Koch, identifia et cultiva l'agent responsable de la tuberculose, ce bacille fût surnommée BK pour « bacille de Koch » [10].
- En 1890, Koch mit au point la tuberculine dans l'application au diagnostic allergique de la maladie, proposé par Guttman [11].
- En 1898, Theobald Smith fit la distinction entre *M.bovis* et *M.tuberculosis* sur la base de leurs caractéristiques culturales in vitro et l'étude de leur virulence. Avec la découverte de l'agent causal, la lutte contre la maladie pouvait réellement commencer [12].
- En 1908 à 1920, une souche de *M.bovis* fût repiquée sur une pomme de terre biliée par Calmette et Guérin et le BCG fût appliqué à l'homme pour la première fois en 1921 [7].
- En 1944, plusieurs antibiotiques furent découverts, notamment les cinq antituberculeux de première ligne,[Runyon, 1959 décrit un système de classification pour mycobactéries selon la vitesse de croissance (lente ou rapide)[13].
- En 1985, la séquence d'insertion IS900 a été découverte. IS900 était la première séquence d'insertion d'ADN trouvée chez les mycobactéries [14].

Les figures ci-dessous nous montrons respectivement les photos des médecins René Laënnec, Jean-Antoine Villemin, Robert Koch Albert Calmette, aussi que la “phthisis” des grecs et le Premier sanatorium en Allemagne.



Figure1 : La “phthisis” des grecs [15].



Figure 2 : Premier sanatorium en Allemagne-1854 [15].



Figure 3 : René Laënnec, 1819 [15].



Figure 4 : Jean-Antoine Villemin, 1865 [15].

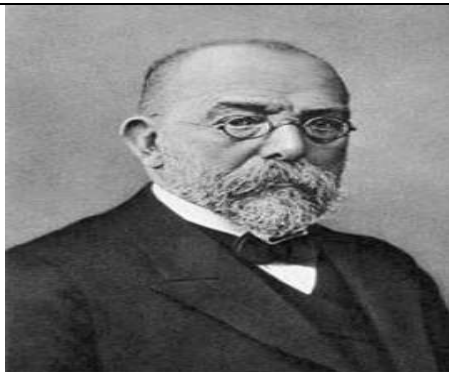


Figure5 : Robert Koch l’immunité [15].



Figure 6 : Albert Calmette - 1908 [15].

1.3. IMPORTANCE :

1.3.1. Sur le plan hygiénique : (santé publique humaine) :

La tuberculose humaine est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. La contamination humaine s'effectue essentiellement par voie aérienne à partir des animaux infectés, par consommation de lait cru et par contact direct entre la peau humaine lésée et des tissus animaux infectés [4]. Pour cela il faut distinguer les tuberculoses interhumaine et zoonotique [16].

1.4. Epidémiologie et Distribution géographique :

1.4.1. Dans le monde :

On l'observe dans toutes les régions du monde. En 2016, il y a eu le plus grand nombre de cas en Asie, avec 45% des nouveaux cas, suivie de l'Afrique, avec 25% des nouveaux cas [2].

En 2016, 87% des nouveaux cas se sont produits dans les 30 pays à forte charge de la tuberculose. Sept pays ont totalisé 65% des nouveaux cas: Inde, Indonésie, Chine, Philippines, Nigéria, Pakistan et Afrique du Sud. Les progrès mondiaux dépendent de ceux qui seront faits dans ces pays pour la prévention et les soins de cette maladie [2].

La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde [2].

En 2016, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million en sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH). Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [2].

Sept pays totalisent 64% des cas, avec l'Inde en tête, suivie de l'Indonésie, de la Chine, des Philippines, du Nigéria, du Pakistan et de l'Afrique du Sud [2].

En 2016, on estime que 1 million d'enfants ont développé la tuberculose et 250 000 en sont morts (à l'exclusion de ceux ayant le VIH) [2].

La tuberculose multi-résistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace – dont 490 000 sont des cas de tuberculose multi-résistante [2].

On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 53 millions de vies entre 2000 et 2016 [2].

Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 fait partie des cibles pour la santé indiquées dans les objectifs de développement durable adoptés en 2015 [2].

La figure ci-dessous montre l'incidence estimée de tuberculose pour 100000 Abt.

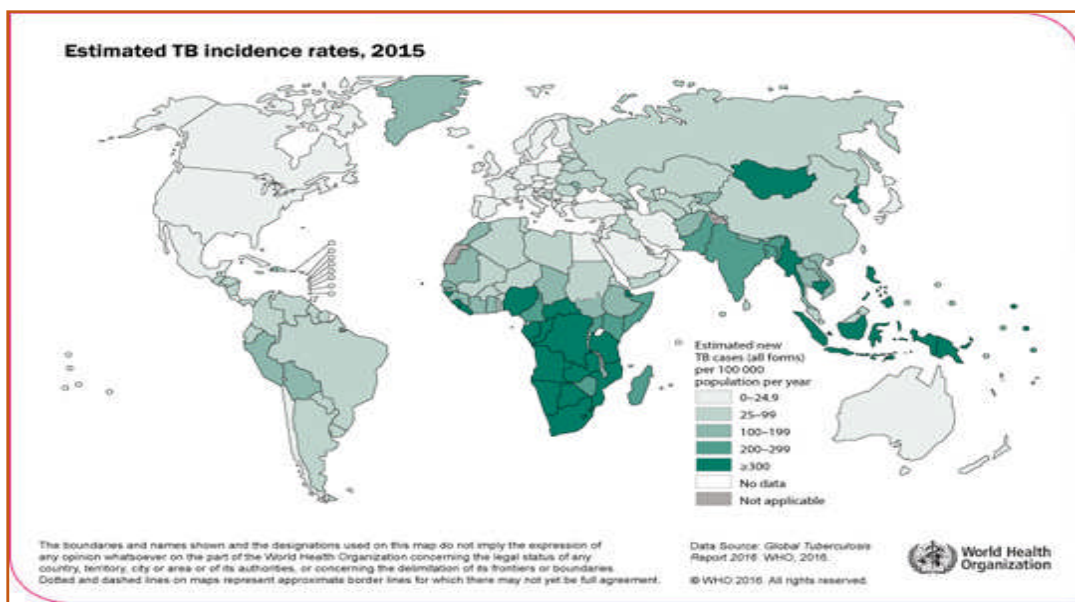


Figure7 : Taux d'incidence estimés de tuberculose pour 100000 Abt [17].

1.4.2. En Afrique:

La tuberculose (TB) demeure un problème majeur de santé publique dans la région africaine, a enregistré plus de 26 % des cas notifiés dans le monde en 2011. Au cours de cette même année, la TB a été à l'origine de plus d'un demi-million de décès dans la région, et seulement 62 % des cas de TB existants ont été dépistés. L'augmentation du nombre de cas de TB reflète certes une tendance générale, mais elle s'observe surtout dans les pays à forte prévalence du VIH, en particulier dans les pays d'Afrique situés au sud du Sahara. En moyenne, 46 % des personnes souffrant de TB dans la région africaine sont Co-infectées par le VIH et la TB est la cause de décès d'environ 40 % des personnes vivant avec le VIH. L'émergence des cas de TB à bacilles multi-résistants et ultra-résistants représente également un défi majeur à relever dans la région africaine [18].

Cette situation est aggravée par le fait que la majorité des pays de la région confrontés à la double épidémie TB/VIH et à l'émergence des cas de TB à bacilles multi-résistants et ultra-résistants font face à un déficit quantitatif et qualitatif de personnels de santé formés à la gestion de la TB, de la co-infection TB/VIH et de la tuberculose pharmaco-résistante[18].

La figure ci-dessous montre l'incidence de la tuberculose humaine en Afrique (1990,2007).

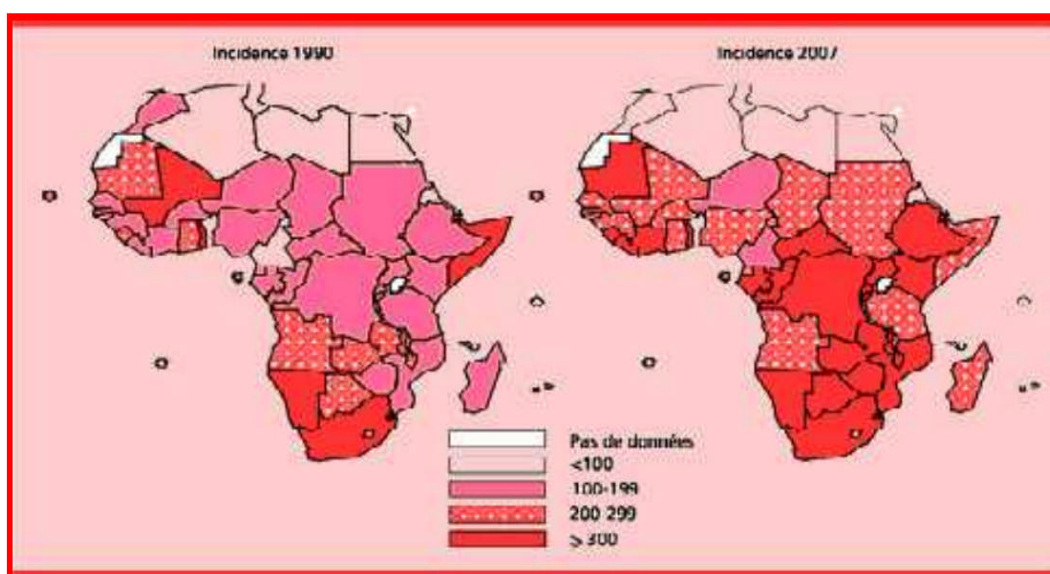


Figure 8: l'incidence de la tuberculose humaine en Afrique (1990,2007)[19].

1.4.3. En Algérie :

En Algérie, dès l'indépendance, la tuberculose s'est imposée comme une priorité sanitaire avec un taux d'occupation de lits hospitaliers spécifique de 20%. Elle a été une des premières maladies à bénéficier d'un programme national de lutte (1965). Dès 1969, la tuberculose a été déclarée maladie prioritaire et sa prise en charge a bénéficié de la gratuité totale des soins. Plusieurs efforts ont été consentis afin d'améliorer la prise en charge des tuberculeux : standardisation du traitement, dépistage actif... Des guides techniques standardisés à l'usage des personnels de santé, ont été mis en place, afin d'uniformiser les définitions, les différentes modalités de traitement et surtout permettre une évaluation des actions entreprises. Ces manuels sont régulièrement mis à jour par des experts et diffusés aux praticiens. Les différentes actions entreprises ont permis une réduction importante de la maladie et ceci dès le début des années 70. De 150 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive pour 100.000 habitants entre 1964-1966, l'incidence de la tuberculose pulmonaire est passée à 100 cas pour 100.000 habitants. En 1980, ce taux a encore diminué de moitié avec 53 cas pour 100.000 habitants. Cette régression s'est poursuivie durant les années 80 (35 cas/100.000 habitants). Au cours de la décennie 90, le taux s'est stabilisé à 22 cas pour 100.000 habitants. Entre 2000 et 2005, on assiste à une légère réascension de ce taux, il oscille autour de 26 cas pour 100.000 habitants. Depuis l'année 2005, l'incidence de la forme contagieuse diminue régulièrement

Malgré l'amélioration globale des performances du programme national, les résultats restent encore insuffisants [20].

En 2017 L'Algérie a enregistré quelque 22 780 cas de tuberculose, toutes formes confondues, De ce total, 15 409 cas, soit 67%, sont atteints de tuberculose extra-pulmonaire (TEP). Le reste, soit 7 371 cas, a contracté le bacille de la tuberculose pulmonaire (TP). Ce qui explique la prédominance, voire la progression, de la TEP dont l'incidence est estimée à 37 cas/100 000 habitants contre 17,7 cas/100 000 habitants pour la TP. "En Algérie, il a été constaté, ces dernières années, une inversion de l'incidence des cas de tuberculose qui s'est traduite par une diminution de 10 points de la forme contagieuse et une persistance d'un niveau relativement élevé de celle en extra-pulmonaire (TEP), a indiqué le Dr Sofiane Alihalassa, chargé du Plan national de lutte contre la tuberculose, lors d'une rencontre organisée jeudi à l'occasion de la célébration de la Journée mondiale de lutte contre cette maladie[21].

La TEP a pris des proportions alarmantes dans notre pays marquées par une méconnaissance de son origine. Le représentant du ministre de la Santé a, en effet, tenu à préciser que les cas de tuberculose identifiés sont plus souvent présumés que prouvés. Il a, de ce fait, mis l'accent sur la nécessité pour les praticiens de s'assurer du moment où il faut arrêter ou prolonger le traitement et de clarifier la sensibilité du patient envers les médicaments antituberculeux. Parmi les wilayas les plus touchées par cette pathologie, l'on cite Médéa avec 142 cas/100 000 habitants, suivie de Blida (95,8 cas/100 000 hab), Oran (91 cas/100 000 hab), Bordj Bou-Arréridj (90 cas/100 000 hab), Sétif (87 cas/100 000 hab) et AïnDefla (87 cas 100 000 hab). Par ailleurs, il est constaté que la tuberculose reste une maladie qui cible de plus en plus de jeunes. Ce qui signifie que la maladie ne vieillit pas. Pis encore, cela prouve que la tuberculose n'est plus cette "maladie du passé". Elle est, au contraire, l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. En 2016, "quelque 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million en sont mortes et plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire", a souligné, devant les députés, le ministre de la Santé, Mokhtar Hasbellaoui. Ce qui est également préoccupant pour le ministre est l'apparition de formes multi-résistantes de tuberculose qui représente une forte menace pour la sécurité sanitaire capable de remettre en cause les avancées obtenues dans la lutte contre la maladie". En dépit de toutes les difficultés de diagnostic et d'identification de la maladie, le ministre a affirmé que 53 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2016 de par le monde. La représentante de l'OMS a, pour sa part, relevé que les systèmes de santé africains ne détectent

que la moitié des cas existants, alors que la région compte le plus grand nombre de personnes atteintes simultanément du VIH sida et de tuberculose. Elle a ajouté que 40% des besoins financiers nécessaires à la lutte contre la tuberculose ne sont toujours pas satisfaits [21].

La figure ci-dessous montre l'incidence de la tuberculose pulmonaire par wilaya – Année 2009.

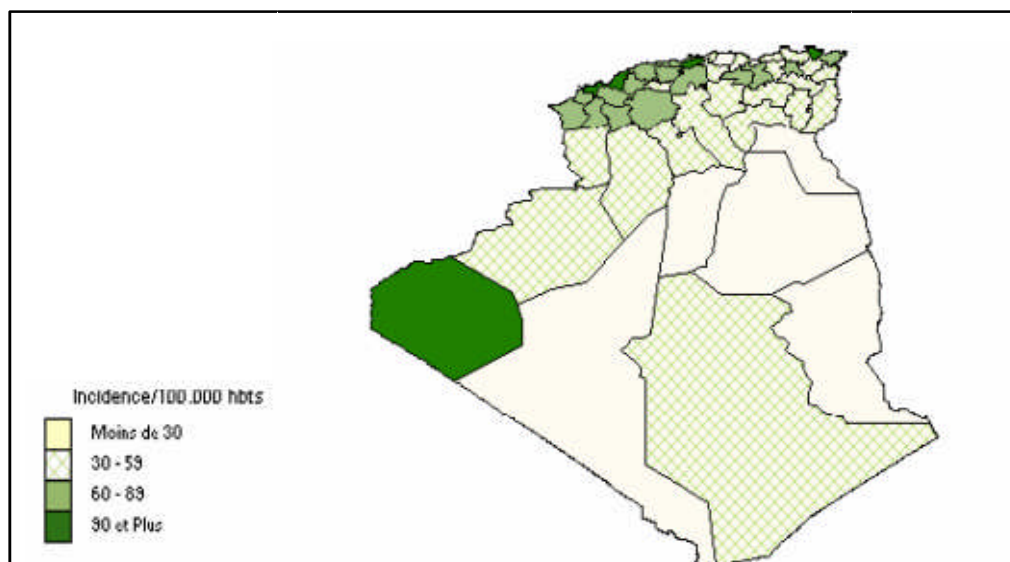


Figure 09 : Incidence de la tuberculose pulmonaire par wilaya – Année 2009.[22]

Le tableau ci-dessous montre l'incidence de la tuberculose humaine en Algérie (2001/2014).

Tableau 01: Incidence de la tuberculose humaine en Algérie (2001/2014) [19].

Année	Incidences		
	TPM+	TEP	TB
2001	26.2	26.9	60.1
2002	26.9	28.1	60.9
2003	27.3	28.7	62.8
2004	26.0	29.7	63.2
2005	26.6	31.3	65.5
2006	26.2	31.4	65.2
2007	25.8	31.4	63.3
2008	25.2	28.2	58.6
2009	24.5	32.4	63.3
2010	23.1	32.7	60.7
2011	21.7	33.3	59.9
2012	19.4	32.7	56.7
2013	18.6	31.1	53.5
2014	17,2	35,4	57,2

1.5. Caractères bactériologiques

1.5.1. Taxonomie

1.5.1.1. CLASSIFICATION

Les bacilles tuberculeux sont des bactéries classées dans [23].

- Ordre des Actinomycetales.
- Sous ordre des Corynebacterineae
- Famille des Mycobacteriaceae.
- Genre *Mycobacterium*, qui contient lui-même plus de 100 espèces différentes

Plusieurs classifications des mycobactéries ont été faites. Parmi celles-ci, une classification basée sur le pouvoir pathogène est régulièrement utilisée [24].

Dans la famille des Mycobactéries, on distingue deux groupes :

1.5.1.1.1. Mycobactéries pathogènes :

Elles sont dominées par deux groupes : le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) et *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAC) [7].

➤ 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 (> 99,9%) [25,26].

Ce complexe inclut différentes espèces tuberculeuses comme : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedi* [24].

➤ Mycobactéries pathogènes n'appartenant pas au CMT

Ces mycobactéries sont responsables des maladies graves mais différentes de la tuberculose [23]. *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAC), scindé en trois sous espèces :

- *M. aviumsubspavium*.
- *M. aviumsubspparatuberculosis*.
- *M. aviumsubspylvaticum* [27], leprae : aussi appelé bacille de Hansen, qui infecte l'homme [28,29].

1.5.1.1.2. Mycobactéries atypiques (non tuberculeuses)

Toutes ces mycobactéries sont susceptibles de se multiplier chez l'homme et de provoquer des maladies simulant à la tuberculose que l'on appelle mycobactériose [30].

Elles sont classées en deux catégories :

- **Mycobactéries opportunistes** : qui provoquent des infections souvent bénignes, mais cliniquement identiques à la tuberculose [7], citons par exemple, *M. avium* intracellulaire, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. ulcerans*, *M. goodii*.
- **Mycobactéries saprophytes** : sont très nombreuses dans la nature, *M. flavescens*, *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. vaccae* [7].

1.5.2. Morphologie :

Les mycobactéries sont définies comme des bacilles droits légèrement incurvés mesurent entre 0,2 à 0,6µm de diamètre sur 1 à 10µm de longueur. Ces bacilles sont immobiles, non sporulés, ni capsulés parfois ramifiés [31].

La figure ci-dessous montre la Morphologie des mycobactéries (microscopie électronique).

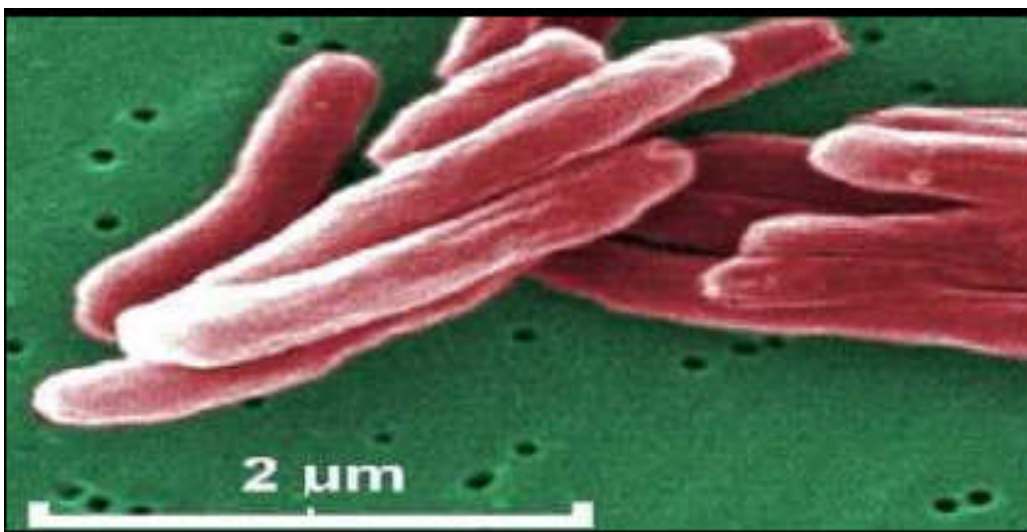


Figure 10: Morphologie des mycobactéries (microscopie électronique)[32].

Les mycobactéries sont liées phylogénétiquement aux bactéries à Gram positif, même si leur coloration de Gram est souvent faible ou variable [27].

Toutes les bactéries de l'ordre des Actinomycetales possèdent une propriété tinctoriale particulière : elles ne se décolorent pas sous l'action combinée d'un acide fort et de l'alcool et sont ainsi qualifiées d'Acido-alcool-résistantes (A.A.R). Cette propriété est liée à la structure de leur paroi cellulaire [33].

La paroi des mycobactéries est très riche en lipides (60% des constituants), ce sont la plupart des acides mycoliques, car ces derniers constituent une barrière hydrophobe empêche l'action décolorante des acides et des alcools [34].

Au microscope électronique, on distingue trois couches :

- **couche basale** : est composée des peptidoglycane dans lesquels sont fixés des polymères d'arabinose et galactose « arabinogalactane »[35].
- **couche intermédiaire** : est composée d'acides mycoliques qui estérifient l'arabinogalactane en acide gras très longues chaîne forment alors les cires, la présence de ces cires dans la paroi est la cause de l'Acido-alcool-résistance [35].
- **Couche externe** : contient des sulfolipides, des phospholipides et lipoarabino-manane. En fait la structure externe est variable selon les espèces, notamment seules les souches virulentes possèdent du mycolate de tréhalose appelé également « cord factor » [36].

La figure ci-dessous montre un schéma descriptif de la paroi des mycobactéries.

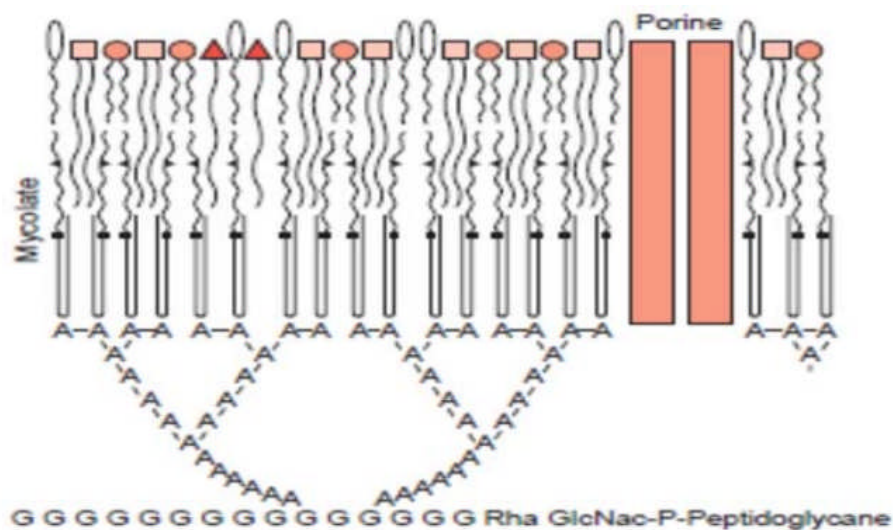


Figure 11: schéma descriptif de la paroi des mycobactéries(d'après Minnikin,1962) montrant l'agencement parallèle des chaînes d'acides mycoliques (mycolate) liée au peptidoglycane [19].

1.5.3. Génome :

Le génome des mycobactéries est très riche en GC% ($\approx 65\%$) et étonnamment peu polymorphe par rapport à sa taille (4,4Mb). Les zones les plus polymorphes se localisent essentiellement dans deux types de structures génétiques [37] :

- Des segments de gène codant pour les protéines dont la variabilité est susceptible d'apporter un avantage sélectif aux bactéries.

- Des séquences non codantes, comme des séquences d'insertion ou des séquences répétitives.

Ces structures polymorphes sont concernées par les techniques de typage moléculaire des mycobactéries [37].

- Des séquences d'insertion, en particulier l'IS6110 [37].
 - Des séquences répétitives, en particulier trois d'entre elles :
 - la région DR « Direct Repeats » c'est-à-dire séquences répétées directes [37].
 - Les PGRS, pour « Poly GC Rich Sequences » c'est-à-dire séquences riches en GC, ce taux étant d'environ 80% [37].
 - VNTR, pour « Variable Number Tandem Repeats » c'est-à-dire séquences répétées en tandem en nombre variables [37].

1.6. Caractères Biologique

1.6.1. Caractères culturels

Les bacilles tuberculeux sont des bactéries aérobies ou micro aérophiles, dont la culture est lente de dix jours à deux mois selon le type de bacille [40]. Ils ne sont pas capables d'assurer leur croissance sur les milieux bactériologiques usuels et nécessitent l'emploi de milieux spéciaux [7].

La figure ci-dessous montre des colonies de mycobactéries sur milieu de Löwenstein Jensen.



Figure 12 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries[19].

1.6.2. Caractères biochimiques

Trois épreuves biochimiques simples permettent de faire la distinction entre les bacilles du complexe tuberculosis et mycobactéries non tuberculeuses [7].

1.6.2.1. Recherche de catalase

Les mycobactéries synthétisent des catalases qui se caractérisent par leur thermo-sensibilité ou leur thermo-résistance à 68 C°. Ce test permet de différencier les espèces du groupe tuberculosis dont la catalase est thermolabile, des mycobactéries atypiques qui possèdent une catalase thermostable [7].

1.6.2.2. Recherche de l'acide nicotinique (niacine)

La plupart des mycobactéries métabolisent la niacine. Ce test permet le diagnostic différentiel de *M.tuberculosis* au sein des mycobactéries de son groupe [7].

1.6.2.3. Recherche de nitrate réductase

Parmi le groupe du complexe tuberculosis, seul *M.tuberculosis* réduit de façon constante les nitrates [39].

Les mycobactéries tuberculeuses sont sensibles à l'acide para-nitro-benzoïque (PNB) auquel les mycobactéries non tuberculeuses sont résistantes [40].

Toutes les espèces de mycobactéries sont résistantes au TCH (Hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxylique) y compris *M.tuberculosis*, seuls *M.bovis* et le *M.bovis* BCG sont sensibles [41].

1.6.3. Sensibilité et résistance aux agents physico-chimiques

Les mycobactéries sont sensibles à la chaleur (détruites après une exposition de 20 minutes à 60 C°, 20 secondes à 75 C°) [42], aux rayons ultra-violet, à l'iode, à l'alcool, aux dérivés phénoliques, aux hypochlorites et au formol. Le bacille tuberculeux est néanmoins sensible à certains médicaments (traitement de la tuberculose humaine) [7].

En revanche, elles résistent bien au froid (+4 C°), à la dessiccation [41].

Les mycobactéries sont beaucoup plus résistantes que les bactéries usuelles aux antiseptiques et désinfectants chimiques, elles résistent aux acides et aux bases en solution, aux antibiotiques usuels (pénicilline, tétracycline, et chloramphénicol...) [14].

1.6.4. Facteurs de virulence

Le développement de la tuberculose dépend de la capacité des mycobactéries à survivre et se multiplier dans les macrophages de l'hôte. La virulence de ces bactéries est un phénomène

multifactoriel, nécessitant la participation de plusieurs éléments. Les bacilles tuberculeux possèdent des constituants des membranes cellulaires : de peptidoglycane, arabinogalactane, acides mycoliques tel que Cord Factor ou autres glycolipides ont été impliqués dans la pathogénèse de la maladie. Les glycolipides et les sulfolipides semblent promouvoir la survie des bacilles tuberculeux dans les macrophages en inhibant la formation de phagolysosomes [43].

CHPITRE 2 : TUBERCULOSE HUMAINE

2.1. Définition :

La tuberculose humaine est une maladie infectieuse, contagieuse, virulente, d'évolution chronique dont les agents étiologiques sont des mycobactéries du Complexe *M. tuberculosis*[44].

La variété la plus répandue est le bacille de type humain: *Mycobacterium tuberculosis*. Dans les régions d'élevage, les bovidés peuvent être infectés par une autre variété *Mycobacterium bovis* transmissible à l'homme [45].

La figure ci-dessous montre une vue au microscope électronique de la *Mycobactérium Tuberculosis*.

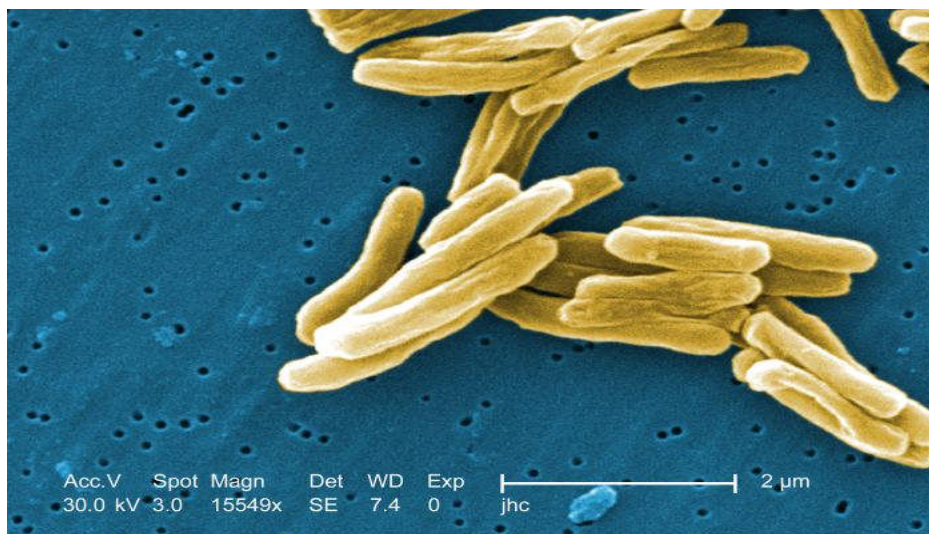


Figure13: *Mycobactérium Tuberculosis* vue au microscope électronique à balayage.15594X
Mag.CDC[80].

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission. Mais le bacille peut atteindre d'autres organes, réalisant la tuberculose extra-pulmonaire [46].

La tuberculose peut se manifester sous la forme d'une infection tuberculeuse latente (ITL) ou sous la forme d'une tuberculose active [47].

L'ITL est la présence de bacilles tuberculeux à l'intérieur de l'organisme sans manifestation de la maladie. Les porteurs de l'ITL sont par définition non contagieux et ne représentent aucun risque pour leur entourage [47].

La tuberculose active est la maladie causée par la présence de bacilles tuberculeux à l'intérieur de l'organisme. Elle se manifeste en fonction du site d'infection par différents signes et

symptômes, par des anomalies radiologiques et par la présence de bacilles dans les expectorations ou d'autres spécimens cliniques [47].

Les conditions suivantes favorisent la progression de l'ITL vers une tuberculose active :

- le jeune âge.
- l'infection par le VIH.
- l'immunosuppression.

La tuberculose active est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) et une maladie à traitement obligatoire (MATO) [47].

2.2. La recrudescence de la tuberculose

La recrudescence est définie par la réapparition de quelque chose avec redoublement d'intensité ou d'activité et l'aggravation d'une maladie, de ses symptômes, après une amélioration temporaire [48].

Elle est également définie par l'exacerbation des manifestations d'une maladie, des ravages d'une épidémie après une rémission temporaire [48].

2.2.1. Cause de la recrudescence de la tuberculose

2.2.1.1. Facteurs socio-économiques

La pauvreté et la misère sont les principales causes de cette affection. Par ailleurs, l'association entre pauvreté et tuberculose est bien établie. Le taux d'accroissement de cette infection chronique ou aiguë, due au bacille de Koch et qui se trouve le plus souvent dans les poumons, est estimé à près de 12% par rapport à ce qui était connu durant les années 1980[49].

La plus grande majorité des personnes souffrant de tuberculose dispose des services médicaux les plus pauvres. Il en résulte un mauvais suivi des traitements par les malades, donc des risques de rechute et d'émergence de bacilles résistants [49].

Même dans les pays industrialisés, les taux les plus élevés de malades se retrouvent dans les couches les plus pauvres de la population soit 95 % de l'ensemble des cas et 98% des décès [49].

Dans les pays développés où l'incidence de la tuberculose est faible, l'immigration est l'un des facteurs qui contribue le plus à l'augmentation du nombre de cas. Ceci

est dû à l'importance du flux migratoire des personnes atteintes par la tuberculose et originaires des pays fortement touchés telle que l'Afrique subsaharienne [50].

2.2.1.2. Epidémie du VIH

Le VIH et la tuberculose, qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière. La tuberculose est en recrudescence car elle a un lien avec le VIH. Certains patients sont doublement infectés; ce sont ces patients qui ont provoqué l'augmentation des cas de tuberculose[51].

Le VIH affaiblit le système immunitaire. Une personne positive pour le VIH qui est aussi infectée par le bacille de Koch a beaucoup plus de risque de contracter la tuberculose qu'une personne infectée par le bacille et qui est négative pour le VIH[45].

La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les VIH-positifs avec 1,1 million des 9,6 millions de personnes ayant contracté la tuberculose en 2014, 80% des cas et décès survenant dans la Région Afrique. Le nombre de décès par tuberculose chez les personnes VIH positives baisse depuis près d'une décennie : il est passé de 540 000 en 2004 à 400 000 en 2014. Le nombre de personnes porteuses du VIH à qui on a administré un traitement préventif à l'isoniazide contre la tuberculose est proche de 1 million en 2014 [52].

L'infection d'un sujet par le VIH joue un rôle majeur :

- elle augmente le risque d'être infecté par *Mycobacteriumtuberculosis*.
- elle entraîne une évolution beaucoup plus rapide de l'infection à la maladie, et elle accroît le risque de réactivation d'une tuberculose ancienne.
- le risque de voir apparaître une tuberculose-maladie d'un sujet VIH+ est de 5% à 8% par an.

2.2.1.3. Emergence de souches multi-résistantes

L'une des causes majeures de la nouvelle avancée de l'épidémie de la tuberculose est l'émergence de souches multi-résistantes de *Mycobacteriumtuberculosis*[53].

Si l'on ne pense pas aux cas multi-résistants, les malades touchés vont recevoir des traitements classiques et vont rester contagieux. De nos jours, ce n'est pas seulement la résistance aux médicaments antituberculeux en monothérapie qui fait l'objet de graves préoccupations, mais, partout dans le monde, le grand problème réside dans la multi-résistance à la combinaison des médicaments

principaux. On distingue les souches multi-résistantes (MDR) et les souches ultra-résistantes (XDR) qui sont définies comme suit [54]:

- **Souches multi-résistantes :**

Dans le cas de souches multi-résistantes on observe un échec du traitement de première intention contre la tuberculose (résistance à au moins l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux de première ligne (ou standards) les plus efficaces).

La résistance peut être primaire ou secondaire [55].

- **Résistance primaire**

La résistance primaire est une résistance qui est constatée chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux. Le patient a été infecté par un patient porteur d'une souche déjà résistante aux antituberculeux (c'est-à-dire par un patient présentant une résistance secondaire)[55].

- **Résistance secondaire**

Elle se développe chez les patients sous traitement antituberculeux et est entièrement induite par l'homme. On rencontre fréquemment des taux élevés de résistance secondaire dans les pays où les protocoles de traitement sont inadéquats [56].

Les taux de la résistance primaire augmentent classiquement lorsque la résistance secondaire est déjà importante et que les conditions sont favorables à la transmission de la tuberculose (surpeuplement, etc.)[56].

- **Les souches ultra-résistantes:**

Sont des souches multi-résistantes qui en plus sont résistantes à des traitements tels qu'une fluoroquinolone[57].

On a recensé environ 480 000 cas de tuberculose multi-résistante dans le monde en 2014 chez des patients signalés comme atteints de tuberculose pulmonaire. Plus de la moitié de ces cas se sont produits en Inde, en République Populaire de la Chine et en Russie [45].

2.3. Pathogénie

Il existe deux phases:

La primo-infection et la tuberculose-maladie :

2.3.1. Primo-infection

La primo-infection tuberculeuse (PIT) est la conséquence du premier contact infectant de l'homme avec le BK [58].

Elle est caractérisée par une réaction immunitaire avec virage spontané de la réaction cutanée à la tuberculine [58].

Elle est souvent asymptomatique, ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kératoconjonctivite phlycténulaire ou une pleurésie séro-fibrineuse.

Dans 90 % des cas, la PIT n'évolue pas vers une maladie ; dans 10 % des cas chez l'adulte, elle évolue vers une tuberculose maladie sous la forme d'une tuberculose pulmonaire commune et/ou extrapulmonaire, ou miliaire [59].

2.3.2. Tuberculose maladie

Elle se définit comme un processus évolutif d'une TB vers une forme active. L'incubation de la TB-maladie est très variable: de deux mois à plusieurs dizaines d'années.[60][61]. Environ 80 % des cas surviennent dans les deux années suivant un contact infectieux. La proportion des sujets contact d'un cas de TB transmissible développant ultérieurement une TB-maladie est de l'ordre de 1 % dans un pays de faible incidence, plus élevée si l'on considère seulement les sujets en contact étroit sous le même toit (environ 3 %) ou si leur IDR à la tuberculine est positif (1,8 à 13 %) [61,62].

La TB-maladie dans sa forme pulmonaire, est de loin la plus fréquente (73 % des cas déclarés en 2010) associée ou non à une forme extrapulmonaire (osseuse, ganglionnaire, pleurale, méningée...) [63,64].

De début progressif, ses signes cliniques sont nombreux mais non septiques avec, le plus souvent, toux et expectoration chroniques évoluant dans un contexte d'altération progressive de l'état général, fébricule et sueurs nocturnes[63,64].

La figure ci-dessous montre les Etapes d'évolution de la tuberculose humaine.

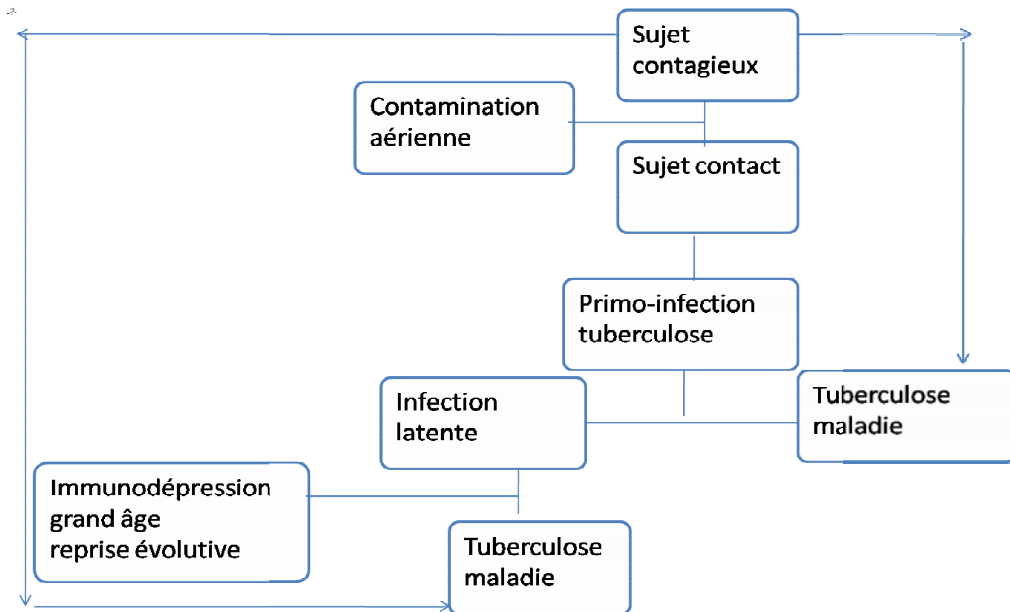


Figure 14 : Etapes d'évolution de la tuberculose humaine[59].

2.4. Etude Clinique

2.4.1. Tuberculose infection

2.4.1.1. La primo-infection tuberculeuse (PIT):

C'est le premier contact d'un organisme neuf avec le bacille tuberculeux. Qui est caractérisée par une lésion histologique particulière : le follicule tuberculeux (amas de cellules épithéloïdes et de cellules géantes avec nécrose), entouré d'une couronne lymphocytaire et par des modifications biologiques et originales associant une allergie spécifique (Hyper sensibilité retardée aux protéines bacillaires et à la tuberculine [65].

La contamination s'est faite par voie aérienne : inhalation de la microgouttelette contenant des bacilles tuberculeux présents dans les sécrétions respiratoires des patients Infectés entraînant des lésions pulmonaires ou chancre pulmonaire. La multiplication de la bactérie entraîne une réponse immunitaire et une nécrose caséuse qui sont destinées à empêcher le développement des bactéries et à favoriser leur destruction. Dans 90% des cas, la primo-infection tuberculeuse évolue spontanément vers la guérison définitive [66]. Elle peut se présenter sous deux formes :

2.4.1.1.1. Primo-infection latente ou dormante

C'est la plus répandue avec 90% des cas. On estime que près du tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de la tuberculose sans le savoir la plupart du temps [67]. L'infection persiste toute la vie et dans la majorité des cas, elle ne provoque pas de maladie, elle peut

même offrir une protection contre la réinfection. Les personnes ayant une infection latente n'ont aucun symptôme clinique ni radiologique et ne sont pas contagieuses. Seul l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) permet de le détecter [67].

2.4.1.1.2. Primo-infection patente

Si des facteurs de risque sont présents tels que : la dénutrition, l'éthylotabagisme, l'affaiblissement du système immunitaire par maladie ou médicaments lourds, le bacille dormant peut se réveiller et prolifère entraînant souvent les symptômes typiques de la tuberculose mais pas toujours avec des signes radiologiques et bactériologiques. Dans 10% des cas, la primo-infection est patente) [67].

2.4.2. Tuberculose maladie (tuberculose active)

C'est la réactivation plus ou moins tardive de l'infection après la primo-infection tuberculose qui peut être passée inaperçue. Mais elle peut être aussi une nouvelle contamination [67].

Une extension lentement progressive des tubercules avec érosion dans les conduits à air et les vaisseaux sanguins, ces individus sont infectieux et la mort à lieu en absence de traitement [55].

2.4.3. Tuberculose pulmonaire (TP)

Est la forme la plus fréquente de la maladie et concerne plus de 80 % des cas. C'est la seule forme de tuberculose qui soit contagieuse.

Les signes généraux habituels sont : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, la fébricule à prédominance nocturne, les sueurs nocturnes et les crachats ensanglantés [68].

La figure ci-dessous montre une radiographie thoracique.

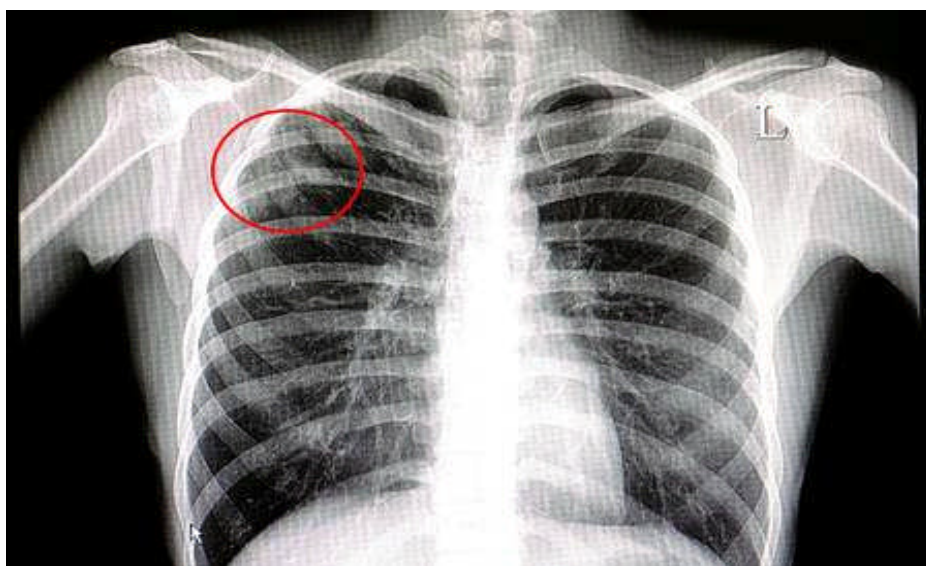


Figure 15 : Une radiographie thoracique d'un patient de sexe masculin présente Une Tuberculose pulmonaire du lobe supérieure [81].

2.4.4. Tuberculose extra-pulmonaire (TEP)

Elle atteint des organes autres que le poumon, le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux ou l'abdomen. En fait, la tuberculose peut toucher n'importe quel organe et se répandre dans tout le corps [70].

2.4.4.1. Tuberculose rénale

Dont le diagnostic est habituellement tardif, est évoquée devant une cystite rebelle associée à une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique [70].

2.4.4.2. péricardite tuberculeuse

La tuberculose est responsable de 70% des épanchements péricardiques de moyenne abondance [70].

La localisation péricardique constitue 1 à 2 % des localisations extra-pulmonaires, elle est parfois hématogène [59].

2.4.4.3. Tuberculose génitale

Révélee souvent par l'épididymite chez l'homme et la salpingite péritonite chez la femme [59].

2.4.4.4. Tuberculose osseuse

Elle affecte la colonne vertébrale chez un patient sur deux (mal de Pott), le genou ou la hanche de 15% ; les autres régions sont rares : poignet, cheville et le coude [59].

Les personnes dont le système immunitaire est défaillant (immunodéprimées) sont particulièrement exposées. L'imagerie médicale (IRM, scanner) permet de poser le diagnostic.

Le traitement repose sur la prise d'antibiotiques [59].

La figure ci-dessous montre Mal de pott.

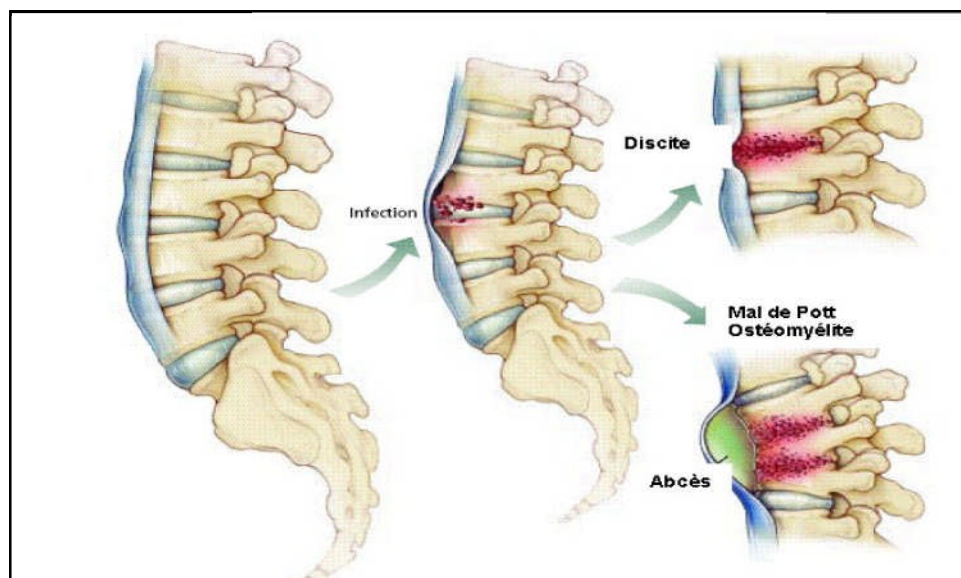


Figure 16 : Mal de pott [80].

2.4.4.5. Tuberculose ganglionnaire

Elle représente environ 20 % des cas de tuberculose extra-pulmonaire ; elle est souvent observée chez les enfants, l'atteinte ganglionnaire tuberculeuse est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le plus souvent, l'atteinte est localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures [59].

Le diagnostic d'atteinte tuberculeuse ganglionnaire est établi par biopsie ou ponction avec étude microbiologique et examen histo-cytologique [59].

Si le bacille tuberculeux n'est pas retrouvé, un granulome avec nécrose caséuse peut être mis en évidence chez les sujets immunocompétents [59].

La figure ci-dessous montre Tuberculose Ganglionnaire.



Figure 17: Tuberculose Ganglionnaire[79].

2.4.4.6. Tuberculose du système nerveux central

L'atteinte du système nerveux central représente environ 5 % de tous les cas de tuberculose extra-pulmonaire et ceci aussi bien chez l'homme que la femme [70].

La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5 ans ; elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux [71].

2.4.4.7. Formes cutanées

En net déclin, la tuberculose cutanée peut se présenter exceptionnellement sous forme d'un chancre après inoculation locale (tatouage, traumatismes), ou parfois sous forme d'une ulcération cutanée ou périorificielle des muqueuses buccales ou génitoanales. Dans ce cas, elle résulte de l'extension à la peau ou à la muqueuse d'une infection pulmonaire, intestinale ou urogénitale en évolution [72].

2.4.4.8. Tuberculose miliaire

Est le résultat d'une dissémination hémotogène du BK sous la forme de granulomes de 1 à 2 mm de diamètre rappelant le grain de mil, disséminés dans tout l'organisme, les principales localisations étant pulmonaire, méningée, ophtalmologique (tubercules de Bouchut), ORL, hépato-spléno-ganglionnaire, rénale, péritonéale... Le traitement est une urgence. Le diagnostic est basé sur le prélèvement microbiologique et/ou biopsique le plus facilement accessible [72].

2.5. Évolution de la tuberculose

2.5.1. Mycobactérie

La mycobactérie de la tuberculose (bacille de Koch) a des caractéristiques spécifiques [73] :

- Sa membrane cellulaire est riche en lipides et en cires.
- Le temps de réplication est long (toutes les 20 heures).
- Elle est résistante à alcool et aux acides.
- La réaction d'hypersensibilité (la réponse immunitaire du corps), qui provoque les symptômes, est retardée.

De plus, la majorité des antibiotiques utilisés n'est pas efficace contre la mycobactérie de la tuberculose[73].

La mycobactérie entre dans le corps et s'installe au niveau des alvéoles pulmonaires.

Les macrophages (les cellules qui phagocytent les bactéries et les déchets cellulaires) sont les premiers qui interviennent[73]:

- **Chez les sujets avec un bon système immunitaire**, une réponse immunitaire innée peut se produire (des macrophages et des granulocytes). La mycobactérie est éliminée et le patient a une guérison spontanée.
- **Chez la majorité des sujets** (patient immunocompétent), un phénomène de limitation se produit : la bactérie reste latente ou inactive mais elle peut s'activer lorsque le système immunitaire s'affaiblit.
- **Chez les sujets immuno-compromis** (il s'agit de rares cas, par exemple chez les patients souffrant du SIDA) il n'y a pas de défenses immunitaires et il se produit directement une tuberculose infectieuse

2.5.2. Le granulome

Le granulome est composé d'une région centrale de nécrose (appelée caséuse), délimitée par[73] :

- Les cellules mononuclées,
- Les macrophages,
- Les cellules géantes épithélioïdes,
- Les fibroblastes,
- Les lymphocytes.

Le tubercule (nodule granulomateux) est une structure où l'inflammation tuberculeuse est confinée [73].

La bactérie peut y vivre pendant un temps indéfini, pendant toute la vie même. Toutefois, la maladie devient active lorsque le patient a une chute des défenses immunitaires, par exemple en cas de [73] :

-SIDA ; Maladie chronique ; Chimiothérapie.

2.5.3. Production de nécrose et formation du granulome

Il y a deux phases :

- Première phase

Les granulocytes neutrophiles et les macrophages effectuent une phagocytose inefficace dans la bactérie [73].

Les conséquences sont :

- La destruction cellulaire,
- La libération de protéases (enzymes qui décomposent les protéines) : les hydrolases, les collagénases et les élastases [73].

- Deuxième phase

Les protéines de la mycobactérie sont réduites en peptides.

Ils sont pris par les cellules dendritiques qui présentent l'antigène aux lymphocytes, c'est-à-dire que ces cellules dirigent des substances étrangères à certaines cellules du système immunitaire afin de déclencher des réactions de défense [73]. Puis le lymphocyte devient la cellule la plus importante car il provoque la sécrétion de cytokines :

- IFN- γ qui favorise la cicatrisation,
- MIF (facteur inhibiteur de la migration des macrophages),
- TNF- α (facteur de nécrose tumorale) qui provoque l'apoptose (mort cellulaire programmée) [73]

2.5.4. Évolution du granulome

Au niveau du tubercule, il peut se produire :

- La fibrose ou la formation de tissu cicatriciel

- Le développement de calcifications
- La fluidification

Le contenu sort en provoquant :

- Des ulcères.
- Des fistules (formation d'un canal anormal entre deux organes ou deux cavités),

Une cavité[73].

La figure ci-dessous montre le développement de tuberculose.

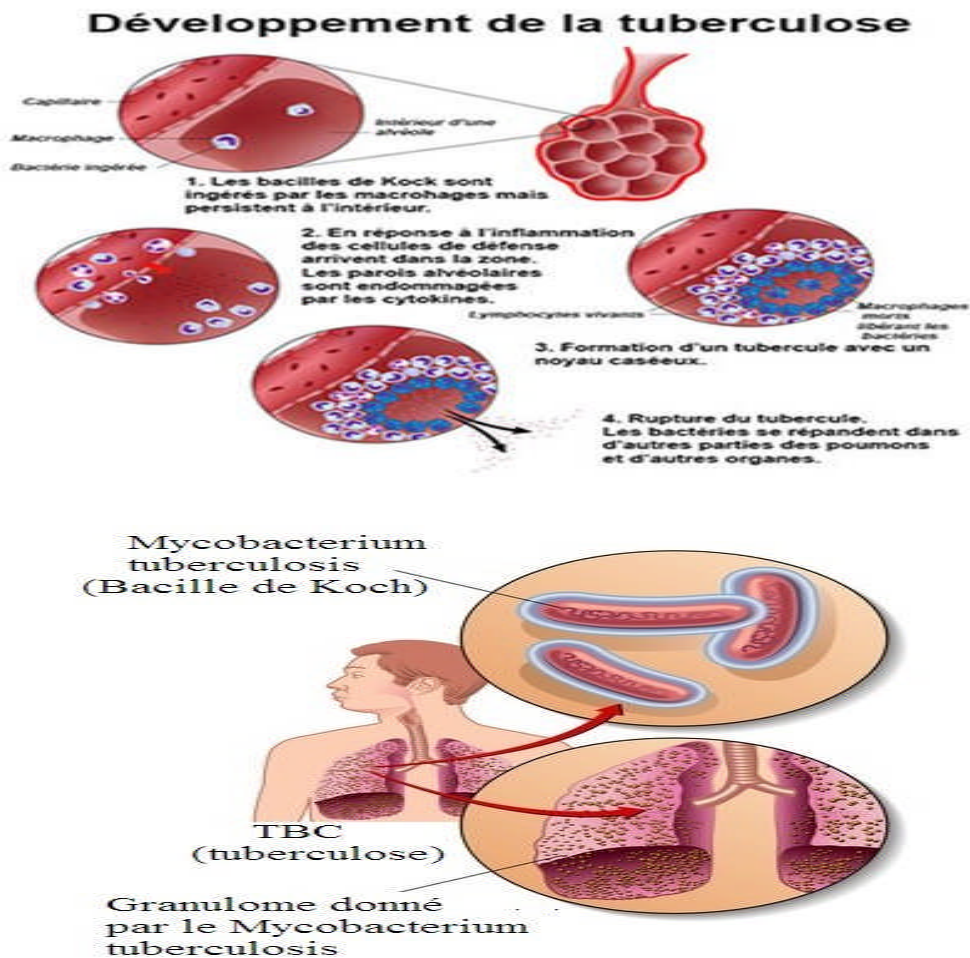


Figure 18 : Développement de tuberculose [73].

2.6. Transmission

La transmission de bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne [74].

La source de l'infection est un patient ayant une TB pulmonaire (TBP) ou laryngée, qui expectore des bacilles, en toussant, en parlant ou en éternuant, le patient Produit de fines gouttelettes infectieuses. Le diamètre de ces gouttelettes est d'environ 1 à 5 microns environ

1-5/1000 de millimètre. Elles peuvent rester en Suspension dans l'air pendant plusieurs heures, selon l'environnement [74].

La contamination se produit lors de l'inhalation des gouttelettes infectieuses. La lumière solaire, les rayons UV et la ventilation sont des moyens efficaces de Décontamination de l'environnement [74].

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. L'inoculation cutanée ou muqueuse est rare, toutefois des cas ont été observés chez le personnel de laboratoire.

Rarement, une contamination digestive par *M.Bovis* peut survenir suite à la consommation de lait de vache [74].

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats sont de loin les plus contagieux. ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de crachats sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux [74].

La figure ci-dessous montre la Transmission de Tuberculose

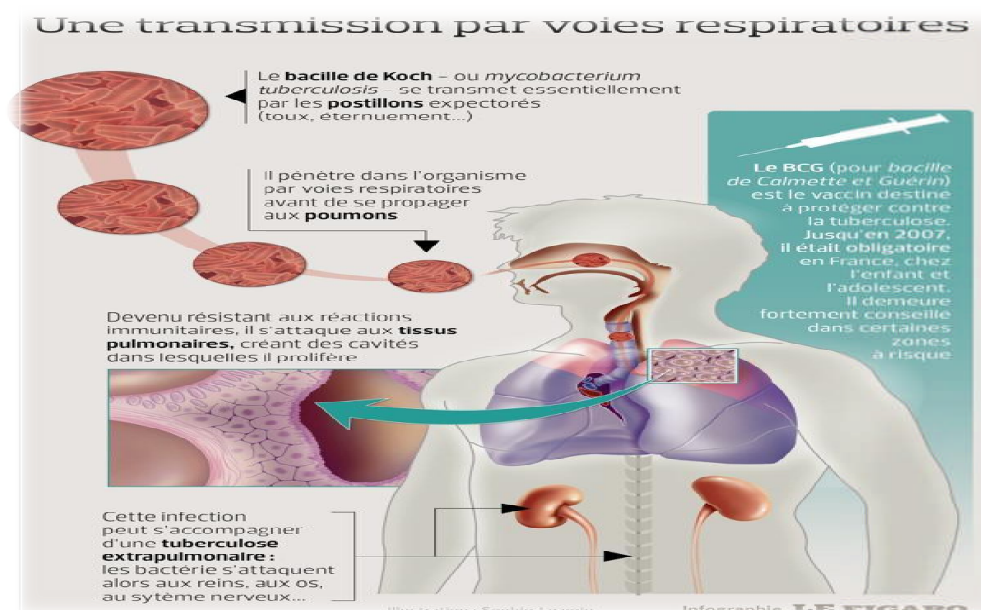


Figure 19: Transmission de La Tuberculose [74].

Les patients souffrants de primo-infection (patients infectés par *M.tuberculosis* mais qui n'ont développée de maladie évolutive) ne sont pas contagieux les cas de TB extrapulmonaire (TBEP) ne le sont qu'exceptionnellement. en général, les enfants sont moins contagieux que les adultes, probablement parce qu'ils toussent un peu, produisent peu de crachats et ont une charge bacillaire plus faible [74].

Une personne exposée à un patient tuberculeux contagieux n'est pas nécessairement infectée par *M.tuberculosis*, la probabilité de transmission du bacille dépend de trois facteurs :

2.6.1. Contagiosité du patient source (facteur le plus important)

Statut bactériologique les patients ayant un frottis positif sont les plus contagieux.

Virulence du bacille tuberculeux : certaines souches sont hautement transmissibles (et/ou plus susceptible de provoquer une TB évolutive).

2.6.2. Environnement dans le qu'elle a lieu l'exposition

Le plein air et l'ensoleillement sont des conditions dans lesquelles la transmission est moins susceptible de se produire à l'inverse ; les petites pièces et les pièces non ventilées sont des conditions favorables à la transmission.

A proximité entre la personne et le patient (p .ex. dormir aux côtés du patient ou dormir à 20 mètres joue un rôle important [74].

2.6.3. Durée de l'exposition

Les personnes en contact étroit avec des patients tuberculeux sont les plus à risque d'être infectée par *M.tuberculosis*. Les contacts étroits peuvent être des membres de la famille, colocataire, amis, collègue ou toute personne qui passe plusieurs heures par jour avec le patient alors que celui-ci est contagieux [74].

Le meilleur moyen d'interrompre la transmission est de placer les patients, le plus rapidement possible, sous traitement antituberculeux efficace.

Le délai nécessaire pour qu'un patient atteint de TB devienne non contagieux une fois que le traitement a débuté n'est pas formellement établi. Cependant, une fois qu'un traitement efficace est débuté, aussi longtemps que le patient le suit correctement, il est largement démontré que la contagiosité peut rapidement diminuer, même après quelque jour [74].

On estime qu'un patient atteint de la TB à frottis positifs non diagnostiquée et non traitée contamine 10 à 20 personnes par an (avec des variations selon le style de vie et l'environnement) [74].

2.6.4. Période de contagiosité

Pour les formes de tuberculose avec atteinte pulmonaire ou laryngée, la période de contagiosité dure aussi longtemps que la personne infectée excrète des bacilles tuberculeux dans ses expectorations. En général, la contagion diminue rapidement après le début d'un traitement efficace [74].

Les enfants de moins de 10 ans souffrant d'une tuberculose pulmonaire sont généralement considérés comme peu contagieux, car les lésions sont minimales, l'excrétion de bacilles est négligeable et la toux est généralement absente [74].

L'ITL n'est pas contagieuse. Les formes de tuberculose extra-pulmonaires ne sont pas contagieuses, sauf dans des situations exceptionnelles [74].

2.6.5. Réceptivité

Tout le monde est susceptible de contracter la tuberculose [75].

2.6.6. Immunité

Une récurrence est rare après un traitement adéquat, mais demeure possible si la personne est à nouveau exposée à un cas de tuberculose ou est immunosupprimée [75].

L'immunité conférée par le vaccin est un sujet de controverse. Cependant, la plupart des études laissent entendre que le vaccin confère surtout aux nouveau-nés une protection partielle contre les formes les plus graves de tuberculose, telles que la méningite et la tuberculose miliaire. En Amérique du Nord, le vaccin n'est utilisé que pour certaines communautés présentant un risque particulièrement élevé d'exposition à la tuberculose. Pour plus d'information, voir la section correspondante dans le PIQ [75].

2.7. Hôte Humain de *M. Bovis*

Les bébés et les enfants sont particulièrement sensibles à l'infection d'origine animale. Il fut un temps où l'on disait couramment : « tuberculose infantile égale tuberculose bovine ». Il y a quelques décennies, dans certains pays, jusqu'à 40% des cas de tuberculose extrapulmonaire et de méningite tuberculeuse étaient dus à une infection d'origine bovine. Dans les pays développés, on trouvera plus facilement aujourd'hui une tuberculose d'origine bovine chez une personne âgée qui a contracté l'infection 30 ou 40 ans auparavant [76].

La tuberculose d'origine animale est rare chez les enfants ou les adolescents de ces pays. Les races blanches semblent posséder une résistance inhérente, ou une immunité collective, vis-à-vis de la tuberculose, peut-être parce que nombre de leurs ancêtres ont survécu à la « peste blanche ». Entre 1750 et 1900, rares étaient ceux qui ne contractaient pas la tuberculose, et dans certaines régions une mort sur quatre était due à cette maladie. D'autres populations, comme les Esquimaux ou les Noirs, n'ayant eu aucun contact préalable avec la tuberculose humaine ou bovine, étaient donc bien plus sensibles [76].

La façon dont certains groupes humains consomment le lait peut les exposer à l'infection. Dans certains pays, l'habitude anti-hygiénique de boire le lait non bouilli persiste encore, alors que

dans d'autres (par exemple en Afrique et en Asie) il est de tradition de faire bouillir le lait : cela constitue une bonne prévention de la contamination par les bacilles tuberculeux bovins. En Afrique australe, on conserve le lait dans desalebasses et le phénomène d'acidification détruit *M. bovis*. En Turquie, par exemple, la tradition de faire bouillir le lait empêche dans une grande mesure la contamination par *M. bovis*, mais des produits laitiers comme la crème sont préparés à partir de lait cru dans les villages et peuvent être des sources de *M. bovis*chez l'homme [76].

La tuberculose d'origine animale est certainement un risque professionnel pour les travailleurs ruraux ; ceux qui sont amenés à manipuler la viande et les produits laitiers contractent la maladie plus fréquemment que les citadins. Les conditions socio-économiques interviennent également dans le risque d'infection. Lorsque les gardiens de troupeaux sont des enfants et que les gens achètent leur lait directement auprès des éleveurs, le danger de contamination est grand. L'absence d'éducation, les superstitions, les sorciers et certaines coutumes religieuses et tribales peuvent agir à l'encontre des mesures de prophylaxie [76].

Deux facteurs ont joué un rôle important dans la tuberculose bovine : l'augmentation de la taille des troupeaux et l'amélioration de la production laitière. Autrefois, la production était faible et les grands troupeaux rares. Chez les bovins, le taux d'infection a atteint son sommet dans les premières décennies du XXe siècle tandis que chez l'homme, ce sommet a été atteint un peu plus tôt. Dans la plupart des pays développés de l'hémisphère nord, l'infection humaine par *M. bovis*n'existe pratiquement plus. Dans les pays moins développés, l'introduction de méthodes d'élevage modernes qui ne s'accompagnent pas de campagnes d'éradication de la tuberculose peut augmenter le taux de l'infection bovine [76].

Le développement de l'industrie laitière a été la cause principale de l'incidence accrue de la tuberculose bovine en Europe occidentale au début du XXe siècle. Le lait d'une seule vache excrétrice de *M. bovis*pouvait contaminer de grandes quantités de lait dans les laiteries. Le lait contaminé qui n'était pas livré à la consommation était acheté par les éleveurs pour nourrir leurs veaux. Ainsi, l'industrie laitière a largement contribué à la dissémination de *M. bovis* dans le cheptel bovin. Lorsque la pasteurisation de tout le lait a été rendue obligatoire dans les laiteries, l'incidence de la tuberculose bovine a régressé et les campagnes d'éradication sont devenues très efficaces. Les pays moins développés devraient prendre des mesures contre la distribution de lait non pasteurisé et dont la qualité n'a pas été contrôlée.

Les campagnes modernes de prophylaxie sont en progrès sur celles d'autrefois. Il fallait 30 ou 40 ans pour mener à bien les premières campagnes, alors que les plus récentes ont porté leurs fruits en une décennie seulement. Dans les pays où la maladie a été jugulée, il est rare que de

nombreux cas aient pour origine une source commune. Des épidémies ponctuelles ont été décrites dans la littérature scientifique américaine. Dans une épidémie ponctuelle, la maladie provient d'une seule exploitation, ou d'un seul animal, ou de lait contaminé commercialisé. Il est donc conseillé, lorsqu'un cas humain est identifié, d'examiner toute la famille du malade. Autrefois, il y avait un facteur géographique dans le développement de la tuberculose bovine chez l'homme : les taux d'infection étaient plus élevés dans les pays où les animaux passaient l'hiver en stabulation et où les éleveurs les soignaient dans les étables. De nos jours, la principale division géographique passe entre les pays développés et les pays moins développés, et ce sont les méthodes d'élevage des bovins qui déterminent le degré de risque [76].

Chapitre III: Diagnostic clinique

3.1. Symptômes

3.1.1. Tuberculose pulmonaire (TBP)

Certains signes de TBP sont assez spécifiques tel que :

- toux prolongée (depuis plus de 2 semaines) et expectoration
- perte de poids
- Anorexie
- Fatigue
- Essoufflement
- douleurs thoraciques
- fièvre modérée
- sueurs nocturnes.

Le signe le plus caractéristique, l'hémoptysie (présence de sang dans les crachats), retrouvé chez un tiers des patients. [77 ,78]

Tous ces signes sont inconstants et évoluent de façon chronique et insidieuse. L'interrogatoire du patient est donc essentiel[79].

Les formes évoluées de la maladie et les complications ne sont pas rares tel que [79] :

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

En pratique, en zone endémique de tuberculose, le diagnostic de la maladie doit être évoqué chez tout patient consultant pour des symptômes respiratoires persistant plus de 2 semaines [79].

Le Tableau ci-dessous présente le diagnostic différentiel possible chez les patients non infectés par le VIH.

Tableau 2 - Diagnostics différentiels de la TBP (patients non infectés par le VIH)[79].

Maladies	Commentaires
Pneumonie bactérienne	Episode habituellement plus aigu et de plus courte durée; souvent, fièvre élevée. La réponse à une antibiothérapie à large spectres sans activité antituberculeuse est en faveur d'une pneumonie bactérienne. Une condensation homogène d'un lobe est typique de la pneumonie bactérienne, mais la radiographie seule ne permet pas de différencier une TB d'une pneumonie bactérienne.
Abcès pulmonaire	En général consécutif à une inhalation chez un individu dont la conscience est altérée (coma, intoxication par l'alcool/une drogue, etc.). Crachats mal odorants, purulents. Les cavités ont les plus souvent des parois épaisses et des niveaux liquidiens.
Bronchectasie	En zone tropicale, complication fréquente d'infections broncho-pulmonaires successivement mal soignées. Une hémoptysie, habituellement modérée, peut être présente.
Cancer pulmonaire	Antécédents et tabagisme ou d'exposition à des produits toxiques (travail dans les mines, etc.). Hémoptysie dans 20 à 50 % des cas.
Paragonimose (douve pulmonaires)	A exclure chez un cas suspect de TB en zone endémique -c à certaines régions d'Asie du Sud-est, Afrique de l'Ouest et Amérique latine.
Echinococcose pulmonaire (kyste hydatique)	En Amérique latine, Moyen Orient, certains pays d'Afrique subsaharienne, Chine. La localisation pulmonaire peut provoquer une toux chronique avec ou sans hémoptysie. Les kystes peuvent ressembler à des cavités.
Pneumocystose	Patient immunodéprimés, sous corticoïdes ou chimiothérapie anticancéreuse.
Autres (moins fréquentes)	Silicose, sarcoïdose, béryllose, mélioïdose, cryptococcose, aspergillose, histoplasmosse.

3.1.2. Tuberculose extra pulmonaire (TBEP)

A partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection), *M.tuberculosis* peut se disséminer dans l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général au début de l'infection. Une TB évolutive peut donc se développer au niveau de nombreux autres organes, en particulier ganglions lymphatiques, méninges, vertèbres, articulations, reins, organes génitaux et cavité abdominale [79].

Les formes EP peuvent survenir à tout âge. Les jeunes enfants et les patients infectés par le VIH sont plus susceptibles de développer une TBEP, Ces affections présentent des caractéristiques cliniques variées. Toutefois, leurs caractéristiques communes sont: une évolution insidieuse s'accompagnant d'une altération de l'état général et l'absence de réponse aux traitements symptomatique ou anti-infectieux non spécifiques. Elles peuvent être accompagnées d'une localisation pulmonaire, qu'il faut toujours rechercher même si le diagnostic d'EPTB est posé ou suspecté [79].

3.1.2.1. Tuberculose ganglionnaire

La TB ganglionnaire est une pathologie fréquente dans certaines régions d'Afrique et d'Asie où elle représente jusqu'à 25% des cas de TB. [80][81] Cette forme est plus fréquente chez les enfants des patients infectés par le VIH [79].

Les adénopathies sont non-inflammatoires, froides, non douloureuses, uniques ou multiples, habituellement bilatérales, évoluant sur le mode chronique vers un ramollissement et une fistulisation. La localisation cervicale est la plus fréquente, devant les localisations axillaires et médiastinales. Elles sont associées à d'autres localisations dans 10 à 30% des cas [79].

Le diagnostic est avant tout clinique mais une aspiration à l'aiguille fine du suc ganglionnaire peut être réalisée en cas de doute [79].

Les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début du traitement. Des réactions paradoxales peuvent être observées en début de traitement (apparition d'abcès, fistules, autres ganglions) mais ne doivent pas conduire à modifier le traitement [79].

Le diagnostic différentiel peut être effectué avec : cancers (lymphome, leucémie, tumeurs ORL, sarcome de Kaposi), autres infections (bactériennes, virales, mycobactéries non-tuberculeuses, toxoplasmose, infection par le VIH, syphilis, trypanosomiase africaine) [76].

3.1.2.2. Méningite tuberculeuse

Cette forme est fréquente chez les enfants de moins de 2 ans [82]. et les adultes infectés par le VIH, Maux de tête, irritabilité, fièvre et altération de l'état général accompagnent de façon inconstante le début de la maladie, qui est le plus souvent progressif. Un syndrome méningé (raideur de la nuque, hypotonie chez le nourrisson, photophobie, céphalées) est présent dans la plupart des cas. Des vomissements sont possibles. L'atteinte de la troisième paire crânienne est classique (paralysie oculomotrice). Les principaux diagnostics différentiels sont les autres

méningites à liquide clair principalement méningites virales ou fongiques ou méningites bactériennes partiellement traitées [79].

La méningite tuberculeuse est une urgence médicale et tout retard de diagnostic ou traitement peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles [82].

3.1.2.3. Tuberculose osseuse et articulaire

Ces formes de TB sont en contrent sur tout chez l'enfant, probablement à cause d'une meilleure vascularisation et d'une meilleure oxygénation des structures ostéo-articulaires au cours de la croissance [79].

- **Arthrite** : Il s'agit le plus souvent d'une mono-arthrite chronique, débutant insidieusement, peu ou pas douloureuse, s'accompagnant de destructions articulaires. Les articulations les plus souvent touchées sont celles de la hanche, du genou, du coude et du poignet. La moitié des patients a simultanément une TBP [79].
- **Ostéite**: Cette présentation clinique est la moins fréquente. Elle peut être primitive ou venir compliquer une arthrite. Elle affecte les os longs et s'accompagnent parfois d'abcès froids. Comme l'arthrite, elle se distingue des infections à germes banals par le contraste entre la discrétion des symptômes et l'importance des destructions observées à la radiographie [79].
- **Spondylodiscite (TB du rachis ou Mal de Pott)**: Le Mal de Pott affecte les vertèbres et les disques entraînant une destruction et une déformation du rachis. Tout retard de diagnostic d'une TB du rachis cervical ou thoracique peut entraîner une paralysie. La localisation dorsale est la plus fréquente, suivie par la localisation lombaire et lombosacrée. Une douleur localisée peut précéder de plusieurs mois l'apparition des premières anomalies radiologiques (destruction d'un disque intervertébral). Un abcès froid para-vertébral peut accompagner les lésions ostéo-articulaires; des signes neurologiques peuvent les compliquer [79].

Le diagnostic des formes ostéo-articulaires est clinique et radiologique. Une altération de l'état général et une histoire traînante d'ostéite ou d'arthrite est en faveur d'une TB plutôt que d'une ostéomyélite bactérienne ou d'une brucellose. Le patient peut avoir un antécédent non-réponse à un traitement antibiotique à large spectre [79].

3.1.2.4. Tuberculose urogénitale

La localisation rénale est fréquente, Elle peut rester longtemps sans symptomatologie avant l'apparition de signes et symptômes génito-urinaires: dysurie, pollakiurie, nycturie, douleurs lombaires ou abdominales, sensibilité/œdème des testicules ou épididymite ou hématurie. L'état général le plus souvent conservé. Environ 20% des patients présentent des symptômes constitutionnels [83].

Le diagnostic est évoqué devant une pyurie (leucocytes dans les urines) et souvent une hématurie microoumacroscopique ne répondant pas à une antibiothérapie à large spectre. L'examen des urines est contributif. Chez la femme, la contamination de l'appareil génital peut également se faire par voie hématogène. Les signes sont inconstants et non spécifiques : douleurs abdominales, leucorrhée et métrorragies. L'extension peut se faire vers le péritoine et provoquer un épanchement d'ascite. La stérilité est souvent la manifestation qui motive la consultation, Chez l'homme, la localisation génitale est secondaire à une localisation rénale. Elle se manifeste par une épididymite avec douleurs scrotales [79].

3.1.2.5. Tuberculose abdominale

La TB abdominale se présente le plus souvent sous forme d'une ascite (liquide dans la cavité abdominale) résultant de la localisation péritonéale de l'infection. La fréquence de l'ascite chronique de toutes natures fait de cette forme assez rare de la maladie un problème diagnostique courant en région tropicale [84]. La ponction d'ascite peut aider à établir le diagnostic [79].

En dehors de l'ascite, la symptomatologie est pauvre et non-spécifique: douleurs abdominales, diarrhée et altération de l'état général. L'ascite peut masquer une perte de poids [79].

3.1.2.6. Pleurésie tuberculeuse

L'épanchement pleural tuberculeux en lui-même est souvent asymptomatique, en particulier s'il est inférieur à 300ml. Le patient peut être essoufflé en cas d'épanchement important. Une toux accompagnée d'expectorations peut être présente en cas d'atteinte pulmonaire associée, ce qui est fréquent. Des symptômes généraux tels que fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes, anorexie et malaise peuvent être présents [79].

Cette forme est fréquente chez l'adulte jeune. [85] La ponction pleurale peut aider au diagnostic [79].

3.1.2.7. Péricardite tuberculeuse

Les signes cliniques sont des douleurs thoraciques, un essoufflement, des œdèmes des membres inférieurs et par fois une ascite. L'examen clinique peut montrer un frottement péricardique, une turgescence jugulaire, une tachycardie. La radiographie du thorax et l'échographie sont les éléments clés du diagnostic.[79].Une péricardiocentèse peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère entraînant un état de choc hémodynamique. Elle ne peut être effectuée que par un opérateur expérimenté dans un hôpital correctement équipé [79].

3.1.2.8. Tuberculose cutanée

Lésion(s) chronique(s), indolore(s), non pathognomoniques, allant d'une petite papule érythémateuse à de grandestuberculoses. Le diagnostic pose sur la culture à partir d'une biopsie [86].

3.1.3. Tuberculose disséminée ou miliaire

Il s'agit d'une infection généralisée et massive caractérisée par la diffusion du bacille à tout l'organisme. La maladie peut se manifester sous la forme d'éléments nodulaires de très petite taille «grains de mil» au niveau des poumons (forme miliaire). Elle peut survenir immédiatement après la primo-infection ou lors de la réactivation d'un foyer latent; la TB miliaire résulte probablement de la dissémination de l'infection par voie sanguine[87].

La forme aiguë classique se rencontre surtout chez les enfants, les jeunes adultes et les patients infectés par le VIH. Le début est parfois brutal mais le plus souvent insidieux, avec une altération progressive de l'état général. Le tableau clinique se complète en 1 à 2 semaines. Les symptômes sont une altération profonde de l'état général, une perte de poids marquée, des céphalées et une fièvre élevée en plateau. Une légère dyspnée et une toux peuvent parfois orienter vers une atteinte pulmonaire mais les poumons sont clairs à l'auscultation. Une hépatosplénomégalie est possible. Certaines formes de TB miliaire évoluent sur un mode subaigu pendant plusieurs mois. Devant ce tableau clinique peu spécifique, il faut tout d'abord suspecter une septicémie et surtout une typhoïde. Le diagnostic de TB miliaire est confirmé par la radiographie du thorax.

Le fond d'œil, s'il peut être fait, montre des tubercules choroïdiens. L'examen microscopique des crachats s'est négatif. S'il n'est pas possible de réaliser une radiographie du thorax, une absence de réponse aux antibiotiques est un argument en faveur d'une TB miliaire [79].

Il existe un risque important (60-70%) d'atteinte méningée chez les enfants souffrant de TB miliaire. [85,86] Une ponction lombaire doit être systématique en cas de suspicion de TB miliaire. L'intradermo réaction à la tuberculine est plus susceptible d'être faussement négative que pour toute autre forme de TB. La TB miliaire est une urgence médicale [79].

3.1.4. Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH

La TB est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH et l'une des principales infections opportunistes [14]. La présence d'une TBP chez un patient infecté par le VIH correspond à un stade clinique III de l'infection à VIH/sida selon la classification de l'OMS. Une TBEP correspond à un stade IV [79].

Aux stades précoces de l'infection par le VIH, lorsque le système immunitaire fonctionne relativement normalement, les signes cliniques de la TB sont comparables à ceux développés par les patients séronégatifs [79]. Aux stades avancés de la maladie, lorsque l'état immunitaire se dégrade, la symptomatologie devient de plus en plus atypique et les formes pulmonaires à frottis négatifs, disséminées et EP sont plus fréquentes. Le diagnostic est plus difficile et le taux de létalité est supérieur à celui des patients atteints de TBP à frottis positif [79]. Chez les patients infectés par le VIH atteints de TBP, la fièvre et la perte de poids sont plus courantes que chez les patients non infectés par le VIH. En revanche, la toux et l'hémoptysie sont moins fréquents car ces patients ont une réaction inflammatoire atténuée et développent moins de cavernes. La microscopie des crachats est souvent négative [79].

Le Tableau (3) présente le diagnostic différentiel de la TBP chez les patients infectés par le VIH.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la TBP chez les patients infectés par le VIH [79].

Maladies	Commentaires
Autres pneumonies (bactériennes, atypiques, virales)	Les infections bactériennes (le plus souvent <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i>) sont fréquentes à tous les stades de l'infection par le VIH. Les pneumonies atypiques (<i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i>) et virales (virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus) sont possibles quel que soit le taux de CD4, sauf pour le cytomégalovirus qui apparaît si le taux de CD4 est <50.
Pneumocystose (pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ou PCP)	La PCP a des caractéristiques communes avec la TB (début insidieux, toux persistante, fièvre) mais apparaît à un stade plus avancé de l'infection par le VIH (CD4 < 200). La dyspnée est plus importante, les épanchements sont rares et il n'y a, en général, pas d'hémoptysie.
Sarcome de Kaposi pulmonaire (SK)	Le SK peut ressembler à une TB, avec toux d'installation progressive, fièvre, hémoptysie, sueurs nocturnes et perte de poids. Il apparaît au stade avancé de l'infection par le VIH ; il est fréquemment précédé ou accompagné de lésions cutanées et muqueuses.
Autres (moins fréquentes)	Cryptococcose pulmonaire, histoplasmoses et autres infections fongiques. Nocardiose pulmonaire : à l'examen direct, les nocardies sont faiblement acido-résistantes ; elles ressemblent à des mycobactéries (mais se présentent sous la forme de bacilles filamenteux et ramifiés, notamment à la coloration de Gram).

Chez l'adulte infecté par le VIH, les formes non pulmonaires les plus fréquentes sont les formes ganglionnaire, pleurale, péricardique, méningée et miliaire (disséminée). Chez l'enfant infecté par le VIH, les formes méningée, miliaire et ganglionnaire étendue sont les formes non pulmonaires les plus fréquentes. Les patients atteints de TBEP ont aussi souvent une TBP [79].

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une présentation clinique de la TB chez les patients débutant un traitement antirétroviral [92].

3.2. Lésions

3.2.1. Aspect macroscopique

La Figure ci-dessous présente L'aspect macroscopique de la nécrose caséuse.



Figure 20 : Aspect macroscopique de la nécrose caséuse [15].

2.2.2. Aspect microscopique

Les lésions sont des granulomes résultant d'une hypersensibilité de type IV ou retardée.

Elles sont formées d'une zone centrale regroupant des bacilles, des cellules mononuclées et des cellules géantes avec souvent un phénomène de nécrose. Cette zone est entourée de fibroblastes et de lymphocytes. L'infiltration par des cellules mononuclées, des cellules géantes Et des lésions granulomateuses est caractéristique de la tuberculose.

Deux types de lésions peuvent être différenciés, les lésions granulomateuses simples sans nécrose et celles avec du nécrose[93].

La Figure ci-dessous présente une préparation histologique du poumon montrant un granulome caséux tuberculeux.

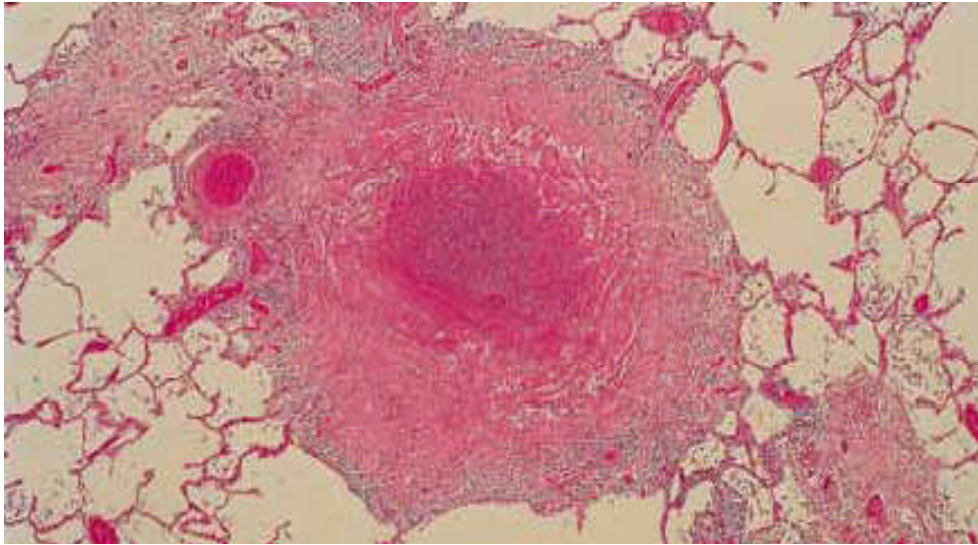


Figure 21 : Préparation histologique du poumon montrant un granulome caséux tuberculeux

Un petit granulome sans nécrose centrale est visible à droite en bas [94].

Les Figure ci-dessous présente des lésions microscopiques de tuberculose.

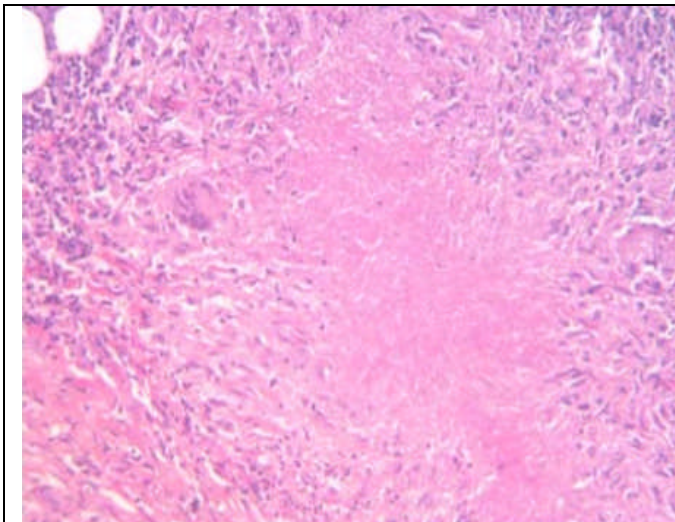


Figure 22 : Aspect microscopique des follicules de Koester [15].

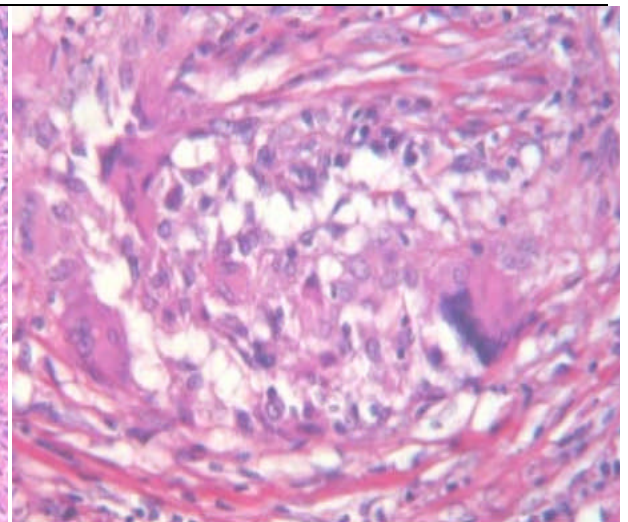


Figure 23: Le granulome tuberculoïde [15].

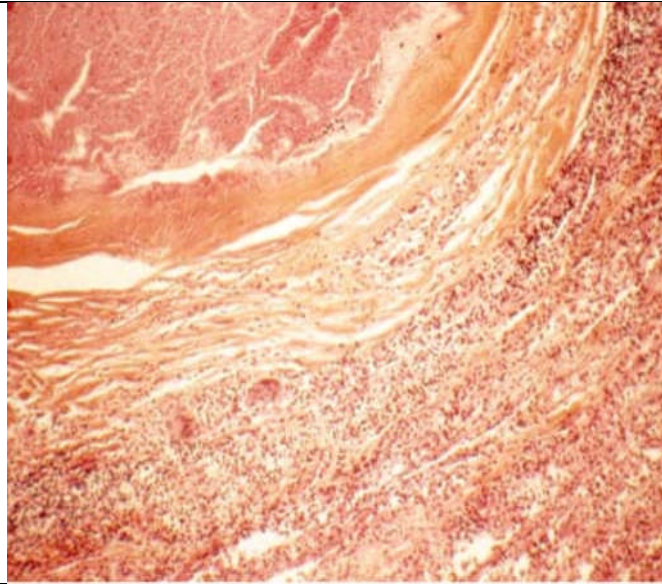


Figure 24: Lanécrose caséreuse [15].

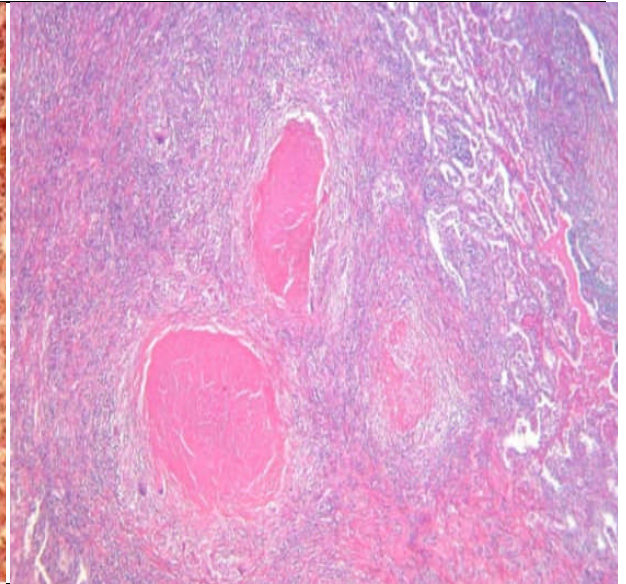


Figure 25: cicatrice caséo-fibreuse[15].

3.2.2.1. Tuberculose pulmonaire

Après avoir franchi la barrière des ganglions, le bacille de Koch s'est fixé dans les poumons, dont petit à petit il détruit le tissu, pour le remplacer par une matière comparable à du fromage (caséification). Ce tissu mort finira par être éliminé, laissant une cavité : la caverne tuberculeuse [95].

3.2.2.2. Tuberculose extra-pulmonaire

3.2.2.2.1. Tuberculose osseuse

La tuberculose peut affecter tous les tissus osseux à quelque endroit que ce soit généralement on trouve les spondylodiscites tuberculeuses ou mal de Pott c'est à dire la tuberculose qui atteint la colonne vertébrale [97].

3.2.2.2.2. Tuberculose ganglionnaire

Plusieurs lésions tuberculeuses peuvent s'observer [96] :

- La lésion folliculaire à foyer arrondi formé par des cellules géantes et des cellules épithélioïdes entouré d'une couronne de lymphocytes.
- La lésion caséo-fibreuse: nécrose caséuse entourée par une coque fibreuse.
- La lésion caséo-folliculaire qui est un foyer centré par une plage de nécrose caséuse, entourée par des cellules épithélioïdes, des cellules géantes et des lymphocytes.

3.2.2.2.3. Tuberculose rénale et vésicale

Une structure tuberculeuse typique avec nécrose caséuse, lésions folliculaires et couronnes lymphocytaires. L'évolution de ce nodule se fait vers l'accroissement progressif par poussée extensive péri-focale et essaimage folliculaire confluant avec le foyer principal et aboutissant à la création d'une caverne médullaire. La caverne s'ouvre dans le calice correspondant avec élimination des BK par les voies excrétrices et atteinte calicielle, c'est la tuberculose ouverte.

L'évolution de la lésion calicielle se fait vers l'obstruction de la lumière calicielle par une sclérose cicatricielle, c'est la sténose [97].

3.2.2.2.4. Voies uro-génitales

- **Le bassinet:** est épaissi et blanchâtre.
- **L'uretère:** Peut-être le siège d'une sclérose avec sténose de la lumière sans détersion de la nécrose, c'est le "rein mastic".
- **La vessie:** est le siège d'une cystite tuberculeuse caractérisée dans sa forme majeure par des remaniements nécrotiques et scléreux, c'est la "cystite chronique hypertrophique".
- **Les voies génitales:** une atteinte de la prostate, vésicules séminales, canal déférent, épидидyme est dans plus de 50% des cas bilatérale. L'atteinte du testicule se fait rarement d'emblée, le plus souvent après l'atteinte épидидymaire[97].

3.2.2.2.5. Tuberculose digestive

L'évolution peut se faire vers des complications telles qu'une hémorragie, une perforation, une obstruction, une fistulisation et des troubles sévères de mal absorption. La tuberculose pancréatiques existent sous un aspect d'abcès ou de masse hétérogène, impliquant aussi des ganglions, qui peuvent à tort orienter vers une tumeur. Par ailleurs, les voies biliaires peuvent être obstruées par des adénopathies tuberculeuses contiguës, et des cholangites tuberculeuses ascendantes ont été aussi décrites [98].

3.3. Diagnostique de la tuberculose

3.3.1. Démarche conduisant au traitement

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué sur des signes généraux, des signes cliniques respiratoires ou extra-respiratoires, des examens complémentaires ou du fait d'un contexte épidémiologique particulier[99].

Le diagnostic évoqué, des mesures d'isolement respiratoire sont prises durant la courte période diagnostique. Cette période doit conduire à éliminer le diagnostic, ou à mettre sous traitement

dans la semaine les formes contagieuses et dans le mois les formes non contagieuses, en particulier extra-respiratoires [99].

Cette mise sous traitement, avant ou après confirmation du diagnostic, est précédée d'une évaluation clinique et biologique visant à faire le bilan des localisations de la maladie, à rechercher des facteurs favorisants, en particulier une immunodépression, à rechercher des contre-indications à certains traitements antituberculeux, à rechercher des éléments orientant vers une résistance, et à faire le bilan psychosocial des éventuels freins au traitement [99].

3.3.1.1. Contexte épidémiologique évocateur

Le diagnostic doit être évoqué largement chez une personne en provenance d'un pays de forte prévalence, chez une personne infectée par le VIH, sous corticoïdes ou sous traitement immunodépresseur ou anti-TNF (Remicade[®]), ou bien dans l'entourage d'un cas de tuberculose. Cependant, il ne faut pas négliger la possibilité de survenue de tuberculoses en dehors de tout contexte épidémiologique particulier [99].

3.3.1.2. Signes généraux

L'altération de l'état général est fréquente lors de la tuberculose, mais est souvent négligée par les patients qui lui attribuent volontiers d'autres causes [99].

L'asthénie est fréquente et peut persister tout au long du traitement. L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. La reconstruction de la courbe de poids aide à déterminer le début de la maladie. La fièvre, généralement peu élevée, a rarement été vérifiée par la mesure de la température. Elle peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées [99].

L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines [99].

Chez une personne en provenance d'un pays de forte prévalence ou dans une situation épidémiologique particulière, le diagnostic est souvent évoqué devant un tel tableau. En revanche, il est souvent négligé chez un sujet considéré comme non à risque, en dehors d'une situation épidémiologique particulière [99].

3.3.2. Signes cliniques respiratoires

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive [99].

Les hémoptysies ne surviennent que dans 10 % des cas, mais inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic [99].

La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie ou une atteinte pleurale.

Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes [99].

Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie, L'examen clinique du thorax est remarquablement négatif dans les tuberculoses pulmonaires [99].

3.3.1.4. Signes cliniques extra-respiratoires

Ces signes sont très nombreux et dépendent de la localisation de la maladie signes urinaires d'une tuberculose rénale ;atteinte épидidymaire d'une tuberculose génitale masculine, stérilité d'une tuberculose génitale féminine ; adénopathie clinique fluctuante et parfois même douloureuse, d'une tuberculose ganglionnaire ; douleur lombaire ou articulaire d'une tuberculose osseuse, dyspnée et douleur thoracique d'une péricardite tuberculeuse ; troubles de la conscience et hyponatrémie d'une tuberculose méningée ; ictère d'une tuberculose hépatique miliaire ou par compression des voies biliaires [99].

3.3.2. Rechercher une forme contagieuse

Chez les malades suspects de tuberculose pulmonaire, il est important, dès la suspicion du diagnostic, d'éliminer une forme contagieuse. La radiographie de thorax prescrite et réalisée dès le constat des signes cliniques est cruciale [99].

S'il existe une cavité ou une image pulmonaire d'allure évolutive, l'isolement est immédiatement mis en place, avant même la confirmation diagnostique et aussi longtemps que l'on n'aura pas la certitude de l'absence de bacille à l'examen direct [99].

Même en l'absence de suspicion de forme contagieuse, on prendra, en milieu hospitalier, des précautions particulières pour séparer les malades suspects de tuberculose des patients immunodéprimés, en particulier séropositifs pour le VIH. Dans la mesure du possible, les malades suspects de tuberculose ne seront pas hospitalisés dans les mêmes unités que des patients séropositifs par le VIH ou recevant un traitement immunodépresseur[99].

3.3.2.1. Imagerie

Les examens d'imagerie seront prescrits en fonction des signes cliniques [99].

3.3.2.1.1. Radiographie thoracique

Elle est presque toujours suffisante pour le diagnostic de tuberculose. Les images les plus typiques associent des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, des infiltrations péribroncho-vasculaires et des cavitations. Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes, D'autres aspects radiologiques peuvent être observés. Les images miliaires nécessitent, pour être vues, un cliché de bonne qualité [99].

Chez les sujets fortement immunodéprimés, le cliché peut être quasiment normal, malgré une tuberculose pulmonaire [99].

Les formes ganglionnaires médiastinales et pleurales témoignent fréquemment d'une contamination semi-récente ou récente [99].

Chez les personnes âgées, les tuberculoses lobaires inférieures sont plus fréquentes, Les formes pneumoniques de tuberculose sont des formes graves [99].

Dans les formes atypiques, c'est la non-régression des signes qui avaient initialement fait évoquer une infection respiratoire banale qui attirera l'attention. La récupération de clichés anciens et l'analyse évolutive des lésions est un élément important du diagnostic de ces formes.

La Figure 26 présente une radiographie standard d'une cavité tuberculeuse du lobe supérieur droit. Coupe TDM en fenêtre pulmonaire [99].

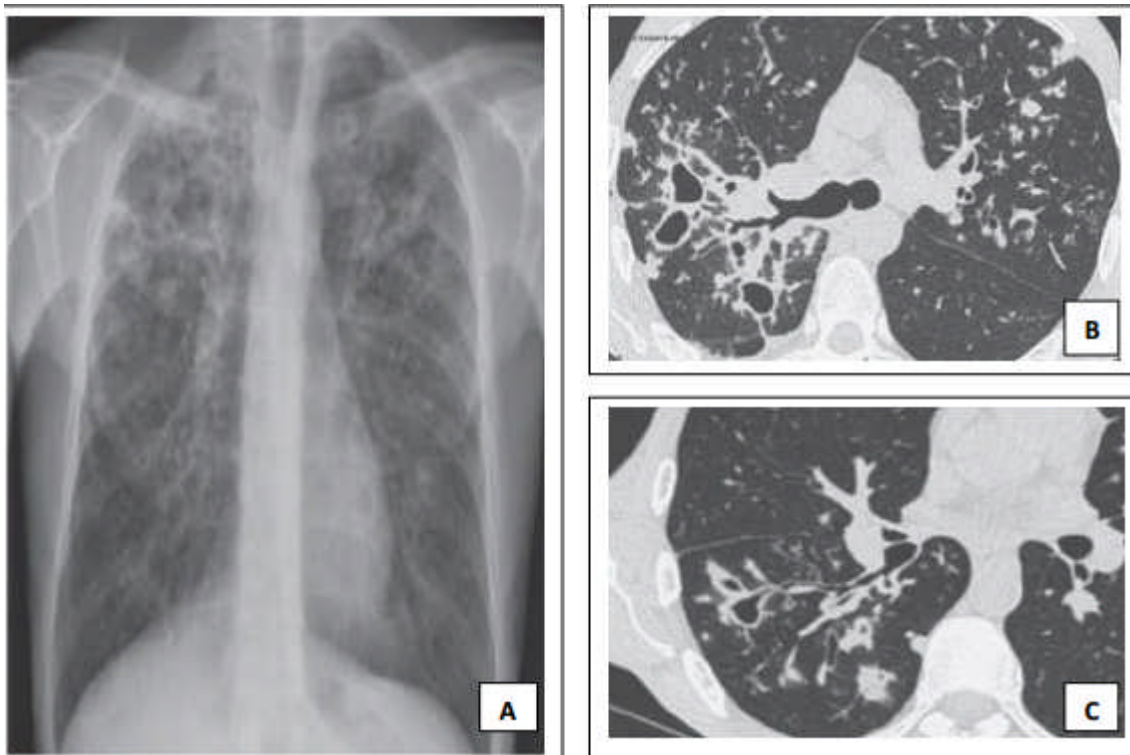


Figure 26: Radiographie thoracique (A) et coupes TDM en fenêtre pulmonaire (B–C) montrant en TDM une atteinte bronchique caractéristique de la maladie avec irrégularités des lumières bronchiques, aspect de coiffe péribronchovasculaire et fistule bronchocavitaire. Les cavités ont dans ce cas une paroi fine et les micronodules une distribution centrolobulaire typique avec respect des régions immédiatement sous-pleurales (aspect d'« arbres en bourgeons ») et un regroupement en amas (ou cluster) dans le segment dorsal du lobe supérieur gauche. Une reconstruction en projection d'intensité minimum permet de mieux mettre en évidence la fistule bronchocavitaire (C)[15].

3.3.2.1.2. Tomodensitométrie thoracique (scanner)

Le scanner thoracique est réservé aux quelques formes complexes dont l'image ne peut être correctement interprétée sur les clichés standards. Si le scanner est, en règle générale, inutile dans une tuberculose pulmonaire dont on a la preuve bactériologique, il peut être cependant utile, notamment pour les tuberculoses ganglionnaires, les atteintes pleurales complexes, les cas pour lesquels un diagnostic associé est discuté et pour les tuberculoses de l'enfant. On veillera à ne pas prendre, lors de cet examen, de risque de contamination des autres patients. Cet examen sera repoussé autant que faire se peut à une période où le malade n'est plus contagieux [99].

3.3.2.1.3. Le scanner extra-thoracique

L'imagerie extra-thoracique est, le plus souvent indispensable au diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires [99].

3.3.2.2. Biologie

On recherche sur la NFS (numération formule sanguine) l'absence de signes évocateurs d'une atteinte médullaire, l'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas le diagnostic [99].

On recherche de façon systématique une hyponatrémie qui, non expliquée par ailleurs, fait suspecter une méningite tuberculeuse [99].

Une leucocyturie aseptique à l'ECBU doit faire pratiquer une recherche de BK dans les urines (cette recherche est inutile en l'absence de leucocyturie ou d'immunodépression grave) [99].

La normalité des transaminases et l'absence de cholestase témoignent de l'absence probable d'atteinte hépatique. Il est recommandé de pratiquer des sérologies de l'hépatite B et C en cas d'anomalie des transaminases [99].

La sérologie VIH est justifiée, compte tenu de la fréquence de la coexistence des 2 infections VIH et tuberculose, et sera proposée systématiquement [99].

3.3.2.3. Histologie

La découverte d'un granulome épithélioïde et giganto-folliculaire oriente vers le diagnostic de la tuberculose. Un contexte évocateur, la présence de nécrose caséuse, l'existence de BAAR à la coloration de Ziehl renforcent encore cette suspicion, mais la bactériologie est nécessaire pour confirmer le diagnostic et éliminer, en particulier, une mycobactérie non tuberculeuse [99].

3.3.3. Confirmation du diagnostic : Bactériologie

Les arguments cliniques, radiologiques et histologiques (anatomopathologiques) ne sont pas spécifiques de la tuberculose et ne peuvent donc permettre qu'un diagnostic présomptif. C'est la mise en évidence de bacilles de la tuberculose dans les produits pathologiques qui constitue le diagnostic définitif. De plus, le suivi bactériologique d'un patient tuberculeux mis sous antituberculeux est indispensable pour confirmer la stérilisation des lésions [99].

3.3.3.1. Choix des prélèvements

3.3.3.1.1. Formes pulmonaires

Dans les formes pulmonaires, on privilégie les produits de l'expectoration spontanée [99].

En effet, quand la toux est productive, l'expectoration est préférable au tubage gastrique. Les prélèvements d'aspect salivaire ne conviennent pas. Les prélèvements doivent être faits dans de bonnes conditions d'hygiène (récipient large, à fermeture hermétique), afin d'assurer la sécurité du personnel (port de masques de protection respiratoire) [99].

Comme les émissions de bacilles de la tuberculose sont intermittentes, les examens bactériologiques doivent être répétés. Le nombre optimal de prélèvements est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs), à réaliser avant la mise en route du traitement antituberculeux [99].

S'il est difficile d'obtenir une expectoration ou si la recherche de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) dans l'expectoration est négative, malgré un contexte clinique évocateur, deux autres méthodes de prélèvement sont proposées le prélèvement du contenu gastrique par « tubage », réalisé le matin au réveil, à jeun, avant le lever du patient, ce qui nécessite une hospitalisation ; elle peut durer trois jours si les premiers prélèvements sont négatifs. Il est plus volontiers effectué en milieu pédiatrique et gériatrique ; L'aspiration des sécrétions bronchiques au cours d'une fibroscopie bronchique et, éventuellement, la biopsie d'une lésion endo-bronchique [99].

En l'absence de sécrétions, on procède à un lavage broncho-alvéolaire avec un faible volume (20 ml) d'eau distillée de préférence. Le recours à la fibroscopie bronchique n'est justifié qu'après 3 prélèvements par tubage négatifs. Chez l'enfant, il permet de repérer une adénopathie fistulisée ou une volumineuse adénopathie latéro-trachéale droite pouvant faire courir un risque vital [99].

Il est contre-indiqué en cas d'images évocatrices de tuberculose à la radiographie pulmonaire en raison des risques de contagion pour l'opérateur et les difficultés pour décontaminer le fibroscope [99].

3.3.3.1.2. Formes extra-pulmonaires

En cas de suspicion de tuberculose rénale, les urines sont prélevées 3 jours de suite, si possible après restriction hydrique [99].

Pour le diagnostic de méningite tuberculeuse, le liquide céphalorachidien (LCR) est prélevé par ponction lombaire. Afin d'optimiser la découverte de bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique et en culture, il est souhaitable de prélever au moins 2 ml de LCR et de signaler au laboratoire la suspicion de tuberculose [99].

En cas d'adénopathies, l'exérèse est préférable à la ponction-aspiration [99].

Dans les formes disséminées, fréquentes chez les immunodéprimés, notamment les patients séropositifs pour le VIH, *M. tuberculosis* peut être cherché par hémoculture. Le prélèvement est

réalisé sur tube spécial pour centrifugation-lyse, soit sur flacon spécial contenant un milieu de culture lytique radioactif ou froid. Le prélèvement de sang sur tube conventionnel n'est pas recommandé [99].

En cas de biopsie (plèvre, péritoine, bronche, os, péricarde, foie, ganglion lymphatique, etc.), il convient de fractionner le prélèvement[99].

Un premier fragment est placé dans un tube sec, destiné à la bactériologie. Si le fragment est très petit et si l'analyse ne peut être effectuée rapidement, on ajoute quelques gouttes d'eau distillée stérile (et non de sérum salé isotonique) pour l'examen bactériologique. La culture positive apportera la preuve formelle du diagnostic de tuberculose ; Un second fragment est destiné à l'examen anatomopathologique. Il peut être placé dans le formol, mais pas dans le liquide de Bouin qui altère l'acido-alcool-résistance. La présence de granulomes épithélio-gigantocellulaires est un argument présomptif dans un contexte clinique évocateur. La nécrose caséuse constitue la lésion spécifique [99].

Il faut éviter la contamination des prélèvements par l'eau de distribution du réseau ou d'autres liquides qui peuvent contenir des mycobactéries de l'environnement. Le rinçage de bouche avant expectoration est déconseillé et l'usage de récipients rincés à l'eau du robinet est proscrit [99].

N'ajouter ni conservateur ni agents fixateurs aux prélèvements. Les prélèvements sont rapidement transportés au laboratoire pour éviter la multiplication d'autres bactéries ou champignons. Les prélèvements sont conservés au froid (+ 4 °C) en attendant leur manipulation [99].

3.3.3.2. Démarche générale

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose repose sur la mise en évidence des bacilles de la tuberculose, à savoir *M. tuberculosis* (le plus fréquent), *M. bovis* ou *M. africanum* (tous les deux beaucoup moins fréquents), ces 3 espèces très proches étant réunies sous le nom de « complexe *tuberculosis* ». Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre comprennent la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) par l'examen microscopique, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture et les tests de sensibilité aux antituberculeux [99].

3.3.3.2.1. L'examen microscopique

Les mycobactéries ne se colorent bien qu'avec des méthodes spécifiques mettant en évidence leur acido-alcoolo-résistance : méthode de Ziehl-Nielsen à chaud ou de Kinyoun à froid ; coloration fluorescente de Degommier à l'auramine[99].

Le Figure 27 présente Examen direct avec coloration de Ziehl Nielsen Mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants [99].

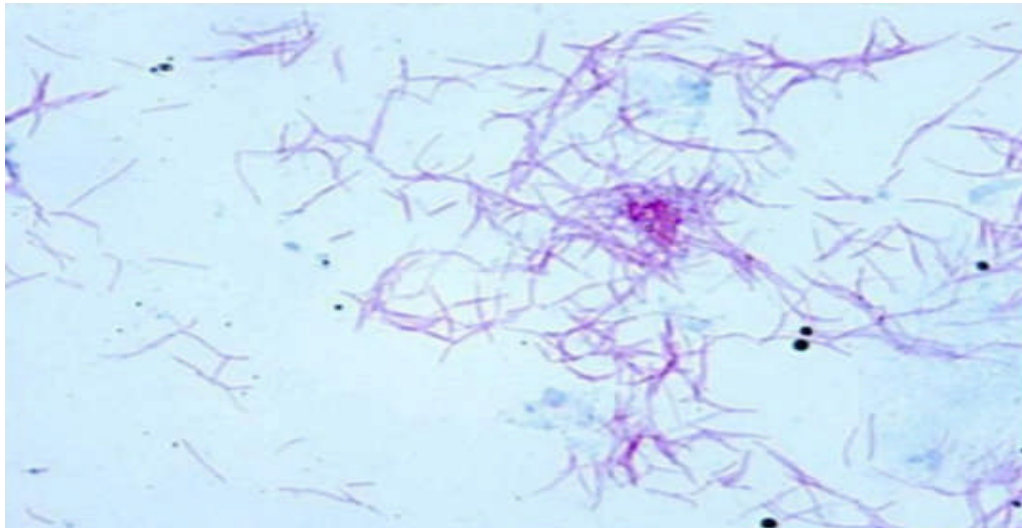


Figure 27 : Examen direct avec coloration de Ziehl Nielsen Mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants [15].

La recherche bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) nécessite un examen minutieux des lames, soit celui de 300 champs, ce qui impose un temps de lecture allant jusqu'à 15 minutes par lame, lorsqu'on utilise la coloration de Ziehl. La microscopie à fluorescence permet de réduire le temps de lecture à 2 ou 3 minutes [99].

L'examen microscopique est peu sensible et son seuil est de 10⁴-10⁵ bacilles par ml [99].

La spécificité est très bonne pour la détection des mycobactéries dans leur ensemble (complexe tuberculosis et mycobactéries atypiques). Les bactéries des genres *Nocardia* et *Rhodococcus* présentent des degrés variables d'acido-alcoolo-résistance, mais posent, en pratique, peu de problèmes d'interférence [99].

La maîtrise technique de la coloration et de l'examen microscopique dépend de l'entraînement des équipes de microbiologie. Une bonne maîtrise requiert des examens réguliers d'au moins 10 à 15 frottis par semaine [99].

Les infections respiratoires à mycobactéries atypiques étant rares en dehors du cas des sujets atteints de SIDA, la détection de BAAR à l'examen microscopique constitue un élément présomptif de tuberculose de toute première importance. C'est pourquoi l'examen

microscopique est une étape essentielle qui doit être effectuée au plus vite, le jour du prélèvement de préférence. Les résultats, exprimés de manière semi-quantitative, doivent être communiqués rapidement [99].

3.3.3.2.2. Mise en culture

Comme la culture des mycobactéries est longue et qu'il n'existe pas de milieu sélectif pour ces bactéries, il est nécessaire de décontaminer les prélèvements non stériles pour en éliminer la flore commensale. Les méthodes de décontamination mettent généralement en jeu de la soude ou un tensioactif pour assurer également la fluidification, ce qui est très utile pour les expectorations. Plusieurs méthodes de décontamination peuvent être utilisées en vue des cultures sur milieu solide à l'oeuf de Löwenstein-Jensen [99].

Les Figures ci-dessous présente le Milieu de culture Löwenstein-Jensen.

	
<p>Figure28 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries [100]</p>	<p>Figure29 : Milieu de culture sélectif pour l'isolement-Löwenstein-Jensen-[101]</p>

Mais seule la méthode associant soude et N-acétyl-cystéine est compatible avec les cultures sur milieu liquide ou sur milieu solide gélosé. Les prélèvements considérés comme stériles tels que le LCR, le sang et les lésions fermées (ponctions ou biopsies) sont directement mis en culture sans décontamination préalable. Les bacilles de la tuberculose, bien que plus résistants que les autres bactéries aux procédures de décontamination, sont en partie détruits et des décontaminations trop prolongées ou effectuées dans de mauvaises conditions. C'est pourquoi: (a) on ne décontamine pas les prélèvements stériles (LCR, pus chirurgicaux...) et (b) la décontamination des prélèvements non stériles doit être contrôlée. Pour cela, les laboratoires

surveillent leur taux de cultures souillées. Un taux inférieur à 3 % suggère des méthodes de décontamination trop drastiques et un taux de 3 à 5 % est considéré comme convenable. À noter que les prélèvements de patients atteints de mucoviscidose exposent à des taux de souillure élevés à cause de l'incidence élevée de colonisation des expectorations par des bacilles à Gram-négatif de type *Pseudomonas*, difficiles à détruire [99].

Les cultures sont habituellement effectuées sur milieux solides, le plus souvent sur milieux à l'oeuf de Löwenstein-Jensen et de Coletsos, ce dernier contenant du pyruvate de sodium pour favoriser la croissance de *M. bovis* et *M. africanum*[99].

On peut y associer un milieu liquide radioactif ou froid, contenant des antibiotiques pour limiter les souillures [99].

Les délais des cultures dépendent de la richesse en bacilles et sont en moyenne, respectivement pour les milieux solides et liquides, de 3 et 1 semaine pour les prélèvements positifs à l'examen microscopique et de 4 et 2 semaines pour les prélèvements négatifs à l'examen microscopique. Il faut souligner que l'utilisation généralisée des milieux liquides contribue à générer des aérosols qui exposent à un risque de contamination croisée entre prélèvements [99].

3.3.3.2.3. Identification des souches de *M. tuberculosis*

3.3.3.2.3.1. Culture

Les souches de *M. tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et des tests biochimiques (accumulation de niacine, catalase thermolabile, présence de nitrate réductase) [99].

Des sondes nucléiques permettent maintenant l'identification des bacilles de la tuberculose en quelques heures. Bien adaptées à l'identification de mycobactéries obtenues en culture, quel que soit le milieu de culture utilisé, ces méthodes ne sont pas adaptées à la détection directe de bacilles dans les prélèvements. L'identification précise des espèces *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* est une importante information épidémiologique. C'est pourquoi, après identification du complexe *tuberculosis* par sonde nucléique, il est recommandé de préciser l'espèce au sein du complexe par des tests biochimiques, au moins par le test à la niacine et/ou des tests moléculaires de développement récent, ciblant les régions de différence des bacilles de la tuberculose. Les souches de bacilles de la tuberculose ne présentant pas les caractéristiques typiques (morphologiques, biochimiques ou moléculaires) de *M.*

tuberculosis devraient être adressées à un Centre National de Référence pour confirmer l'identification [99].

Les souches de *M. tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et des tests biochimiques (accumulation de niacine, catalase thermolabile, présence de nitrate réductase) [99].

Des sondes nucléiques permettent maintenant l'identification des bacilles de la tuberculose en quelques heures. Bien adaptées à l'identification de mycobactéries obtenues en culture, quel que soit le milieu de culture utilisé, ces méthodes ne sont pas adaptées à la détection directe de bacilles dans les prélèvements. L'identification précise des espèces *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* est une importante information épidémiologique. C'est pourquoi, après identification du complexe *tuberculosis* par sonde nucléaire, il est recommandé de préciser l'espèce au sein du complexe par des tests biochimiques, au moins par le test à la niacine et/ou des tests moléculaires de développement récent, ciblant les régions de différence des bacilles de la tuberculose. Les souches de bacilles de la tuberculose ne présentant pas les caractéristiques typiques (morphologiques, biochimiques ou moléculaires) de *M. tuberculosis* devraient être adressées à un Centre National de Référence pour confirmer l'identification [99].

Le Figure ci-dessous présente une Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries

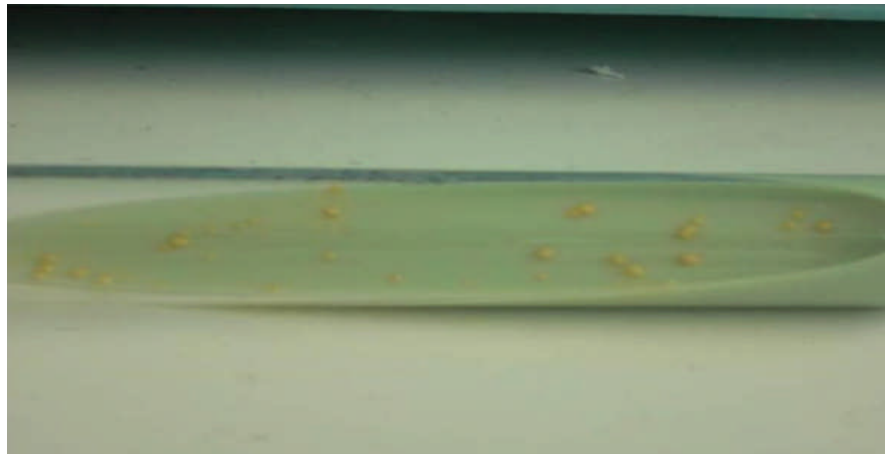


Figure 30 : Culture sur milieu de Löwenstein Jensen : colonies de mycobactéries [15].

3.3.3.2.4. Méthodes d'amplification génique

Les méthodes d'amplification génique consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique du complexe *tuberculosis*. Le processus est très puissant (le seuil de sensibilité théorique est d'une molécule d'ADN) et rapide, car il s'affranchit du temps de génération des bacilles en ne mettant en œuvre que des réactions enzymatiques. Ces méthodes ont donc la potentialité d'identifier spécifiquement les bacilles de la tuberculose en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques sans culture bactérienne préalable. Différents procédés d'amplification peuvent être utilisés [99].

Les méthodes les plus répandues, commercialisées sous la forme de trousse de réactifs, utilisent la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR au sens strict, et l'amplification isothermique d'ARN via un intermédiaire ADN [99].

Ces méthodes n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour la recherche de bacilles de la tuberculose dans des prélèvements cliniques tout venants. La sensibilité, comparativement à la culture, diffère fortement selon que les prélèvements sont positifs ou négatifs à l'examen microscopique : près de 100 % pour les prélèvements à examen microscopique positif (riches en bacilles), mais seulement 60-75 % pour les prélèvements à examen négatif (pauvres en bacilles) [99].

Les méthodes d'amplification géniques appliquées aux prélèvements ont donc globalement une sensibilité un peu inférieure à celle de la culture, soit de l'ordre de 100 bacilles par ml. Le délai d'obtention des résultats par ces méthodes est attractif. En revanche, ces méthodes

requièrent du personnel très qualifié et un travail qui s'ajoute à celui nécessaire pour les cultures qui ne peuvent pas être abandonnées [99].

Les méthodes d'amplification génique sont pertinentes pour identifier rapidement les bacilles de la tuberculose dans les prélèvements à examen microscopique positif et exclure d'autres espèces Mycobactériennes, ce qui est utile pour les patients à sérologie VIH positive, en particulier au stade SIDA où les mycobactérioses peuvent survenir [99].

En revanche, ces méthodes ne sont pas pertinentes en l'état actuel pour le diagnostic positif de tuberculose en cas d'examen microscopique négatif en raison d'une trop faible valeur prédictive positive (VPP), liée à la faible prévalence de la maladie. En raison du manque de sensibilité par rapport à la culture, elles ne peuvent pas non plus être utilisées pour exclure le diagnostic de tuberculose en cas de forme dont la gravité interdit de prendre un risque d'erreur par défaut (méningite). Bien que les résultats négatifs n'excluent pas le diagnostic de tuberculose, la rapidité du test en cas de résultat positif peut s'avérer précieuse pour le clinicien [99].

En clair, les résultats des seuls tests d'amplification génique ne peuvent être utilisés comme outil de décision thérapeutique. Une bonne coordination entre clinicien et bactériologiste est nécessaire pour définir la meilleure stratégie alliant efficacité et rapidité [99].

Paradoxalement, les méthodes d'amplification génique ont été incluses dans la nomenclature des actes de biologie médicale dans des indications limitées aux cas de suspicion d'infection viscérale, et seulement en cas d'examen microscopique négatif (n° 4102 de la nomenclature des actes de biologie médicale). Pourtant, les trousse diagnostiques ne sont validées et recommandées par les fabricants que pour des prélèvements broncho-pulmonaires. Quelques études indiquent que ces méthodes sont techniquement applicables à d'autres types de prélèvements, en particulier les ponctions ganglionnaires. Enfin, il faut préciser que l'hémoglobine est un inhibiteur puissant de la réaction d'amplification, ce qui proscrit l'application de la technique à tout prélèvement contenant du sang [99].

3.3.3.2.5. Tests de sensibilité aux antituberculeux

Toute souche de *M. tuberculosis* contient naturellement une proportion de bacilles résistants à chacun des antibiotiques antituberculeux. Lorsque la proportion de bacilles résistants à un antibiotique au sein de la souche est trop élevée, on considère que la souche est résistante à cet antibiotique. Il est recommandé de tester au moins les antituberculeux clés du traitement standard (isoniazide, rifampicine) pour tous les nouveaux cas et en cas d'échec de traitement et de rechute. Les antituberculeux de seconde ligne (cf. liste dans le chapitre traitement) sont

testés en cas de résistance à l'isoniazide et à la rifampicine ou d'emblée dans les cas de suspicion d'une telle résistance (rechutes multiples, patients en provenance d'un pays à forte incidence de résistance...)[99].

La méthode de référence est la méthode des proportions sur milieu solide de Löwenstein-Jensen, qui permet de déterminer la proportion de mutants résistants à des concentrations critiques d'antibiotiques. Une souche est considérée comme résistante si la proportion de mutants résistants est supérieure à la proportion critique qui est de 1 % ou 10 % selon les antibiotiques. Les délais d'obtention des résultats sont habituellement de 3 à 4 semaines par la méthode de référence. Cette méthode peut être appliquée directement aux prélèvements lorsque ceux-ci sont suffisamment riches en bacilles (en pratique, > 1 BAAR/champ au grossissement x 250). Les résultats sont alors obtenus en même temps que la culture, ce qui est très utile en cas de forte suspicion de résistance [99].

Il existe une variante de cette méthode adaptée au milieu de Middlebrook liquide radioactif, manuelle ou automatisée. La souche est alors considérée comme résistante si la croissance en présence d'antibiotique est supérieure à celle d'une culture témoin, préparée selon les indications des fabricants. Les délais d'obtention des résultats sont de 1 à 2 semaines en milieu liquide radioactif. Les méthodes en milieux liquides froids sont en cours d'évaluation, mais les premières données disponibles sont encourageantes [99].

Comme la réalisation des antibiogrammes implique la préparation de suspensions très riches en bacilles, il est recommandé de les effectuer à part des prélèvements cliniques de la journée pour éviter la survenue de contaminations croisées de laboratoire [99].

Les méthodes de biologie moléculaire visant à détecter des mutations conférant la résistance à certains antibiotiques sont rapides, mais ont des limites. En effet, sauf dans le cas de la rifampicine, une proportion notable des souches résistantes n'ont pas de mutations dans les gènes identifiés à ce jour pour être impliqués dans la résistance. De plus, dans le cas de certains antibiotiques (isoniazide en particulier), les mutations sont dispersées sur plusieurs gènes, dont certains sur la quasi-totalité de leur séquence, ce qui complique beaucoup la conception et la réalisation des tests. En pratique, les tests moléculaires sont intéressants pour la détection de la résistance à la rifampicine car les mutations du gène *rpoB* sont trouvées dans 95 % des souches résistantes, et ce au prix de l'examen d'une petite portion de ce gène. Ceci est d'autant plus intéressant que la résistance à la rifampicine est quasi prédictive d'une multirésistance (résistance à la rifampicine et à l'isoniazide). Un kit commercialisé permet, après amplification de la position du gène, de repérer les mutations à l'aide de bandelettes portant des sondes

correspondant aux séquences sauvages et mutées. La détection de mutations de *rpoB* est rapide (quelques heures) et réalisable directement sur des échantillons cliniques positifs à l'examen microscopique [98].

3.3.3.2.6. Typage moléculaire

Les techniques de typage moléculaire de *M. tuberculosis* sont désormais utilisées comme outil complémentaire des études épidémiologiques classiques. Le succès des études combinant techniques de biologie moléculaire et enquêtes épidémiologiques repose sur la collaboration étroite entre autorités sanitaires, épidémiologistes, bactériologistes et cliniciens. Le typage moléculaire est particulièrement utile pour aider : (a) à identifier des chaînes de transmission dans la communauté ou à l'hôpital, (b) identifier les facteurs de risque associés à la transmission récente de tuberculose, (c) aider à différencier réinfections et rechute, et (d) clarifier les suspicions de contamination de laboratoires ou de fibroscopes qui entraînent des cultures faussement positives. Les études de typage moléculaire de *M. tuberculosis* contribuent également à déterminer l'évolution des bacilles et la structure des populations de bacilles selon les zones géographiques et à identifier des familles émergentes de bacilles.

Plusieurs techniques de typage moléculaire permettant de comparer les souches de *M. tuberculosis* sont aujourd'hui disponibles. Ces techniques diffèrent par leur pouvoir de discrimination, leur rapidité et simplicité d'exécution. La technique RFLP est considérée à ce jour comme la technique de référence. Une base de données internationale, à laquelle la France participe, rassemble les données épidémiologiques et les profils génomiques pour la surveillance de la tuberculose multirésistante [99].

Chapitre 4 : Traitement Et Prophylaxie

4.1. Prévention

La prévention de la tuberculose passe en premier lieu par un diagnostic précoce, un traitement adapté et l'application des mesures d'hygiène visant à réduire le risque de transmission [100].

Il faut exiger l'isolement des tuberculeux contagieux des autres malades non tuberculeux, pendant la phase initiale du traitement. Le risque de tuberculose nosocomiale est réel chez sujet le VIH positif [101].

Le traitement préventif de la tuberculose, qui est identique à celui de l'infection tuberculeuse latente, est recommandé chez les sujets infectés par le VIH, ayant une IDR à la tuberculine positive et qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive. Le médicament de référence est l'INH en dose quotidienne auto-administrée à raison de 5 mg/kg/j pendant au moins 6 mois. Une monothérapie par RMP et l'association INH-RMP pendant 3 mois sont aussi efficaces et moins hépatotoxiques. Le traitement préventif réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 40 % par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement [101].

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. La durée de surveillance des sujets adultes contacts doit être prolongée, le risque de progression vers la maladie étant en moyenne de 10 % tout au long de leur vie, mais le risque est le plus élevé au cours des deux premières années suivant l'infection. Pour les enfants, l'OMS et l'UICMR ont recommandé, dès 2003, que tous les enfants contacts des PED ayant moins de 5 ans apparemment sains reçoivent une chimioprophylaxie par INH à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois [101].

Il y a peu de progrès en ce qui concerne les vaccins. Il faut donc continuer la vaccination par le BCG chez les enfants dès la naissance dans toutes les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse qui sont selon les estimations de l'OMS : le continent africain dans son ensemble ; Le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient ; les pays d'Amérique Centrale et du Sud ; les pays de l'Europe Centrale et de l'Est. Le vaccin BCG a un effet protecteur attesté contre les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants, méningite tuberculeuse et miliaire en particulier [73].

L'OMS recommande une vaccination unique par voie intradermique le plutôt possible après la naissance sans contrôle tuberculinique ou revaccination, y compris chez les nourrissons infectés par le VIH qui sont asymptomatiques. Par contre, la vaccination est contre-indiquée chez les nourrissons symptomatiques, vu le risque de bécégite généralisée. Les différentes souches de BCG sont sensibles à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol, à la streptomycine, mais toutes résistantes au pyrazinamide. La durée de la protection est de 10 à 20 ans [102].

La Figure ci-dessous montre l'Appareil pour le vaccin BCG utilisé au Japon



Figure31: Appareil pour le vaccin BCG utilisé au Japon [103].

L'importance de l'endémie tuberculeuse et la prévalence élevée de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est ont expliqué la flambée de tuberculose dans ces deux continents. La tuberculose est encore pour longtemps «une maladie de notre temps» [102].

4.2. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

4.2.1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Le traitement de la tuberculose, fondé sur une chimiothérapie spécifique, a un double objectif, individuel et collectif [101] :

- au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose.
- au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection ; il prévient l'émergence ou l'amplification de la résistance du bacille aux antibiotiques.

A ce titre, la chimiothérapie spécifique représente la meilleure des mesures de prévention de la tuberculose.

4.2.2. LA CHIMIOThERAPIE DE LA TUBERCULOSE

4.2.2.1. Médicaments essentiels et médicaments de réserve

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes[101] :

- Les médicaments essentiels
- Les médicaments de réserve.

4.2.2.1.1. Les médicaments essentiels

Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq[101] :

- L'isoniazide (H)
- La rifampicine (R)
- La streptomycine (S)
- Le pyrazinamide (Z)
- L'éthambutol (E)

Les quatre premiers possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales : ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'ils sont associés [101].

- L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des médicaments majeurs, hautement bactéricides et stérilisants [101].
- La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement [101].
- Le pyrazinamide est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante [101].
- L'éthambutol est un bactériostatique dont le rôle est de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine [101].

Le Tableau 5 présente les médicaments antituberculeux essentiels posologie quotidienne,

Tableau 5 : Médicaments antituberculeux essentiels posologie quotidienne, formes et dosages, voie d'administration [101].

Médicaments Essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Forme et dosage	Voie d'administration
Isoniazide	H	5 (4-6)	Cp 100 mg, 300 mg	Orale
Rifampicine	R	10 (8-12)	Cp gélule, 150 mg, 300 mg	Orale
Pyrazinamide	Z	25 (20-30)	Cp 400 mg	Orale
Ethambutol	E	15 (15-20)	Cp 400 mg	Orale

Aucun de ces médicaments, pris isolément, ne peut détruire tous les bacilles de la tuberculose active : c'est pourquoi ils sont toujours prescrits en association [102].

Pour faciliter l'administration orale des médicaments et éviter l'utilisation accidentelle d'une monothérapie ou d'une posologie incorrecte, on utilise actuellement des associations en proportions fixes de médicaments antituberculeux essentiels (Tableau 6). Ces associations ont un dosage différent chez l'adulte et chez l'enfant (de moins de 30 kg) [100].

Le Tableau 6 présente Les associations de médicaments antituberculeux essentiels

Tableau 6: Les associations de médicaments antituberculeux essentiels (à prise orale quotidienne) pour l'adulte et pour l'enfant [101].

Association de médicaments (Abréviation)	Dosage par comprimé	
	Adulte	Enfant
Isoniazide + Rifampicine (HR)	75mg + 150mg	30mg + 60mg
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide (HRZ)	75mg + 150mg + 400mg	30mg + 60mg + 150mg
Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol (HRE)	75mg + 150mg + 275mg	----
Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol (HRZE)	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	----

4.2.2.1.2. Médicaments de réserve

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de quatre, qui figurent dans le tableau 7. Ils sont réservés au traitement des cas chroniques définis comme échecs ou rechutes d'un traitement de deuxième ligne, qui sont souvent des cas de tuberculose à bacilles multi-résistants (à l'isoniazide et la rifampicine au moins), ou présumés tels sans preuve bactériologique. Ces médicaments de réserve ne sont prescrits et délivrés que sous le contrôle de pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires [73].

Ils sont commandés exclusivement par les médecins des services de pneumo-phtisiologie des CHU et ne peuvent donc pas être commandés par les médecins des EPH et des EPSP [101].

Le Tableau 7 présente Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie

Tableau 7 : Médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie [101].

Médicaments de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosages	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	Orale
Ofloxacin	O	10 (8-12)	Cp 200mg	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	Orale

4.2.2.2. Place des traitements adjuvants

Dans certaines localisations, on peut être amené à associer un traitement adjuvant, médical ou chirurgical [101].

4.2.2.2.1. Traitement médical

Il s'agit le plus souvent d'une **corticothérapie** administrée par voie orale à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone, que l'on associe à la chimiothérapie pendant 3 à 6 semaines, dans les localisations extra-pulmonaires, pauci-bacillaires mais très inflammatoires (méningites, pleurésies, ascites, péricardites, primo-infection avec opacité segmentaire ou lobaire, adénopathie périphérique volumineuse pseudolymphomateuse, d'étiologie tuberculeuse prouvée). Il peut s'agir aussi de **ponction** d'une adénite ou d'un abcès froid sous-cutané suivi d'injections de streptomycine in situ [101].

Il peut s'agir enfin de **ponctions** pleurales **évacuatrices** répétées associées à une kinésithérapie respiratoire précoce ou des ponctions évacuatrices d'ascite tuberculeuse [101].

4.2.2.2.2. Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical complémentaire peut être associé à la chimiothérapie

Dans certaines localisations extra-respiratoires (abcès froid, adénopathies, persistantes après traitement complet, tuberculoses ostéo-articulaires ou urogénitales) pour des raisons fonctionnelles ou esthétiques. De façon exceptionnelle, on peut être amené à poser l'indication d'une exérèse dans un cas de tuberculose pulmonaire localisée, à bacilles résistants [101].

CHAPITRE V : PARTIE EXPERIMENTALE

5.1. Introduction

La tuberculose est une urgence mondiale selon l'O.M.S. ; en effet c'est la première cause de Mortalité par maladie bactérienne dans le monde, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Actuellement 2 milliards de personnes, soit un tiers de la population mondiale est contaminé Par le bacille de la tuberculose. Les pays les plus touchés sont ceux de l'Asie et de l'Afrique.

Dans ces dits pays, l'augmentation de l'incidence de la maladie est due à plusieurs facteurs, Entre autre : la précarité, les nombreux conflits entraînant des déplacements et L'expatriation en masse des populations venant des pays à forte endémie, l'émergence et la diffusion de souches multirésistantes au traitement antituberculeux de première intention[104] .

En Algérie, la tuberculose reste un problème de santé publique par sa gravité et sa fréquence[104]. En 2018, de plus de 23.000 cas de tuberculose dans ses deux formes, contagieuse (7032 cas) et en extra-pulmonaire avec 16 025 cas, une situation qui démontre, précise le spécialiste, "une prolifération de la forme non-contagieuse et le recul de la forme contagieuse qui est la plus dangereuse [105] .

La consommation du lait cru et de ses dérivés constitue le facteur déclencheur de cette maladie, fortement répandue dans les régions des Hauts plateaux à vocation pastorale [106].

le taux de tuberculose pulmonaire chez l'enfant est de 5,8 %, un taux en deçà du taux enregistré par l'OMS soit 10% du nombre global des cas d'atteinte à travers le monde, a qualifié cette situation "d'extrêmement préoccupante" vu la vulnérabilité du système immunitaire de cette catégorie d'une part et la présence du virus dans leur corps pour une durée allant de 10 à 15 ans, après une contamination par une personne adulte d'autre part [105] .

5.2. Objectif

L'objectif de cette étude se résume à effectuer une analyse épidémiologique rétrospective des Cas de tuberculose humaine enregistrés au niveau de la Direction de la Santé et de la Population (DSP) de la Wilaya de Blida ainsi que Biskra, Etablissement Public de Santé de Proximité oueldyaich Bananier Blida, Hôpital Hakim Saadan sur une période de cinq ans (de janvier 2014 à décembre 2018).

5.3. Matériel et méthodes

5.3.1. Récolte des données

Pour la récolte des données concernant les cas de tuberculose humaine enregistrés durant ces cinq dernières années dans les wilayas de Blida et Biskra ; nous nous sommes adressées à la Direction de la Santé et de la Population (DSP) de les Wilayas de Blida ainsi que Biskra,

Etablissement Public de Santé de Proximité oueld yaich Bananier Blida, qui nous ont fourni les données Suivantes:

Le nombre de cas humains atteints de maladies zoonotiques dont la tuberculose.

Les données épidémiologiques des cas humains atteints de tuberculose à savoir : l'âge le sexe ; la forme de déclaration durant les 05 années (les fiches de renseignement est dans l'enregistrement aux niveaux de DSP des 2 wilayas Biskra et Blida).

5.4. Résultats

5.4.1. Répartition des cas de zoonose

L'évolution des principales zoonoses enregistrées par la DSP de la Wilaya de Biskra et Blida à savoir le kyste hydatique, les leishmanioses « viscérale et cutanée », la brucellose et enfin la rage, présente des fluctuations en dents de scie observées durant les cinq années choisies. Ces fluctuations se manifestent dans le cadre de notre étude parfois par une augmentation, et parfois par une diminution et même par une stabilité de cas recensés. Il est nécessaire de mentionner que le taux d'incidence le plus élevé, toutes pathologies confondues, a été enregistré en 2018 avec 2124 cas recensés (Tableau 8) et la Figure 32 à Biskra .et en 2017 avec 51 cas recensés (Tableau 9) et la Figure 33 à Blida.

Tableau 8 : Nombre de cas des zoonoses de la wilaya de Biskra entre 2014 et 2018.

Année	LC	LV	Brus	K.hydatique	Rage	Paludisme	Tbc	Total
2014	1427	4	384	10	1	0	189	2015
2015	1116	2	440	13	2	0	181	1754
2016	1123	4	567	10	0	0	198	1902
2017	1210	1	519	11	1	0	195	1937
2018	1481	2	430	8	0	0	203	2124
Total	6357	13	2320	52	4	0	966	9712

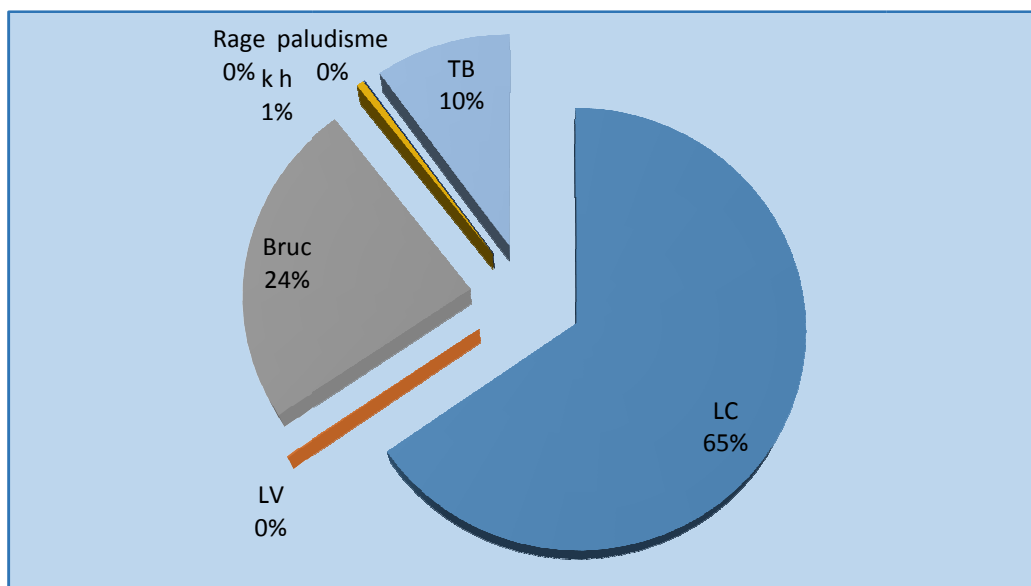


Figure 32 : Répartitions des zoonoses de la wilaya de Biskra de 2014 jusqu'à 2018 (DSP).

Tableau 9 : Nombre de cas des zoonoses de la wilaya de Blida entre 2014 et 2018.

Année	Rage	Brucellose	Leptospirose	Kyste hydatique	Leishmaniose	Total
2014	00	07	30	10	01	48
2015	01	01	04	12	03	21
2016	01	03	05	04	01	14
2017	01	20	23	05	02	51
2018	00	04	11	02	02	19
Total	03	35	73	33	09	153

La wilaya de Blida a enregistré 153 cas dans le Total des Zoonose à s'avoir Leishmaniose 09 cas, la Brucellose 35 cas, et 33 cas pour le Kyste hydatique, la rage 03 cas, et enfin la leptospirose 73 cas.

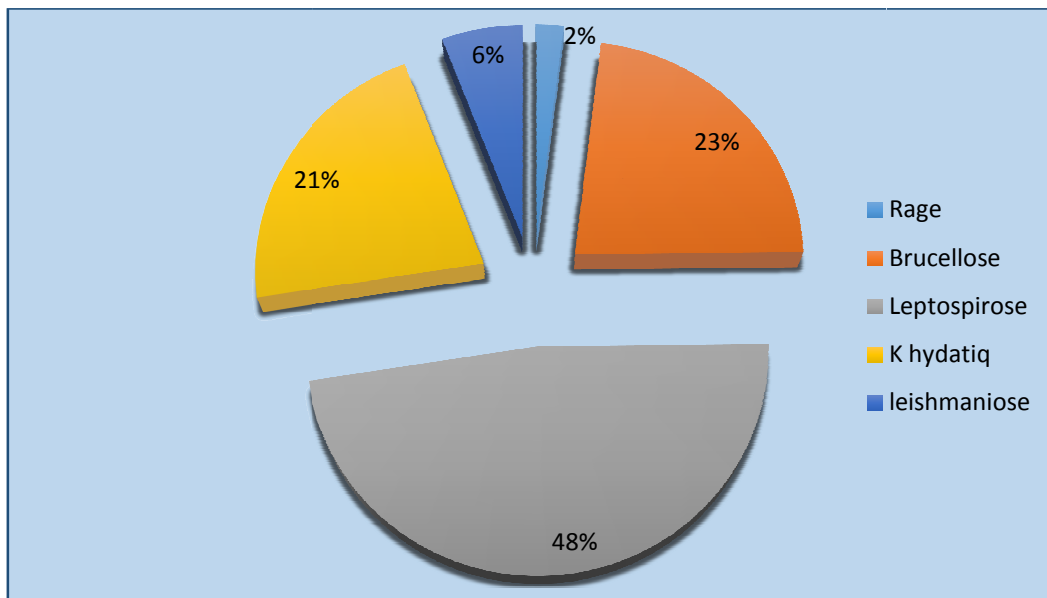


Figure 33 : Répartitions des zoonoses de la wilaya de Blida de 2014 jusqu'à 2018(DSP).

5.4.2. Répartition des cas de la Tuberculose

5.4.2.1. Répartition des cas de la Tuberculose a Blida :

a. Selon le Sexe :

Le tableau 10 représente la répartition des cas de tuberculose humaine au niveau de la wilaya de Blida : "direction publique et santé DSP".

Tableau 10 : représentation des cas de tuberculose a Blida selon le sex entre 2014 et 2018.

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Sexe						
Masculin	498	516	509	453	423	2399
Féminin	805	818	812	820	863	4118
Total	1303	1334	1321	1273	1286	6517

D'après le tableau 10 et la Figure 34 ci-dessous nous remarquons : Le sexe féminin en paie le plus lourd tribut avec **63.18 % (4118 cas)** des atteintes, contre 36.82% (23.99) chez le sexe masculin de 2014 jusqu'à 2018.

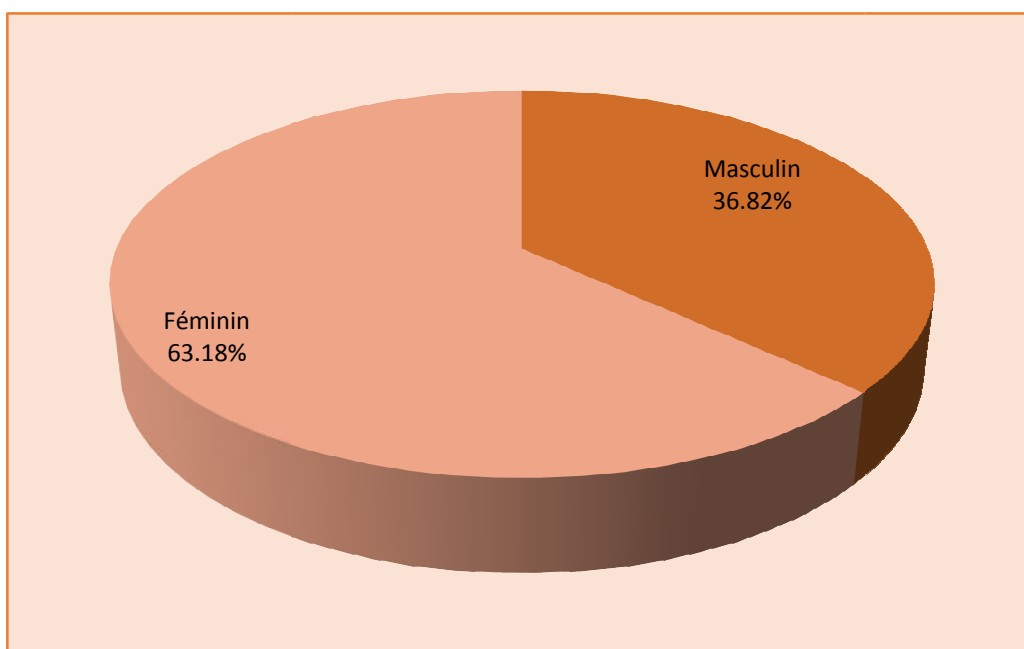


Figure 34 : Répartition de Nouveaux cas de Tuberculose humaine à Blida selon le sexe entre 2014 et 2018.

Le tableau 11 ci-dessous représente la répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte, au niveau de " l'Etablissement public de santé de proximité – Bananier Blida."

Tableau 11: Répartition des cas de Tuberculose Humaine chez l'Adulte

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Sexe						
Masculin	138	142	116	128	133	657
Féminin	236	289	259	265	250	1299
Total	374	431	375	393	383	1956

Nous observons dans le tableau 11 que la majorité des cas sur les **1956** enregistrés ont une prédominance Féminine.

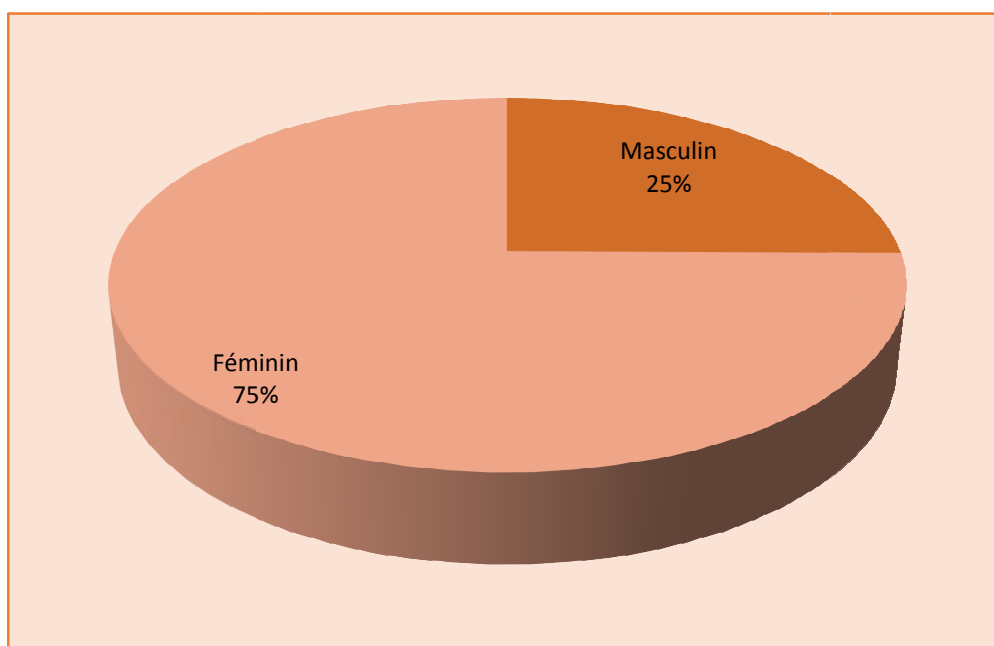


Figure 35 : Des cas de tuberculose humaine chez l'adulte, au niveau de " l'Etablissement public de santé de proximité – Bananier Blida."

Le sexe féminin en paie le plus lourd tribut avec **75 % (1299 cas)** des atteintes, contre **25% (657)** chez le sexe masculin de 2014 jusqu'à 2018.

b. Selon la Forme :

Tableau 12: Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme au niveau de la wilaya de Blida : "direction publique et santé"DSP

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Type						
TP	332	336	268	232	263	1431 (14.31)
TEP	850	998	853	1273	1023	4997 (49.97)
Total	1182	1334	1121	1505	1286	6428 (64.28)

TP : Tuberculose Pulmonaire.

TEP : Tuberculose extra Pulmonaire.

Nous remarquons que La TEP sont en nette augmentation dans la wilaya et représentent **77.74 %** de l'ensemble des cas de tuberculose.

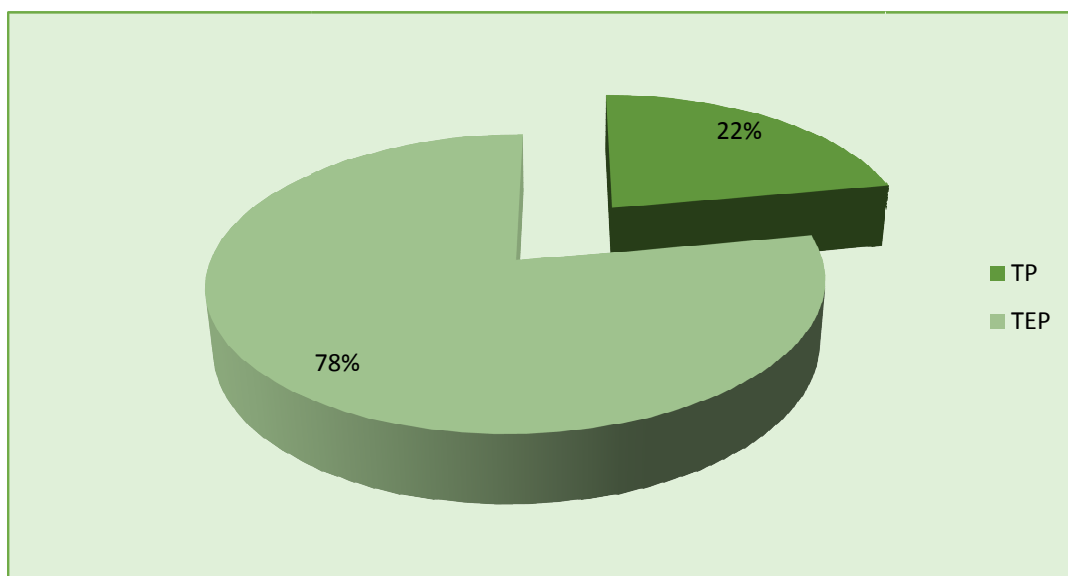


Figure 36 : Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme à Blida entre 2014 et 2018.

Le tableau 13 ci-dessous représente la répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte selon la Forme, au niveau de " l'Etablissement public de santé de proximité – Bananier Blida."

Tableau 13 : Répartition des cas de Tuberculose selon la Forme.

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Forme						
TP	97	69	74	82	86	408
TEP	277	362	301	311	297	1548
Total	374	431	375	393	383	1956

-La TEP est largement plus répandue (1548 cas) que la TP (408 cas) de 2014 jusqu'à 2018.

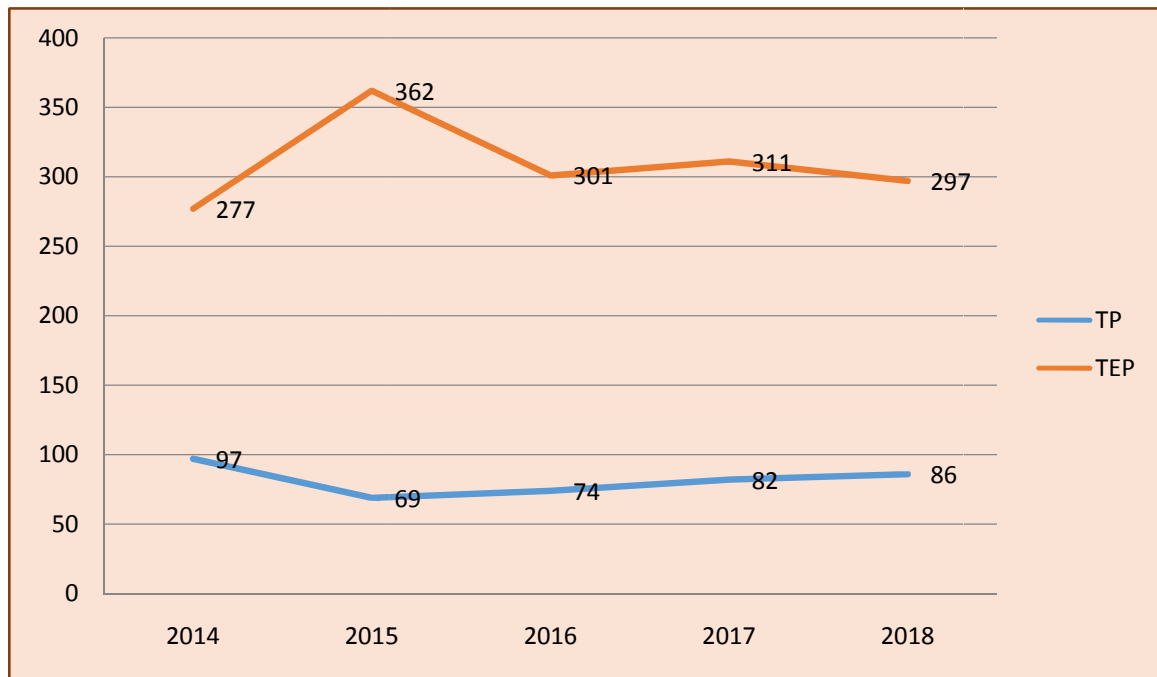


Figure 37: Répartition des cas de tuberculose humaine selon la Forme à Blida entre 2014 et 2018.

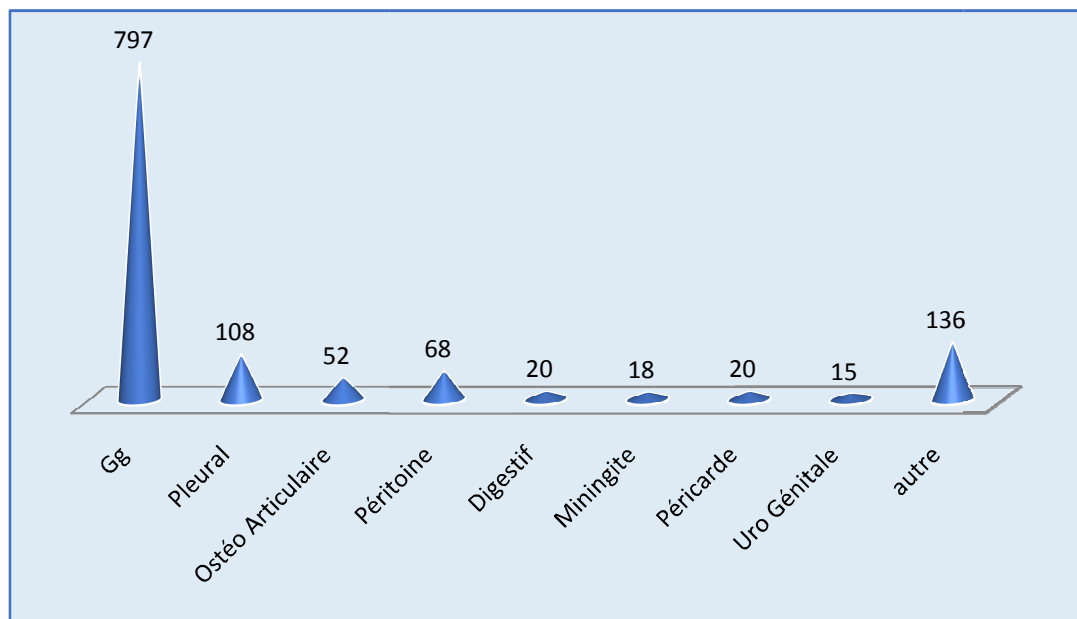


Figure 38 : Répartition des cas de tuberculose extra-pulmonaires.

L'atteinte ganglionnaire est largement prédominante avec 797 cas, suivi de autre forme avec 136 cas puis l'atteinte pleurale avec 108 cas, péritoine 68 cas, ostéo-articulaire avec 52, l'atteinte Péricarde et digestif 20 cas, méningite 18 cas, et enfin l'atteinte uro-génitale avec 15 cas, (Voir figure 36 ci-dessus).

c. Selon les communes

Tableau 14 : Répartition des cas de Tuberculose selon les communes :

Année	2014	2015	2016	2017	2018
Commune					
Oueldyaich	374	433	398	384	379
Bouinan	310	373	319	387	343
Mouzaia	278	283	270	190	292
L'Arbaa	228	245	230	294	272
Total wilaya	1190	1334	1217	1273	1286

Le nombre total de Répartition des cas de TB est 1286 cas .La répartition en fonction des communes montre que Oueld yaich (379 cas) est plus touché ,suivie de Bouinan (343 cas). On a enregistré 292 cas à Mouzaia et 272 cas à l'Arbaa .

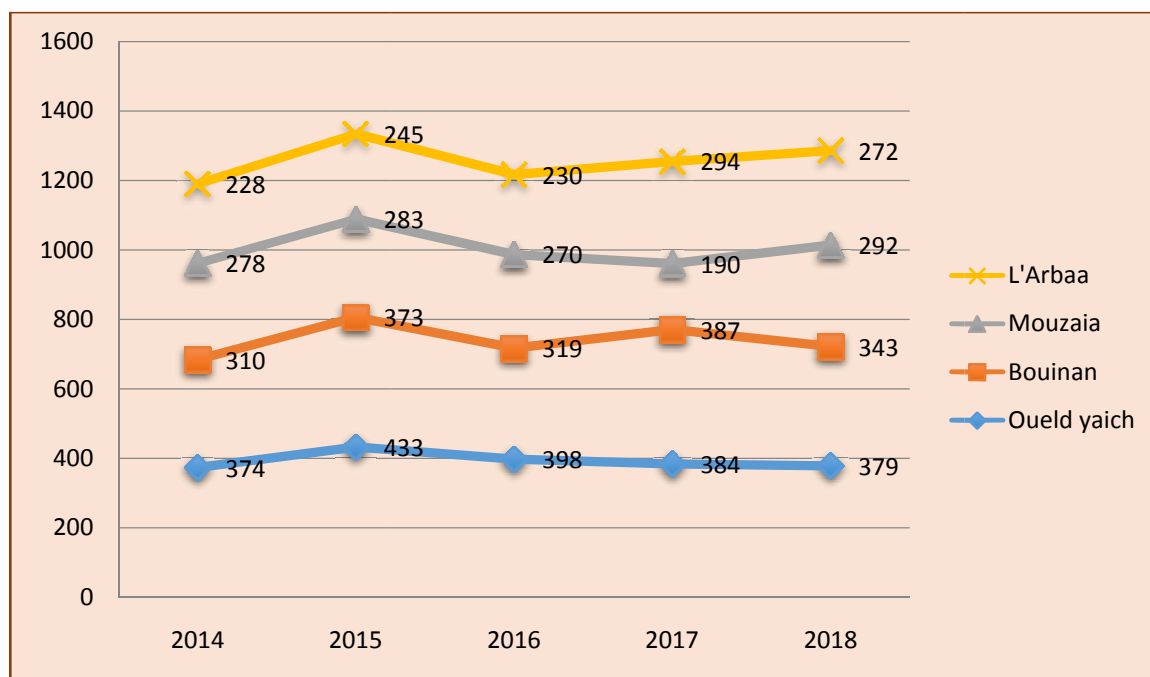


Figure 39 : Nouveaux cas enregistrés selon le sexe et le type de tuberculose en 2018.

➤ Cas de Tuberculose enregistrés au niveau de DSP de Blida pour l'année 2018 :

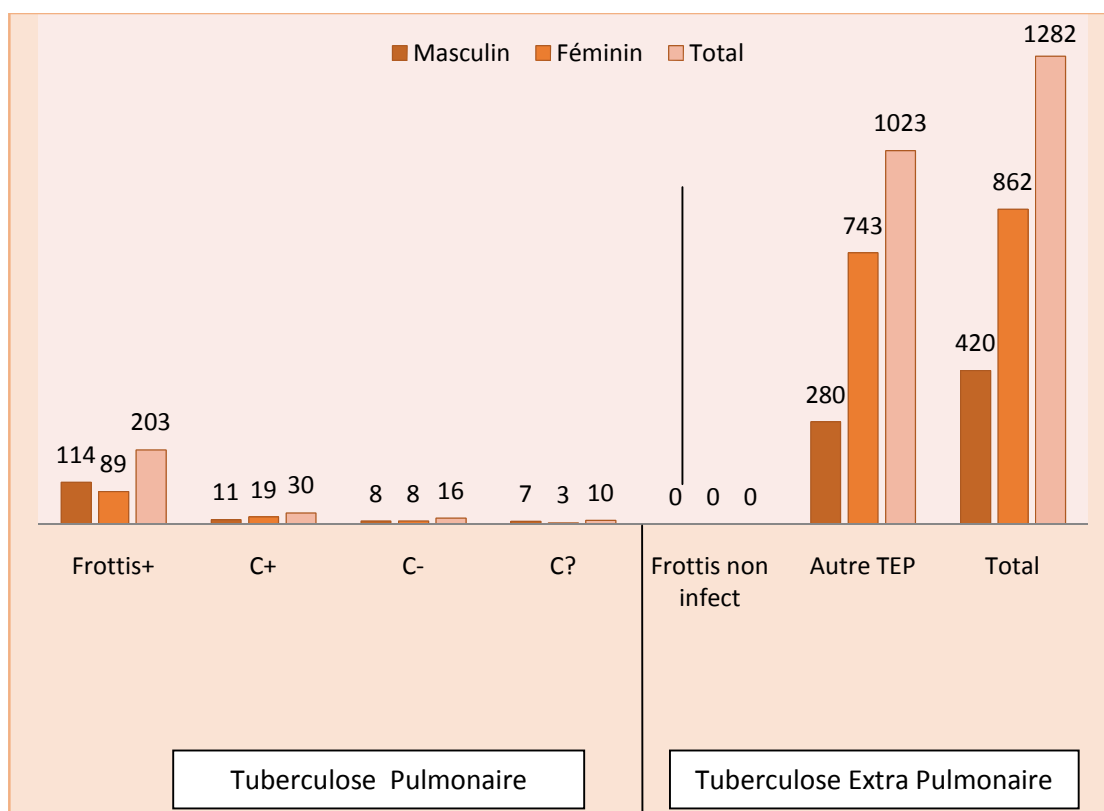


Figure 40 : Nouveaux cas enregistrés selon le sexe et le type de tuberculose en 2018.

Sur un total de 1282 cas diagnostiqués, 862 étaient de sexe féminin et 420 de sexe masculin. Ces résultats révèlent que les personnes atteintes de la tuberculose extra pulmonaire (TEP) sont en nombre de 1023 alors que ceux atteints de la tuberculose pulmonaire (TP) sont en nombre de 80 cas (figure 39).

En Valeur absolue le nombre des TPM+ est passée de 263 cas en 2017 à 203 cas en 2018.

Tableau 15: Cas déjà traité nouvellement enregistrés à Blida (2018) :

	Rechute	Echec	Reprise après interruption	Autre *
Ouledyaich	03	01	00	00
Bouinan	05	00	00	00
Mouzaia	03	00	00	00
L'ARBA	00	00	00	00
Wilaya	11	01	00	00

Les sujets âgés de 25-35 ans semblent les plus affectés avec 53 cas suivie de celle de [15- 24] avec 45 cas et enfin celle de [45-54] avec 30 cas, (figure 40 ci dessous).

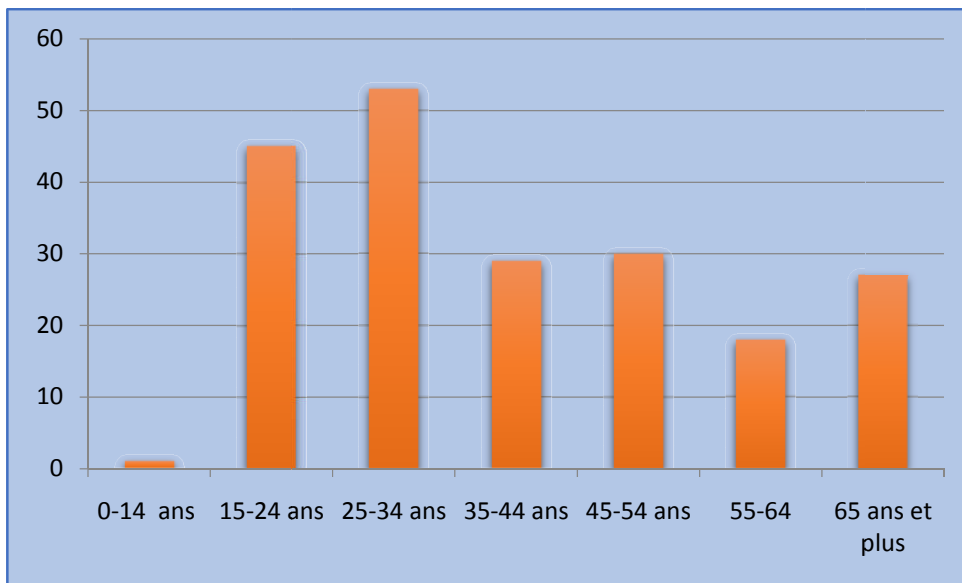


Figure 41 : Répartition des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire a frottis positif par tranche d'âge.

La Tuberculose pulmonaire touche plus l'adulte jeune entre 15-34 ans (48.3%) suivie de la tranche d'âge 35-44 ans (29.1%).

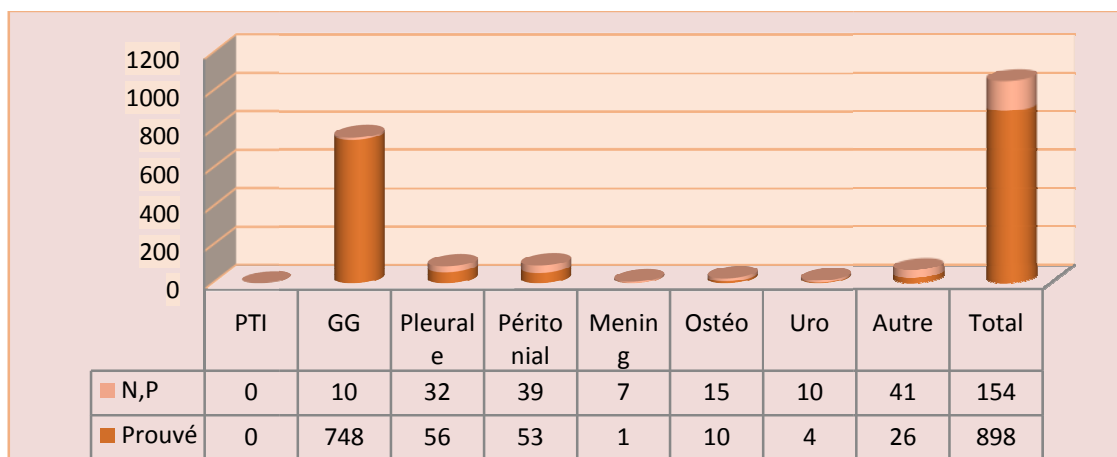


Figure 42 : Répartition des TEP en fonction du siège et de la confirmation.

La localisation ganglionnaire représente 720% de l'ensemble des TEP soit 758 cas de l'ensemble des TEP.

Cette localisation reste preuve cyto histologique dans 13% des cas .

L'EPSP de Ouledyaich a déclaré 27.4% des localisations ganglionnaires de la wilaya prouvés dans 100% des cas.

L'atteinte Pleurale (88 cas) représente 8.3 % des TEP avec 63.6% de confirmation histologique.

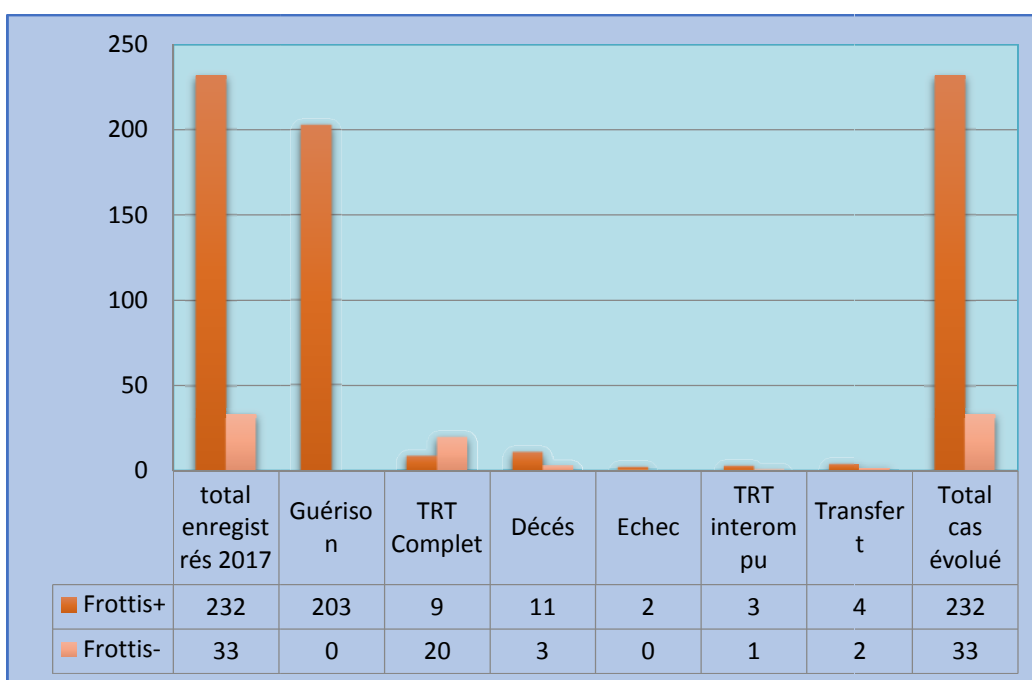


Figure 43 : Répartition du TRT des nouveaux cas de TP enregistrés l'avant année (2017)

Taux de guérison : 87.5% des TPM+ en Retraitement.

Taux de succès : 91.4 %des TPM+ en Retraitement.

Taux de succès : 60.6% des TPM – en Retraitement.

- Résultats du TRT des cas de TP enregistrés l'année précédente 2017 (En Retraitement).

Tableau 16: Résultat de TRT de TP(2017).

	Total enregistrés 2017	Guérison	TRT Complet	Echecs	Décès	TRT interrompu	Transfert	Total cas évacués
Rechutes	17	13	0	1	0	1	2	17
Echecs	2	2	0	0	0	0	0	2
Reprise	3	0	1	0	1	0	1	3

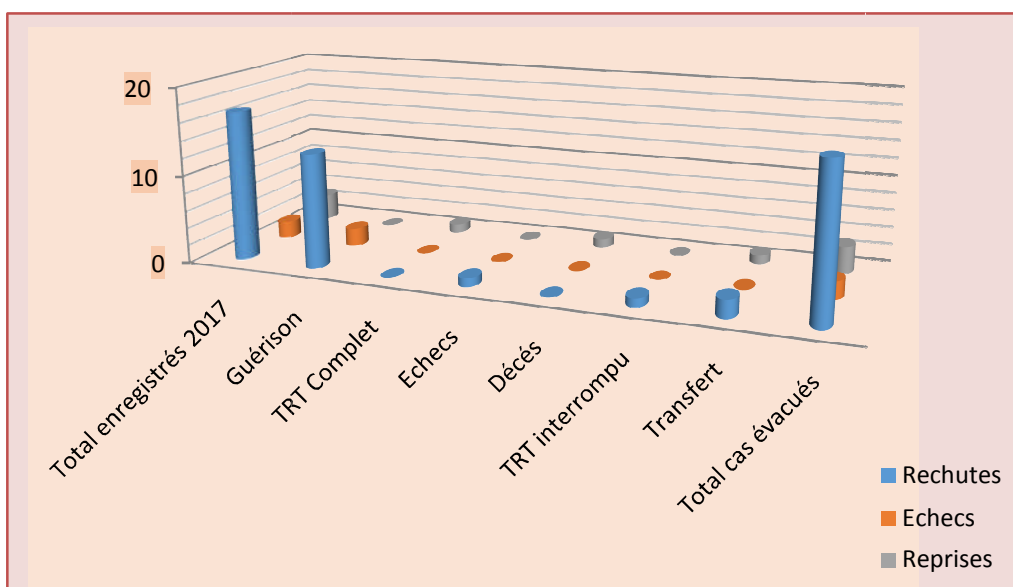


Figure 44 : Résultat de TRT de TP(2017).

- 76% de Rechute sont déclarées guéries.
- 100% d'échec sont déclarés guéris.

Tableau 17: Résultats du TRT des cas de Tuberculose ganglionnaires et Pleurales enregistrés l'année 2017.

		Total des cas de 2017	guérison	Trt Complet et	Décès	Echec	transféré	Perdu de vue	Total des cas évalués
Wilaya de Blida	Tb Gg	724	336	115	01	253	04	15	724
	Tb	84	50	30	00	02	01	01	84
	Pleural								

- La Tuberculose ganglionnaire est guérie dans **46.4 %**
- La Tuberculose pleurale est guérie dans **59.5 %**

Tableau 18 : Incidence des Cas de Tuberculose par Année.

	2014	2015	2016	2017	2018
TPM+	28.1	23.8	21.5	18.2	15.5

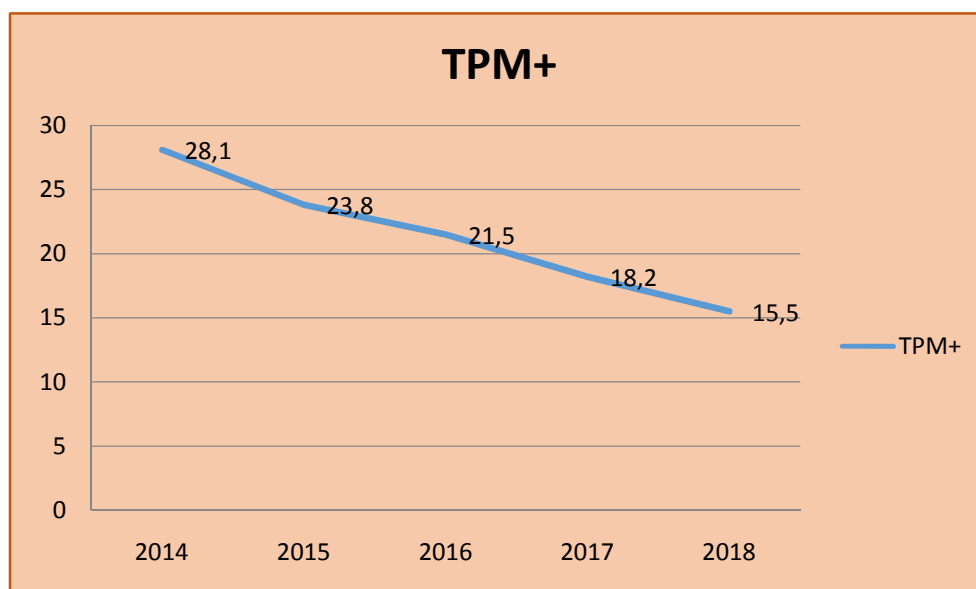


Figure 45 : Incidence des Cas de Tuberculose (TPM+) par Année.

Nous remarquons dans le Tableau 18 et la Figure 45 ci-dessus une diminution de l'incidence des TPM+ de l'année 2014 jusqu'à l'année 2018.

5.4.2.2. Répartition des cas de la Tuberculose a Biskra :

a. Selon le sexe :

Tableau 19 ci-dessous représente la répartition des cas de tuberculose humaine au niveau de la wilaya de Biskra selon le sexe : "direction publique et santé"DSP.

Tableau 19: Nouveaux cas de Tuberculose entre 2014 et 2018.

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Sexe						
Masculin	80	84	82	86	88	420
Féminin	109	97	116	109	115	546
Total	189	181	198	195	203	966

Le sexe féminin en paie le plus lourd tribut avec **56.52%**des atteintes de 2014 jusqu'à 2018.

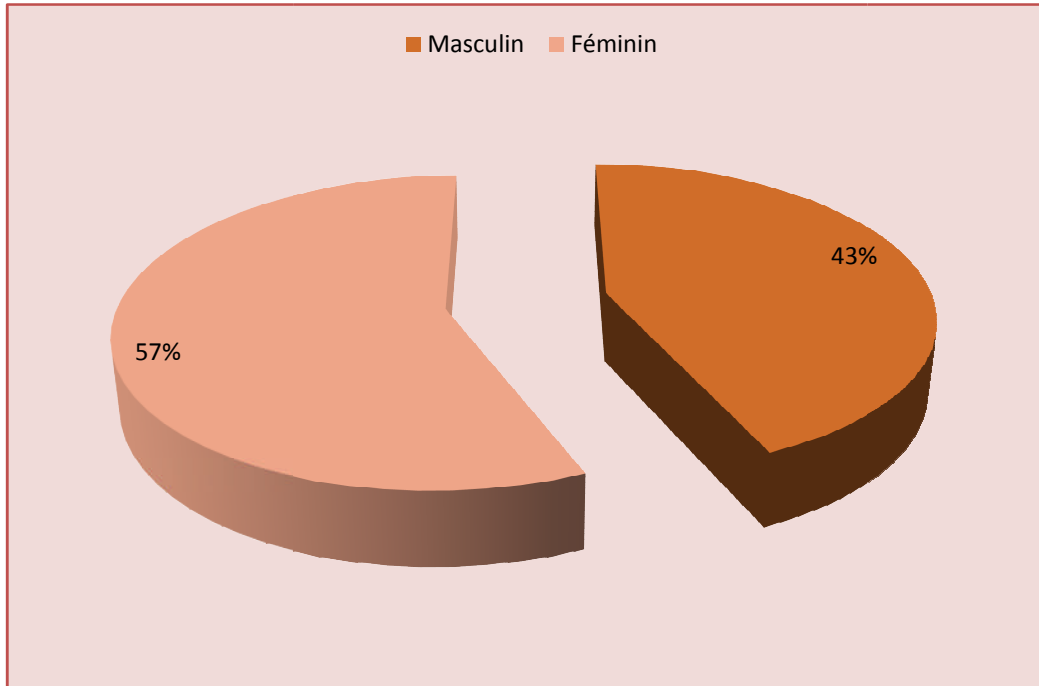


Figure 46: Répartition Nouveaux cas la tuberculose selon le sexe entre 2014 et 2018.

Le tableau 20 représente la répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte selon le sexe au niveau de la wilaya de Biskra : 'Hôpital Hakim Saada'.

Année	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Sexe						
Masculin	33	36	59	27	15	170
Féminin	17	11	10	22	12	72
Total	50	47	69	49	27	242

Nous observons dans le tableau 20 que la majorité des cas sur les 242 enregistrés ont une prédominance Féminine.

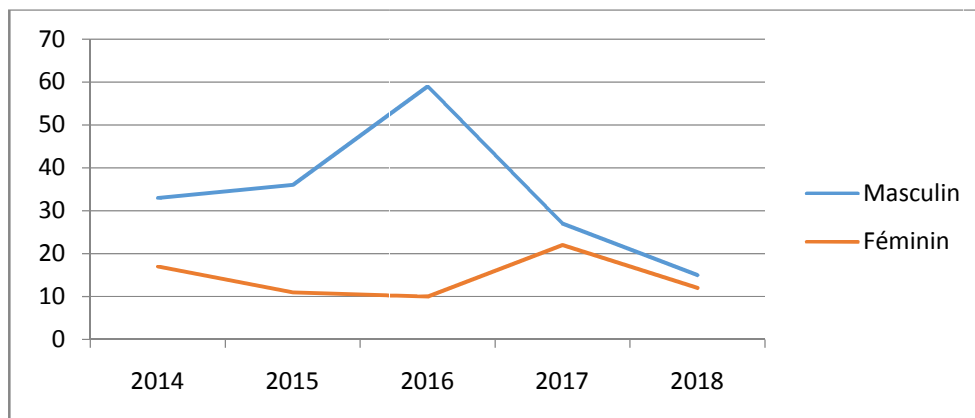


Figure 47 : répartition des cas de tuberculose humaine chez l'adulte selon le sexe au niveau de la wilaya de Biskra : 'Hôpital Hakim Saada'.

b. Selon la Forme :

Le tableau 21 ci-dessous représente la Répartition des cas de tuberculose humaine au niveau de la wilaya de Biskra : "direction publique et santé"DSP

Année	2014	2015	2016	2017	2018
Sexe					
TP	52	60	73	67	66
TEP	137	121	125	128	137
Total	189	181	198	195	203

Les TEP sont en nette augmentation dans la wilaya et représentent **67,08 %** de l'ensemble des cas de tuberculose.

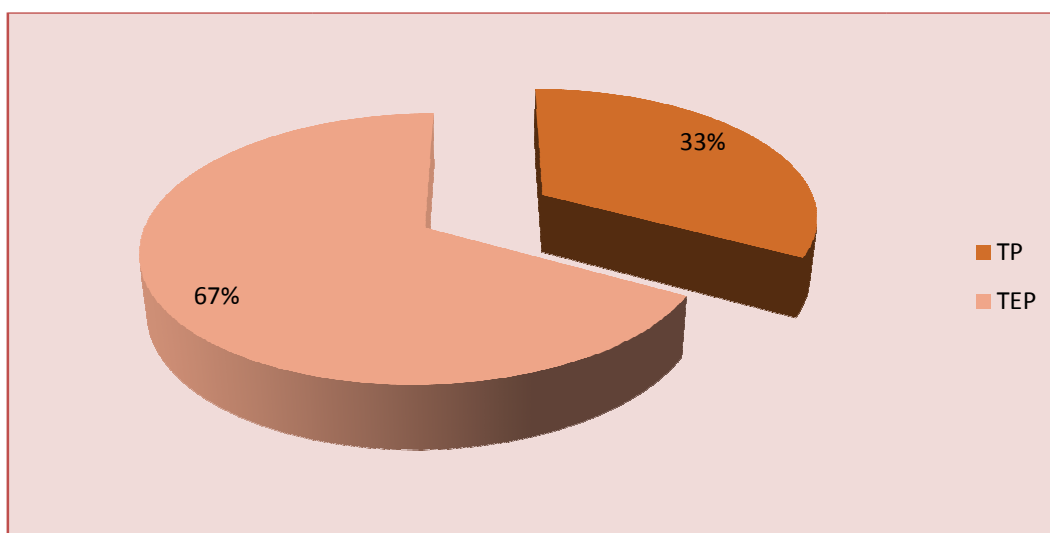


Figure 48 : Répartition de la Tuberculose selon le type niveau de la wilaya de Biskra : "direction publique et santé"DSP.

5.6. Discussion générale

Sur une période de 05 ans (du 2014 à 2018), nos résultats montrent que la wilaya de Biskra a enregistré 9712 cas de zoonose à savoir leishmaniose cutanée 6357 cas et 13 cas de leishmaniose viscérale, alors que durant la même période, la direction de la santé et de la population a enregistré un taux de 2320 cas pour la brucellose, 52 cas pour le kyste hydatique, et enfin la rage avec 4 cas.

La wilaya de Blida a enregistré 153 dans le Total des Zoonose à savoir Leishmaniose 09 cas, la Brucellose 35 cas, et 33 cas pour le Kyste hydatique, la rage 03 cas, et enfin la leptospirose 73 cas.

Les recensements effectués au niveau de la DSP de la wilaya de Biskra et Blida concernant la fourchette s'étalant de l'année 2014 à 2018 ont révélé 966 et 6428 (dans l'ordre) cas de tuberculose humaine.

Il est important de souligner que durant les Cinq dernières années 63.18% des cas humains enregistrés étaient principalement de sexe féminin opposés à 36.82 % du sexe masculin autrement dit sur 6517 cas, les femmes représenteraient 4118 cas, alors que les hommes ne compteraient que 2399 cas.

Abiskra 56.52 % de sexe Féminin opposés à 43.48% de sexe masculin.

Nous notons à Médéa le sexe masculin représentait 40.26% contre 59.73% de sexe féminin.

Nos résultats sur la distribution des cas selon l'âge à Blida pour l'année 2018 montrent que sur un total de 203 cas, plus de la moitié étaient des sujets de la tranche d'âge sont comprises entre (25-34), (35-44), 65 ans et plus dans la région de Oueldyaich , bouinan , Mouzaia et L'arbaa .

Nos résultats sont proches à ceux rapportés par Nour el Houda wilaya de médéa constatant que la tranche d'âge la plus touchée à médéa est entre 20 et 44 [105]. Et DAHMOUNI Kenza et ALL- SALEM Saliha wilaya de béjaia et Bouira : Les tranches d'âge les plus touchées sont comprises entre [25-34], [35-44], 65 ans et plus dans la région de Bejaia, El-kseur et Kherrata. A Sedouk l'âge des patients touchés est de 65 ans et plus. A Sidi-Aich et Aokas la tuberculose touche les personnes dont l'âge est compris entre [15-34]. A Tazmalt les plus touchés sont des personnes âgées entre (35-44) [107].

La répartition du nombre de malades atteints de la tuberculose au niveau de wilaya de Blida se présente comme suit: la commune d'Oueldyaich a enregistré le plus grand nombre de tuberculeux suivi de celle de Bouinan et mouzaia puis L'arbaa. Selon notre étude, la tuberculose extra-pulmonaire est prédominante au niveau de toutes les communes des 2 wilayas de Bouira et Biskra

Taux de prévalence élevé dans les régions (Blida et Biskra) sont dus essentiellement à la croissance démographique, aux conditions socioéconomiques déplorables et au mauvais suivi des médicaments par les patients affectés. Les différentes études ont démontré que dans les régions urbaines le taux de tuberculose est plus élevé que dans les zones rurales [108].

Les cas les plus répandus dans la majorité des 2 wilayas Blida et Biskra sont les formes ganglionnaire et pleurale.

La tuberculose extra-pulmonaire ne peut être transmise.

Blida est une région humide ce qui favorise le développement des bacilles provoquant l'augmentation du risque d'être affecté par cette maladie. Tant dit que le climat de la wilaya de Biskra est sec donc non adapté au développement de bacille. La wilaya de Blida présente une densité plus importante de population qu'au niveau de Biskra.

Trois hypothèses peuvent expliquer cette prédominance féminine :

- Les comportements à risque beaucoup plus fréquents chez la femme (tabac à mâcher).
- Déficience immunitaire .
- Les travaux physiques malgré l'insuffisance alimentaire.

En effet d'autres facteurs peuvent favoriser l'émergence de la tuberculose telle que le VIH et les conditions de vie difficiles. La coïnfection par le VIH est le facteur le plus influent de l'épidémie de tuberculose car la suppression du système immunitaire causé par ce virus augmente le risque de réactivation d'une infection tuberculeuse latente et favorise la progression rapide vers une tuberculose active [109]. D'après notre étude la tuberculose extra-pulmonaire est plus élevée que celle pulmonaire. Nous remarquons aussi la prédominance des deux formes ganglionnaire et pleurale dans les deux wilayas (Blida et Biskra), les formes les plus faibles sont les méningées et les primo-infections. Les échecs observés sont principalement dus à la mauvaise qualité de la surveillance ou à la souche multi-résistante. Les résultats illustrés montrent une prédominance dans la population de sexe Féminin au niveau des 2 wilayas et confirme la progression de la tuberculose extra pulmonaire (TEP), objet de questionnements.

La TEP a pris des proportions alarmantes dans notre pays marquées par méconnaissance de son origine.

Au niveau national, les résultats montrent que le taux de prévalence de la tuberculose bovine montre de 0.23% durant l'année 2005 pour atteindre 0.73% en 2014 ce qui représente presque 3 fois plus. Cela qui montre que l'Algérie reste encore une pays enzootique où la tuberculose bovine sévit en permanent.

La tuberculose est une maladie qui touche l'individu à tout âge de la vie. Dans notre étude la tranche d'âge la plus affectée est [25-44] lié à une forte activité qui implique l'exposition aux facteurs de risque. C'est résultats sont comparables à ceux trouvés dans les pays du Maghreb, ou la tranche d'âge entre 20 et 45 ans est la plus affectée par la maladie (Ministère de la santé, 2011) [110]. Les personnes qui ont plus de 65 ans d'âge sont également atteintes et cela est lié à une faible immunité à cause d'une atteinte de maladies chronique. En France, les personnes les plus touchées sont âgées de plus de 80 ans : celles sans domicile fixe et celle qui sont nées à l'étranger en particulier en Afrique Subsaharienne [111]. Chez les enfants de moins de 14 ans on remarque un pourcentage moins significatif par rapport à la population générale, qui peut être due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination en BCG [112].

L'apparition de forme multi-résistantes de tuberculose qui représente une forte menace pour la sécurité sanitaire capable de remettre en cause les avancées obtenues dans la lutte contre la maladie, le ministre a affirmé que 53 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2016 de par le monde. La représentante de l'OMS a, pour sa part relevé que le système de santé africains ne détectent que la moitié des cas existants, alors que la région compte le plus grand nombre de personnes atteints simultanément du VIH sida et de tuberculose. Elle a ajoutés que 40% des besoin financiers nécessaires a la lutte contre la tuberculose ne sont toujours pas satisfaits [113].

5.7. Conclusion

Malgré l'existence d'un programme de lutte antituberculeux, la tuberculose constitue encore un sérieux problème de santé publique en Algérie.

La tuberculose reste une infection d'actualité par l'importance de sa diffusion mondiale. Son impact sur la santé publique est révélé par le nombre élevé des cas humains déclarés. Elle occupe une place importante parmi les maladies zoonotiques en Algérie et constitue un problème majeur en santé publique.

La recherche bibliographique ainsi que notre stage, nous ont permis d'élargir et approfondir nos connaissances sur la tuberculose.

La tuberculose qui est une maladie à déclaration obligatoire, est favorisée par le VIH et des facteurs socio-économiques pénibles.

Les résultats de notre étude épidémiologique ont montré que :

- La tuberculose extra-pulmonaire est plus élevée que celle pulmonaire.
- La prédominance des deux formes ganglionnaires et pleurales dans les deux wilayas (Blida et Biskra).
- La population de sexe Féminin est la plus touchée au niveau des 2 wilayas .
- la tranche d'âge la plus affectée est [25-44] lié à une forte activité qui implique l'exposition aux facteurs de risque.
- Les personnes qui ont plus de 65 ans d'âge sont également atteintes et cela est lié à une faible immunité.
- Absence d'atteinte des enfants de moins de 14 ans qui peut être due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination au BCG.

Le traitement efficace est une condition nécessaire, mais elle est loin d'être suffisante, il ne suffit pas de diagnostiquer et de traiter les malades, mais de s'attaquer à la source. il est impératif de renforcer la lutte antituberculeuse par la création d'autres centres de prise en charge de la tuberculose, qui doivent être équipés par des laboratoires performants et en personnels spécialisés dans le dépistage, le traitement et le contrôle de la tuberculose.

Bibliographique

1. Francis Varaine, Michael L.Rich, Médecins Sans Frontières et PartnersInHealth. Tuberculose : guide pratique pour les médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Edition 2014.
2. <https://www.who.int/fr/newsroom/factsheets/detail/tuberculosis> (consulté le 18/09/2018).
3. <https://www.alg24.net/algerie-22-700-cas-de-tuberculose-2017/>
4. Praud A., et al. La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial (Lyon), 104 p (1996).
5. Crubezy, E.B., Ludes, J.D., Poveda, J., Clayton, B., Crouau-Roy., Montagnon, D., "Identification of mycobacterium DNA in an Egyptian potts disease of 5400 years old ", CR. Acad.sci, Paris 321, 941 -951 (1998).
6. Zink, A.R., Sola, C., Reichl, U., Brabner; W., Rastogi, N., Wolf, H., Nerlich, A.G., "Characterization of Mycobacterium tuberculosis complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping", J.clin. Microbiol, 356-367, (2003).
7. Bénet, J.J., "La tuberculose animale", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Merial, 76p (2009).
8. New Jersey Medical School National Tuberculosis Centers., "Brief history of tuberculosis", www.umdnj.edu/nbcweb/history.htm, (1996).
9. Daniel, T.M., "The history of tuberculosis", Respir Med, V.100, (2006), 1862- 1870.
10. Koch, R., "The etiology of tuberculosis by Dr. Robert Koch, Zentralbl bakteriol microbial Hyg [A]. V.19, n° 251, 287-296 (1882).
11. Bénet, J.J., « La tuberculose animale », polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Merial, 74p (2008).
12. Gallagher, J., Jenkins, P.A., "Mycobacterial diseases in: zoonoses, biology, clinical practice, and public health control", Oxford university press, (1998).
13. Guiard, I., "Synthèse des antigènes présentés par la protéine CD1, analogue des sulfoglycolipides diacylés mycobactériens vers un nouveau vaccin contre la tuberculose", thèse de doctorat en chimie organique, Toulouse, université Paul Sabatier, 191 p, (2008).
14. Steven, L., Percival., David, W., Williams., "Microbiology of waterborne diseases", chapter nine: Mycobacterium, Elsevier Ltd, (2014), 177-196.

15. Hassani djallal, laalouaniimene, memoire de fin de cycle en vue de l'obtention du doctorat en médecine, tuberculosepulmonaire de l'adultedans la ville de béjaia-2013-2014.
16. Mériat-Monsieur J.J.Benet-ecoles nationales veterinairesfrançaises-maladie contagieuses -p5- La tuberculose animale – Juin 2009.
17. oms ; 2015.
18. Bah Keita. Introduction de l'enseignement de la tuberculose et de la lutte contre la tuberculose dans les écoles de médecines des pays francophones de la région africaine : leçons apprises et perspectives. AFRICAN HEALTH MONITOR ; novembre 2013.
19. Bakdinourelhouda, projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diploma de docteur vétérinaire, etuderetrospective de la tuberculose humaine et bovin dans la wilaya de Médéa(2011)
20. www.sapp-algeria.org/html/an_tbc.html. Mise à jour le 20 juin 2014.
21. [https://www.liberte-algerie.com/actualite/la-tuberculose-extra-pulmonaire-en-progression-289575.\(19-04-2019\)](https://www.liberte-algerie.com/actualite/la-tuberculose-extra-pulmonaire-en-progression-289575.(19-04-2019))
22. Lamriyahiasalaheddine, niversiteaboubekrbelkaid-tlemcen, faculté de médecine,département de médecine, service pneumo-phtisiologie, chu-tlemcen, épidémiologique de la tuberculose humaine (2012).
23. Bénet, J.J., "La tuberculose", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Mériat, (2004).
24. Rojas-Espinosa, O., Lovik, M., "Mycobacterium leprae and M. lepraemurium infections in domestic and wild animals", Rev. off. Int. Epizoot, V.20, n ° 1, 219-251 (2001).
25. Garnier., Eiglmeier, T.K., Camus, J.C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M.,Duthoy, S., et al "The complete genome sequence of Mycobacterium bovis", Proc Natl Acad sci USA, V.100, 7877-7882 (2003).
26. Smith, N.H., Hewinson, R.G., Kremer, K., Brosch, R., Gordon, S.V., "Myths and misconceptions: the origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis", Nat Rev Microbiol, V.7, 537-544 (2009).
27. 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., "Les zoonoses des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises" , Mériat (Lyon), 201 p (juillet 2012).
28. , R., "Leprosy in wild animadillos", Lepr.Rev.V.76, n° 3, 198- 208 (2005).

29. Vijayaraghavan, R., "Nine-banded armadillo as a novel animal model for leprosy (Hansen's disease), *Scand.J.Lab.Anim.sci.*V.36, n° 2, 167-176 (2009).
30. Dcm 1: "Bactériologies: Mycobactéries", chapitre: 12, université Paris: faculté de médecine Pierre et Marie Curie, 103-109 (2003).
31. Vincent, V., "Taxonomie des mycobactéries", *Revue Française des laboratoires*, n° 273, 27-31 (février 1995).
32. Haddad, N., Durand, B., "Intérêt et limites des différentes techniques de caractérisation des isolats exemple de la tuberculose", in *épidémiologie santé animale*, V.39, 43-57 ;(2001).
33. Coetzer, J.A.W., Tustin, R.C., "Infectious diseases of livestock", chapter Mycobacteria-introduction, section 5 bacterial diseases, Oxford editorial, V.3, n° 2, 1965-1972 (2004).
34. Leclerc, H., Gaillard, J.L., Simonet, M., "Microbiologie générale, la bactérie et le monde bactérien", Vélizy : Doin éditeurs, V.1, 535 p (1995).
35. Anonyme : <http://Fr.Wikipédia.org/WIKI/Microbiologie> (13-05-2019)
36. Denis, F., Bingen, F., Martin, C., "Bactériologie médicale, techniques usuelles", 2eme édition, 16-21 (2011).
37. Haddad, N., Durand, B., "Intérêt et limites des différentes techniques de caractérisation des isolats exemple de la tuberculose", in *épidémiologie santé animale*, V.39, 43-57 (2001).
38. Thorel, M.F., Lefèvre, P.C., Blancou, J., Chermette, R., Vilonberg, G., "Tuberculose principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail", chapitre 75, 927-949(2003).
39. Bougoin, A., Agius, G., "Le point sur les méthodes classiques d'identification des mycobactéries", *Revue française des laboratoires*, n° 273, 22- 27 (février 1995).
40. Gianpaglia, C.M.S., Martin, M.C., Inumaru, V.T.G., Butuem,I.V., Tells, M.A.S., "Evaluation of rapid differentiation test for the mycobacterium tuberculosis complex by selective inhibition with p. nitrobenzoic acid thiophene-2-carboxylic acid hydrazid", *INT.J.Tuberc.lung.Dis*, V.9,n° 2, 206-209 (2005).
41. Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Mentel, H., "Bactériologie clinique", édition ellipses, 534 p. (2003).
42. Bénet, J.J., Praud, A., et al. "La tuberculose animale polycopie des unités de maladies contagieuses des écoles nationales vétérinaires françaises", Mérial (Lyon), 100 p,(2013).
43. Carlton, L., Gyles., John, F., Prescott, J., Glenn, Songer., Charles, O., Thoen., "Pathogenesis of bacterial infections in animals", Blackwell Publishing, third edition, 69-73 (2004).

44. .MjidM, etal.Epédeologie de la tuberculose.RevPneumolClin(2014),<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.002>.
45. Bouref. P Tuberculose : Abrgs de maladies tropicales dition MASSON 1987p :177-183.
46. Aubry p Actualités sur la tuberculose .Bull. Soc. Pathol. Exot., 107, p 127-128 (2014).
47. Tuberculose - Professionnels de la sant C MSSSwww.msss.gouv.qc.ca Professionnels ? Maladies infectieuses (18-03-2019)
48. Proust et Swann ; Disponible à : <http://dictionnaire.reverso.net/francais-definition/recrudescence>(2012).
49. Dif A Disponible à : <http://www.liberte-algerie.com/radar/la-tuberculose-en-recrudescence> (2016).
50. Chaulet P. La situation de la tuberculose dans le monde et en Afrique et Alger(2009).
51. OMS, Le traitement de la tuberculose : principes à l' intention des programmes nationaux. 3ème Ed. Genève (2003).
52. OMS ; Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (2014).
53. Ministre de la sante publique, La tuberculose à bacille multi-résistants : défis d'une émergence globale. Bull. Soc. Pathol. Exot, 108 : p 290-298(2015).
54. Boucherit H, Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine amino- peptidase de *MycobacteriumTuberculosis* par diverses(2012).
55. molécules. Magister en biochimie. Université des Frères Mentouri Constantine, 110p (2013)
56. Prescott,Haarley, Klein, Willey, Shewood et Woolverton; Microbiologie.3ème Ed. Boeck. p 951-954(2010) .
57. Boucherit H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine amino- peptidase de *MycobacteriumTuberculosis* par diverses molécules. Magister en biochimie. Université des Frères Mentouri Constantine, 110 p (2012).
58. Souidi L, La prévalence de la tuberculose pulmonaire à Oujda-Anggad entre 2008 et 2012. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V. Rabat. N° 22. 201 p (2014).

59. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* ;11:1014–20 (2007).
60. Fraisse P, Camara B. Tuberculose. *Rev Mal Respir Actual*;2:97–105 (2010).
61. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. Numéro thématique –Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire. *BEH*;24–25:285–7 (2012).
62. Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Rev Mal Respir*;29:267–76 (2012).
63. Aspects cliniques actuels de la tuberculose Tuberculosis: current clinical considerations T. May, S. Bevilacqua Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpitaux de Brabois, Tour Drouet, rue du Morvan, 54510 Vandœuvre, France (2014).
64. Mélanie, Françoise, Sophie Dubois, thèse : les tuberculoses chez l'animal et l'homme : actualités épidémiologique et diagnostique ; 3–4103 ;P39 (2002)
65. Anonyme: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:_N%C3%A9croscopie_cas%C3%A9use_mise_en_%C3%A9vidence_par_un_examen_anatomopathologique.png?uselang=fr (05-04-2019)
66. GRÜNFELD J-P. Dictionnaire de médecine. 5ème Ed. Flammarion. Paris. p 862, 863 (1994) .
67. Madigan M. et Martinko J ;Biologie des micro-organismes. 11ème Ed. Brock. p 864-866 (2006).
68. Singleton P. Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. 6ème Ed. Dunod. Paris. p 323,324 (2005).
69. Enarson D.A., Rieder H.L., Arnadotiir T. et Trebuch A, Prise en charge de la tuberculose Guide pour les pays à faibles revenus(2000).
70. Belmahi R, La tuberculose péritonéale au CHU Hassan II de Fès : 300 cas. Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. N° 053/08. 118 p (2000).
71. Abbassi H. Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire. Culture, typage et antibiogramme. Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de pharmacie, FES. 98 p (2013).
72. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.*; 54: p. 1-141(2005).

73. Tuberculose ,www.medicine.ups-tlse.fr › Dcem2 › Module 7 (04-03-2019).
74. Korzeniewska KoselaM, KryslJ, MüllerN, BlackW, AllenE, FitzGeraldJM. Tuberculosisinyoungadultsandtheelderly. *Chest.*; 106 (1) : 28–32(1994).
75. LeungAN.Pulmonarytuberculosis:theessentials.*Radiology.*;210(2):307–22.(1999).
76. Belmahi R. La tuberculose péritonéale au Chu Hassan II de Fès : 300 cas. Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. N° 053/08. 118 p(2000).
77. KorzeniewskaKoselaM, KryslJ, MüllerN, BlackW, AllenE, FitzGeraldJM. Tuberculosisinyoungadultsandtheelderly. *Chest.*; 106 (1) : 28–32 (1994)
78. LeungAN.Pulmonarytuberculosis:theessentials.*Radiology.*210(2):307–22.(1999).
79. Francis Varaine , Michael L. Rich. Médecins Sans Frontières et PartnersInHealth. Tuberculose: guide pratique pour les médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé.ISBN : 2-906498-95-5 (2014).
80. HandaU,Mundil,MohanS.Nodaltuberculosisrevisited:areview.*JInfectDevCtries.*;6(1):6-12.(2012).
81. AroraVK,ChopraKK.Extrapulmonarytuberculosis.*IndianJTuberc.*;54(4):165-7(2007) .
82. ThwaitesG,ChauTT,MaiNT,DrobniewskiF,McAdamK,FarrarJ.Tuberculousmeningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*;68(3):289–99(2000).
83. KapoorR,AnsariMS,MandhaniA,GuliaA.Clinicalpresentationanddiagnosticapproach incasesofgenitourinarytuberculosis.*IndianJUrol.*;24(3):401-5(2008).
84. SharmaMP,BhatiaV.Abdominaltuberculosis.*IndianJ.Med.Res.*120(4):305–15(2004).
85. GopiA,MadhavanSM, SharmaSK, SahnSA. Diagnosisandtreatmentoftuberculous pleuraleffusionin2006.*Chest.*;131(3):880-9(2007).
86. BarbagalloJ,TagerP,IngletonR,HirschRJ,WeinbergJM.Cutaneoustuberculosis: diagnosisandtreatment.*AmJClinDermatol.*;3(5):319–28(2002).
87. KimJH,LangstonAA,GallisHA.Miliarytuberculosis:epidemiology,clinical manifestations,diagnosis,andoutcome.*RevInfectDis.*;12(4):583-90(1990).
88. GurkanF,BosnakM,DikiciB,etal.Miliarytuberculosisinchildren:aclinicalreview. *ScandJInfectDis*;30:359–62(1998)
89. AaronL,SaadounD,Calatronil,LaunayO,MémainN,VincentV,MarchalG,DupontB, BouchaudO, ValeyreD,LortholaryO.TuberculosisinHIV-infectedpatients:a comprehensivereview.*ClinMicrobiolInfect.*;10(5):388-98(2004).

90. Aaron L, Saadoun D, Calatronil, Launay O, Mémain N, Vincent V, Marchal G, Dupont B, Bouchaud O, Valeyre D, Lortholary O. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect.*; 10(5):388-98 (2004).
91. Tuberculosis care with TB-HIV co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/HIV/.01 WHO/HTM/TB/2007.380). http://www.who.int/hiv/pub/imai/TB_HIVModule23.05.07.pdf (2007).
92. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr, Visnegarwala F, Trautner BW. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)*. May; 81(3):213-27 (2002).
93. Anonyme : https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae#Pouvoir_pathog.C3.A8ne (16-04-2019)
94. Anonyme: <https://thanatofrance.wordpress.com/> (21-03-2019).
95. Anonyme: https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae#Pouvoir_pathog.C3.A8ne (13-04-2019).
96. Vaylet, F., Allard, P., Natali, F. et al. Epidémiologie actuelle de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*, , 50, 106-115(1994).
97. DOLIN, P.J., RAVIGLIONE, M.C., KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO*, 72, 2, 213-220(1994).
98. Mjid M, et al. Épidémiologie de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.002>(2014).
99. Anonyme : <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143749> ,consulté le (30/04/2019).
100. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 3 (1), 33-54. Tuberculose humaine d'origine bovine et santé publique* H.H. KLEEBERG (1984).
101. Trébucq A. Editorial. La tuberculose plus que jamais une maladie d'actualité. *BEH* 2018; 6-7: 94-95. OMS. Global Tuberculosis Report (2018).
102. Dr Fatima agadir ; Ali Halassa ; Manuel de la lutte antituberculeuse – Edition (2011).

103. Tuberculose (TB)[https://healthtoolbox.wfsj.org/fr/resource-centre/tuberculose-tb/\(14-03-2019\)](https://healthtoolbox.wfsj.org/fr/resource-centre/tuberculose-tb/(14-03-2019)).
104. https://fr.123rf.com/photo_85157495_une-radiographie-thoracique-d-un-patient-de-sexe-masculin-pr%C3%A9sentant-une-tuberculose-pulmonaire-du.html (15-04-2019).
105. Sahraoui, N., Muller, B., Yala, D., Ouzrout, R., Zinsstag, J., Boulahbal, F., Guetarni D., "Investigation about the bovine tuberculosis in two Algerian slaughterhouses", African Journal of Agricultural Research, Vol. 3, n°11, p.775-778(2008).
106. Dr Fatima agadir ; Ali Halassa ;Lutte contre la tuberculose 2011
107. Nour el houda,Etude retrospective de la tuberculose humaine et bovine dans la wilaya de Médéa (2018).
108. Enarson da, wang js, dirks jm. (1989). The incidence of active tuberculosis in a large urban area. Am J Epidemiol. 129: 1268-76 (1989).
109. DahmoniKenza et ALI-Salma Saliha,Caractérisation épidémiologique de la tuberculose au niveau de l'EPSP de Bouira et de Bejaia (2017).
110. Ministère de la sante publique Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies Guide de la lutte antituberculeuse. 3ème Ed (2011).
111. (ANTOINE et CHE, 2008). Antoine d, che d. Epidemiology of tuberculosis in France in 2005. Med Mal Infect. 37: 45-52(2007).
112. (Bouvet Ruimy, 2007). Bouvet b. & ruimy rTuberculose Item 106 .<http://WWW.medcinne-univ-Paris 7.fr> (2007)
113. world health organization –Oms-Tuberculose- (2019)

