

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique



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 Bibliographique sur
La Tuberculose Animale et Humaine

Présenté par

Youcef Hafsa Et Yousfi Mehdi

Devant le jury :

Président(e) : BOUKERT R

MAA

ISV-BLIDA

Examineur: SALHI O

MAB

ISV-BLIDA

Promoteur : DAMENE H

MAA

ISV-BLIDA

Année : 2019/2020

Dédicaces

' Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.'

Marcel Proust

Je me dois d'avouer

Pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que Je dédie cette thèse ...

A ma mère, mon père,

Mes chères frères et sœurs.

A toute ma grande famille.

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

Ameen



A ma belle enseignante: Damene Hanane

Dédicace ne saurait exprimer le respect et la reconnaissance pour tous les sacrifices consentis à ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procure santé, bonheur et longue vie.

A toute ma promotion

A tous mes amis et collègues de l'institut des sciences vétérinaires de Blida

A Tous mes professeurs et maîtres

Qui m'ont imbibé de leur Savoir

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer .A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

A tous les tuberculeux d'Algérie, de l'Afrique, du monde et à tous ceux qui œuvrent pour une meilleure prise en charge des tuberculeux, courage et gardons espoir.



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH
le tout puissant et miséricordieux, de nous
avoir donné la force et la patience d'accomplir
ce modeste travail.

Nous tenons à adresser nos plus sincères
Remerciements à notre promotrice
Mm.Damene. Qui a accepté de diriger
Et surtout de corriger avec patience ce
mémoire.

Vous nous avez suivies sans faille tout au long
de la réalisation de ce travail.

Votre rigueur, votre application, vos qualités
humaines et scientifiques nous ont fascinées.
La disponibilité et le sens particulier que vous
avez voulu donner à ce travail ont beaucoup
contribué à la valeur de ce mémoire,

Soyez assuré de notre profonde gratitude

Résumé

La **tuberculose** est une maladie infectieuse liée à une bactérie du genre *Mycobacterium*. Cette maladie contagieuse est connue depuis l'Antiquité. Il existe différents *Mycobacterium*, les plus pathogènes pour l'espèce humaine et animale sont *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Le premier se rencontre essentiellement chez l'Homme, le second chez les bovins. Cependant, tous les animaux vertébrés domestiques ou sauvages peuvent être infectés par une forme de **tuberculose**.

L'Homme contracte en général le bacille tuberculeux auprès d'une personne malade ; néanmoins, les animaux atteints peuvent aussi le contaminer. Ainsi, une **tuberculose** à *Mycobacterium bovis* est souvent le signe d'une maladie contractée auprès des bovins. L'Homme s'infecte par voie aérienne (suite aux expectorations animales qui forment un aérosol de bactéries), par consommation de lait cru ou par voie cutanée (contact d'une peau lésée avec des lésions tuberculeuses).

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.

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.

Mots clés : Tuberculose Humaine et animale, *Mycobacterium*.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease related to a bacterium of the genus *Mycobacterium*. This contagious disease has been known since ancient times. There are different *Mycobacterium*, the most pathogenic to humans and animals are *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. The first is mainly found in humans, the second in cattle. However, all domestic and wild vertebrate animals can be infected with a form of tuberculosis.

Humans usually contract the tuberculosis bacillus from a sick person; however, infected animals can also infect humans. For example, tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* is often a sign of disease in cattle. Humans become infected through the air (through animal sputum, which forms an aerosol of bacteria), through consumption of raw milk or through the skin (contact of injured skin with tubercular lesions).

It is found in all regions of the world. In 2016, the highest number of cases was in Asia, with 45% of new cases, followed by Africa, with 25% of new cases.

In 2016, 87% of new cases occurred in the 30 high TB burden countries. Seven countries accounted for 65% of new cases: India, Indonesia, China, the Philippines, Nigeria, Pakistan and South Africa. Global progress depends on what progress is made in these countries in the prevention and care of the disease.

Keywords: Human and animal tuberculosis, *Mycobacterium*.

ملخص

السل هو مرض معد يتعلق ببكتيريا جنس المنفطرة. هذا المرض المعدي معروف منذ العصور القديمة. هناك ميكترية الأول **Mycobacterium** مختلفة، والأكثر المسببة للأمراض للبشر والحيوانات هي السل الميكوباكترية وبوفيس موجود بشكل رئيسي في البشر ، والثاني في الماشية. ومع ذلك، يمكن إصابة جميع الحيوانات الفقارية المحلية والبرية بنوع من السل

يصاب البشر عادة بعصيات السل من شخص مريض. ومع ذلك، يمكن أن تصيب الحيوانات المصابة البشر أيضا. على سبيل المثال، السل الناجم عن الأبقار الميكوباكترية غالبا ما يكون علامة على المرض في الماشية. يصاب البشر بالعدوى عن طريق الهواء (من خلال البلغم الحيواني ، الذي يشكل هباءً من البكتيريا) ، من خلال استهلاك الحليب الخام أو من (خلال الجلد (ملاسة الجلد المصاب بأفات درنية

وهي موجودة في جميع مناطق العالم. وفي عام 2016، كان أكبر عدد من الحالات في آسيا، حيث بلغت نسبة الحالات الجديدة 45% تليها أفريقيا، مع 25% من الحالات الجديدة

وفي عام 2016، حدثت 87% من الحالات الجديدة في 30 بلداً من البلدان المثلثة بعبء السل. واستأثرت سبعة بلدان بنسبة 65 في المائة من الحالات الجديدة: الهند وإندونيسيا والصين والفلبين ونيجيريا وباكستان وجنوب أفريقيا. ويتوقف التقدم العالمي على التقدم المحرز في هذه البلدان في الوقاية من المرض ورعايته

الكلمات الرئيسية: السل البشري والحيواني، الميكوباكترية

Liste Des figures

Figure N°		Page
1	Robert Koch, Albert Calmette et Camille Guérin	2
2	Schéma de la structure de la paroi des mycobactéries.	5
3	Morphologie des mycobactéries.	6
4	Représentation schématique de l'enveloppe mycobactérienne et de ses principaux constituants	8
5	Conséquence de la réaction Immunitaire	10
6	Estimation du nombre de nouveaux cas de tuberculose par pays en 2018.	15
7	Etapas d'évolution de la tuberculose humaine.	17
8	lésion (caséum) -tuberculose humaine.	20
9	Préparation histologique du poumon (granulome caséux tuberculeux). (Granulome sans nécrose centrale).	20
10	Caverne tuberculeuse.	21
11	Radiographie thorax: Images nodulaires, cavitaires «cavernes» Opacités en plage «infiltrats».	22
12	Examen bactériologique Direct des crachats.	23
13	Examen microscopique Coloration de Ziehl-Neelsen et à l'Auramine.	23
14	Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur un poumon de bovin.	28
15	Observation microscopique d'un follicule tuberculeux après coloration à l'hémalun léosine, vue d'ensemble.	29
16	Observation microscopique de deux cellules de Langhans avec leurs noyaux disposés en fer à cheval.	29
17	Répartition géographique de la tuberculose bovine dans le monde.	32

18	Colonies de M.bovis.	35
19	Colonies de M.tuberculosis.	35

Listes Des Tableau

Tableau N°		Page
1	L'incidence de la tuberculose humaine en Algérie (2001/2014) .	16
2	Identification d'espèces à partir des caractéristiques phénotypiques.	36
3	Valeurs des épaissements du pli de peau prise en compte pour le résultat d'une IDC	38

Listes Des abréviation

Les abréviation	
<i>SIDA</i>	Syndrome d'immunodéficience acquise.
<i>CMT</i>	Le complexe Mycobacterium tuberculosis
<i>MAC</i>	Mycobacterium avium intracellulaire.
<i>BCG</i>	Bacille de CALMETTE & GUERIN
<i>OMS</i>	Organisation Mondiale de la santé
<i>MGIT</i>	Milieu Mycobacteria growth indicator
<i>IDR</i>	Intradermoréaction.
<i>IDC</i>	Intradermo-tuberculation simple
<i>IDS</i>	Intradermo-tuberculation comparative
<i>DSP</i>	la Direction de la Santé et de la Population.

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé en français	
Résumé en anglais	
Résumé en arabe	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	
Chapitre I: Généralités sur la tuberculose .	
1.définition.	1
2.Historique.	1
3.Importance.....	2
3.1.Sur le plan économique.....	2
3.2.Sur le plan hygiénique.....	2
3.3.Sur le plan médical.....	3
4.Agent étiologique.....	3
4.1.Taxonomie.....	3
4.2.Morphologie.....	4
4.3.Génome.....	6
4.4.Caracteres biologiques.....	6
4.5.Caracteres cultureux.....	7
4.6.Caracteres biochimiques.....	7
4.7.Caracteres génétiques.....	8
4.8. Sensibilité et résistance aux agents physico-chimiques	9
4.9. Pouvoir pathogène des mycobactéries.....	9
5. Physio pathogénie et réaction immunitaire	10
5.1.Immunité cellulaire.....	10
5.2.Développement de l'hypersensibilité de type IV	11
5.3.Apparition des anticorps.....	11
Chapitre II: Tuberculose Humaine	
1.Définition.....	13
2.Transmission.....	13
3.Epidémiologie.....	14
4.Pathogénie.....	16
5.Lésions.....	20
6.Traitement.....	23

Chapitre III: Tuberculose Animale	
✚ Tuberculose bovine.....	26
1.Définition.....	26
2.Pathogénie.....	26
3.Symptomes.....	27
4.Lésions.....	28
5.Transmission.....	30
6.Epidémiologie.....	31
7.Diagnostic.....	33
8.Traitement.....	40
9.Prophylaxie.....	40
✚ Tuberculose Des petits Ruminants	
1.Définition et étiologie.....	40
2.Pathogénie.....	41
3.Symptomes	42
4.lésions.....	44
5.Diagnostic.....	44
6.Traitement et prophylaxie.....	44
✚ Tuberculose des equidés	
1.Etiologie.....	45
2.Symptomes et lésions.....	45
3.Diagnostic.....	46
4.Prophylaxie.....	46
✚ Tuberculoses des carnivores domestiques	
1.Epidémiologie.....	46
2.Etiologie.....	46
3.Symptomes et lésions.....	47
4.Diagnostic.....	48
5.Traitement.....	48
✚ Tuberculose cameline	
1.Définition.....	48
2.importance.....	49
3.Epidémiologie.....	49
4.Diagnostic.....	49
5.Traitement et prophylaxie.....	50

Introduction :

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible et non immunisante provoquée par une mycobactérie du complexe tuberculeux principalement l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch du nom du professeur Robert Koch qui l'a isolé en 1882. Cette maladie, inoculable et curable connue depuis l'antiquité comme étant une pathologie associée à une importante morbidité et mortalité, conserve encore de nos jours son actualité.

Connue depuis la préhistoire, la tuberculose s'est largement répandue dans le monde. La première description précise connue de la maladie est celle des livres hippocratiques. La tuberculose est alors appelée «Phtisis ». En revanche, la première description scientifique de la tuberculose chez le bœuf date de 1649 (Kepler) et de 1702 (Florini). On parle alors de la « maladie des français ». La tuberculose a pourtant longtemps été jugée exceptionnelle chez les animaux.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la tuberculose est la neuvième cause de décès au plan mondial devant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En 2016, l'OMS avait annoncé que 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie durant cette année et 1.3 million sont mortes. Elle demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire.

La tuberculose animale touche de nombreuses espèces animales. Elle est due à diverses espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. avium*... Elle est caractérisée cliniquement par une évolution le plus souvent chronique et un grand polymorphisme. Sur le plan lésionnel, elle engendre des lésions inflammatoires : les tubercules ou granulomes tuberculeux.

Cependant, la tuberculose n'est toujours pas éradiquée. Au contraire, elle est de nos jours cosmopolite (les pays industrialisés ne sont pas épargnés) et connaît une recrudescence engendrée par la pression démographique, la pauvreté et par le SIDA. Huit à dix millions de personnes sont atteintes de tuberculose dans le monde chaque année. Les populations animales touchées sont nombreuses.

L'objectif de ce travail est, après quelques rappels sur la tuberculose, de réaliser une synthèse des connaissances épidémiologiques actuelles tant sur la tuberculose animale que sur la tuberculose humaine.



Chapitre I :
Des généralités sur la
tuberculose



Chapitre I : Généralités sur la tuberculose.

1. Définition:

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse, contagieuse, transmissible à l'homme et à des nombreuses espèces animales « 1 ». L'infection est due à divers germes pathogènes du genre Mycobacterium. Elle est caractérisée par la formation des granulomes nodulaires. La tuberculose est une maladie d'importance capitale en médecine humaine et en médecine vétérinaire du fait de son potentiel zoonotique. « 2 »

2. Historique :

La tuberculose est une affection très ancienne. Hippocrate identifiait « phtisies », mot grec signifiant dégénérescence ou tuberculose comme étant la maladie la plus répandue en ces temps.

En 1810: Laennec effectua une étude clinique et nécrotique complète [3] pour confirmer que la pomelière des bovidés était de nature tuberculeuse.

En 1865: Jean-Antoine démontra que la tuberculose était bien une maladie contagieuse [4].

En 1882 : Robert Koch, découvrit l'agent responsable de la tuberculose, « bacille de Koch » « 5 »

En 1890: la tuberculine est mise au point par Koch et Guttman propose de l'utiliser pour le diagnostic allergique « 6 »

En 1902: la découverte de bacille bovin suite aux travaux de Theobald Smith (1896-1898).

En 1908 à 1920: Calmette et Guérin proposent leur vaccin : le BCG après 13 ans de la recherche, obtenu par passages répétés sur une pomme de terre bilingée « 7 »

En 1944: plusieurs antibiotiques furent découverts, notamment les cinq antituberculeux de première ligne « 8 »

En 1959: Runyon décrit un système de classification pour Mycobacteries.



Figure 1 : Robert Koch, Albert Calmette et Camille Guérin « 9 »

3. Importance :

3.1. Le plan économique :

La tuberculose bovine est un fléau majeur de l'élevage bovin « 10 » Elle entraîne des pertes en viandes (saisies aux abattoirs), en lait et gêne l'exportation (les échanges internationaux d'animaux et de produits d'origine animale) « 11 ». Elle provoque aussi des mortalités précoces « 12 ».

Dans le monde, on estime 50 millions de bovins infectés par *M.bovis* engendrant un coût annuel d'environ 3 milliards de dollars « 13 », Malgré ces pertes, la maladie est négligée dans la plupart des pays en voie de développement « 14 ».

En Afrique, elle figure parmi les maladies entraînant des pertes estimées à plusieurs millions de dollars annuellement. Malheureusement, elle n'a été que très peu étudiée, aussi bien chez l'homme que chez le l'animal.

3.2. Le plan hygiénique :

La tuberculose bovine est une zoonose majeure qui peut se transmettre à l'homme par inhalation d'aérosols contaminés (voie respiratoire) ou par ingestion de lait cru ou produits laitiers non pasteurisés « 12.14.17», de vian

de ou d'abats contaminés.

(voie orale) . Cependant, la voie digestive est devenue moins importante suite au développement des usines de pasteurisation du lait partout dans le monde « 15 ».

La tuberculose zoonotique est considérée comme un risque professionnel

pour les travailleurs ruraux ,le personnel d'abattoir (carcasse avec lésions ouvertes), les bouchers et les tripiers ainsi que les vétérinaires sanitaires et les personnels de laboratoire « 16.17.18.19.20.21.22.23 »

3.3. Le plan médicale :

Toutes les espèces de vertébrés peuvent être atteintes spontanément par des bacilles tuberculeux. « 24 »

L'Homme contracte en général le bacille tuberculeux auprès d'une personne malade ; néanmoins, les animaux atteints peuvent aussi le contaminer. Ainsi, une **tuberculose** à *Mycobacterium bovis* est souvent le signe d'une maladie contractée auprès des bovins. L'Homme s'infecte par voie aérienne (suite aux expectorations animales qui forment un aérosol de bactéries), par consommation de lait cru ou par voie cutanée (contact d'une peau lésée avec des lésions tuberculeuses). »25 »

4. Agent étiologique :

4.1. Taxonomie :

Les bacilles tuberculeux sont des bactéries classées dans :

- Ordre des Actinomycetales.
- Famille des Mycobacteriaceae
- Cette famille contient un seul genre: Mycobacterium, qui contient lui-même plus de 100 espèces. « 26 »

Plusieurs classifications des mycobactéries existent. Parmi celles-ci, une classification basée sur le pouvoir pathogène. Dans la famille des Mycobactéries, on distingue deux groupes :

Chapitre I Généralités

4.1.1. Mycobactérium pathogène :

Elles sont dominées par deux groupes : le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) et *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAC). « 27 »

- **Mycobacteries 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%) « 28 » ; « 29 ».

Ce complexe inclut différentes espèces tuberculeuses comme : *M.tuberculosis*,*M.bovis*, *M.caprae*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.pinnipedi* »30 »

- **Mycobacteries pathogènes** n'appartenant pas au CMT Ces mycobactéries sont responsables des maladies graves mais différentes de la tuberculose « 31 ».

A) ***Mycobacterium avium* intracellulaire** (MAC), scindé en trois sous espèces :

1/*M. avium* subsp *avium*.

2/ *M. avium* subsp *paratuberculosis*.

3/ *M. avium* subsp *sylvaticum*

B) ***M. leprae*** : aussi appelé bacille de Hansen, qui infecte l'homme « 32 . 33 ».

4.1.2. 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 « 34 ». Elles sont classées en deux catégories :

a) **Mycobacteries opportunistes** : qui provoquent des infections souvent bénignes, mais cliniquement identiques à la tuberculose « 35 », citons par exemple, *M. avium* intracellulaire, *M. kansasii*, *M.xenopi*, *M. ulcerans*, *M. gordonae*.

b) **Mycobacteries saprophytes** : sont très nombreuses dans la nature, *M.phlei*, *M.smegmatis*, *M.vaccae* « 36 »

Chapitre I Généralités

4.2. Morphologie :

Les mycobactéries sont des bactéries qui se présentent sous forme de bacilles fins droits ou légèrement incurvés occasionnellement ramifiés, immobiles, non sporulés, aérobies et qui mesurent de 1 à 10 μm de long pour 0,2 à 0,6 μm de diamètre.

La structure de leur paroi est rattachée à celle des bactéries à Gram positif mais est plus complexe (**fig 2**) : à la périphérie du peptidoglycane, on trouve une couche d'arabinogalactane, et plus à l'extérieur des acides mycoliques, acides gras à longues chaînes carbonées (60 à 90C). La couche la plus externe est constituée de glycolipides (dimycolate de tréhalose notamment), de phospholipides, de protéines, de mycosides (des peptidoglycolipides), ces derniers formant une pseudo-capsule, et d'un lipoarabinomannane. La paroi est donc épaisse (7 à 8 nm) et très riche en lipides (60%). »37 »

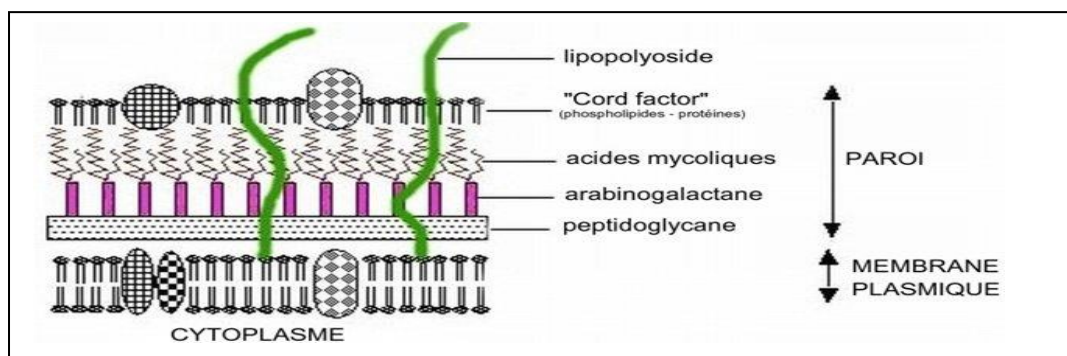


Figure 2 : Schéma de la structure de la paroi des mycobactéries. « 38 »

Le critère bien connu du genre c'est sa propriété tinctorial particulière : l'acido-alcool résistance qui est liée à la présence dans leur paroi (Cf. figure 3) de forte proportion de lipide qui sont principalement, les acides mycoliques. Ces acides gras à longue chaîne carbonée (a ramifiés, β -hydroxylés) sont liés au peptidoglycane (PG) par l'intermédiaire d'arabinogalactane (AG) (arabinose et galactose). Ils constituent une barrière hydrophobe tout autour de la cellule. Ils gênent ainsi la libération par traitement acide et alcool puissant, des colorants une fois absorbés « 39 »

Chapitre I Généralités

Au sein de cette structure se trouvent des protéines et des peptides qui ont des activités antigéniques ou physiologiques diverses (le support de l'activité tuberculique). « 41 »

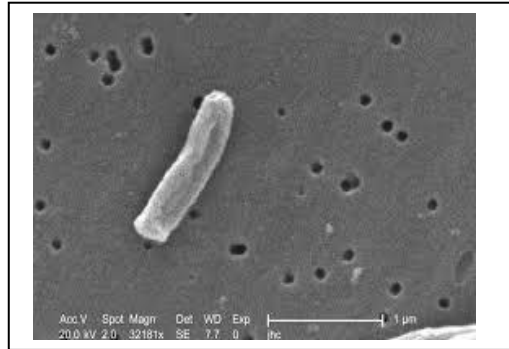


Figure 3 : Morphologie des mycobactéries. « 40 »

4.3. Génome :

Le génome de *Mycobacterium bovis* est identique à 99,9% à celui de *Mycobacterium tuberculosis*. Le génome des mycobactéries est très riche en Guanine+Cytosine (GC=66 à 71%). Il existe différentes méthodes de caractérisation des souches de *Mycobacterium*, basées sur l'identification de polymorphismes au sein de régions spécifiques du génome.

Les zones les plus polymorphes se localisent dans deux types de structures génétiques : Des segments de gène codant (les protéines) et Des séquences non codantes (séquences d'insertion ou des séquences répétitives) « 42 »

4.4. Caractères biologiques :

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

Mycobacterium bovis est un pathogène intracellulaire obligatoire qui possède un spectre d'hôte large. Cependant, *M. bovis* peut survivre dans l'environnement extérieur ; les

Chapitre I Généralités

conditions de survie ne sont pas précisément connues et sont difficiles à objectiver de manière expérimentale. « 43 ».

4.5. Caractères culturels :

M.tuberculosis ne pousse pas sur les milieux usuels. Il nécessite des milieux très enrichis.

Le plus employé est un milieu à l'œuf, le milieu de LOEWENSTEIN-JENSEN. Sur ce milieu il donne des colonies de teinte crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en chou-fleur, tout à fait caractéristiques. Fait important, les colonies n'apparaissent qu'en 21 jours en moyenne (temps de division de *M.tuberculosis* = 20 heures).

Parmi les nombreux milieux de culture qui ont été proposés, seul un nombre limité est couramment employé :

Milieu de Löwenstein-Jensen: milieu de référence pour la détermination de la nature eugonique ou dysgonique des colonies.

Milieu de Dubos.

Milieu Middlebrook : Le temps de division de *M.tuberculosis* étant de 20 heures en moyenne, les cultures ne seront positives qu'après au moins trois semaines d'incubation à 37°C pour les milieux solides et une à deux semaines pour les milieux liquides. (KHIDER, s.d.)
« 44 »

4.6. Caractères biochimiques

M.tuberculosis est aérobie strict. Il est catalase positive, nitrate positif. Au cours de sa croissance il synthétise une quantité importante d'acide nicotinique ou niacine qui peut être mise en évidence par une épreuve biochimique, le test de KONNO ou niacine-test. La positivité de cette épreuve est spécifique de *M.tuberculosis*. « 45»

**Mycobacterium tuberculosis*: Catalase thermolabile , Nitrate reductase positive, Niacine test positive.

**Mycobacterium bovis*: Catalase thermolabile, Nitrate négatif, Niacine négative. « 46 »

Chapitre I Généralités

4.7. Caractères génétiques :

Le génome de la souche *M.tuberculosis* comprend plus de 4.4 méga bases correspondant à 4000 gènes des protéines et 50 gènes codant des acides ribonucléiques. A la différence des autres bactéries, une très grande partie de ses capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation de toutes sortes de lipides.

En effet, le bacille tuberculeux pourrait certainement utiliser les lipides composant les membranes des cellules hôtes comme source d'énergie. Le *M.tuberculosis* est caractérisé par la présence d'un seul opéron d'ARN, ce qui contribuerait à expliquer la lenteur de la multiplication et de croissance du bacille. La stabilité génétique est remarquable avec un niveau de variation allélique très faible (600 fois plus faible que *Niesseria méningitidis*). (COLE, BROSCH, PARKHILL, GARNIER, & CHURCHER, 1998) « 44 »

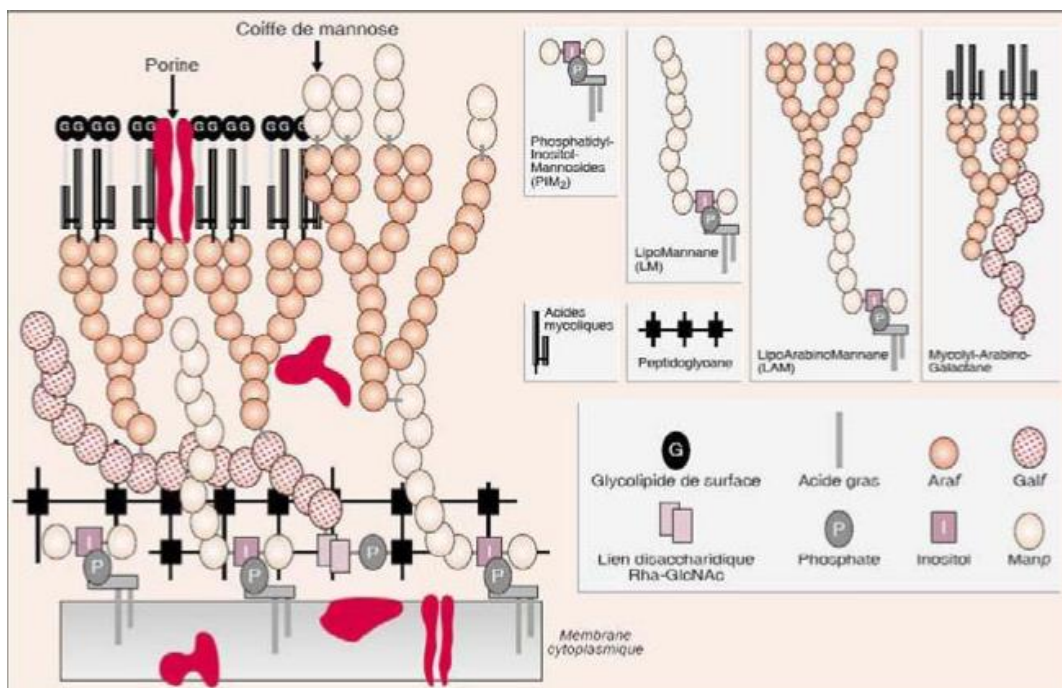


Figure 4 : Représentation schématique de l'enveloppe mycobactérienne et de ses principaux constituants « 70 ».

4.8. Sensibilité et résistance aux agents physico-chimiques :

M.tuberculosis est très sensible à la chaleur (20 minutes à 60C°, 20 secondes à 75C°), aux rayons ultra-violets et aux rayons X. En revanche, il résiste au froid et à la dessiccation. La lyophilisation est d'ailleurs un excellent moyen de conservation.

Détruit par l'alcool en 5 minutes, M.tuberculosis résiste plus que les autres bactéries aux acides dilués, aux antiseptiques et aux détergents. « 45 »

Elles résistent aux antibiotiques usuels (pénicilline, tétracycline, chloramphénicol.) « 6 »

4.8.Pouvoir pathogène des mycobactéries:

Le pouvoir pathogène des bacilles tuberculeux dépend de l'espèce du bacille et de la réceptivité et sensibilité de l'hôte.

Contrairement aux autres bactéries pathogènes le genre Mycobacterium ne possède pas de facteur de virulence classique, de type toxine, Il est considéré comme un parasite intracellulaire facultatif « 47 »

Les mycobactéries pathogènes strictes sont responsables des maladies spécifiques :

les quatre espèces M. tuberculosis, M. bovis, M. avium et M. africanum sont responsables de la tuberculose :

- Mycobactérium tuberculosis est responsable de la tuberculose humaine, Les hôtes possibles sont les hommes, les canidés, les canaris et les psittacidés.
- Mycobacterium bovis est l'agent responsable de la tuberculose bovine, mais se retrouve dans quelques rares cas d'infections humaines.
- Mycobacterium avium est l'agent de la tuberculose aviaire.
- Mycobactérium africanum est un parasite strict de l'homme. Il est responsable de pathologies en Afrique Occidentale et Centrale.
- Les mycobactéries « atypiques » présentent de nombreuses espèces saprophytes mais aussi quelques espèces pouvant provoquer chez l'Homme soit des infections locales (cutanées ou ganglionnaires), soit des syndromes pseudo-tuberculeux. « 48 »

5. Physio pathogénie et réaction immunitaire :

5.1. Immunité cellulaire :

c'est le mécanisme de défense qui permet au sujet infecté de ne pas développer la maladie en bloquant ainsi le processus de multiplication du germe par la mobilisation des lymphocytes T « 49 », Dans le cas contraire, une tuberculose maladie pourrait bien s'installer. Cela démontre l'importance de la réponse immunitaire à médiation cellulaire dans l'infection tuberculeuse. Cependant, après pénétration du Mycobacterium dans l'organisme, il y a des manifestations inflammatoires locales déterminant une hypersensibilité retardée « 50 ».

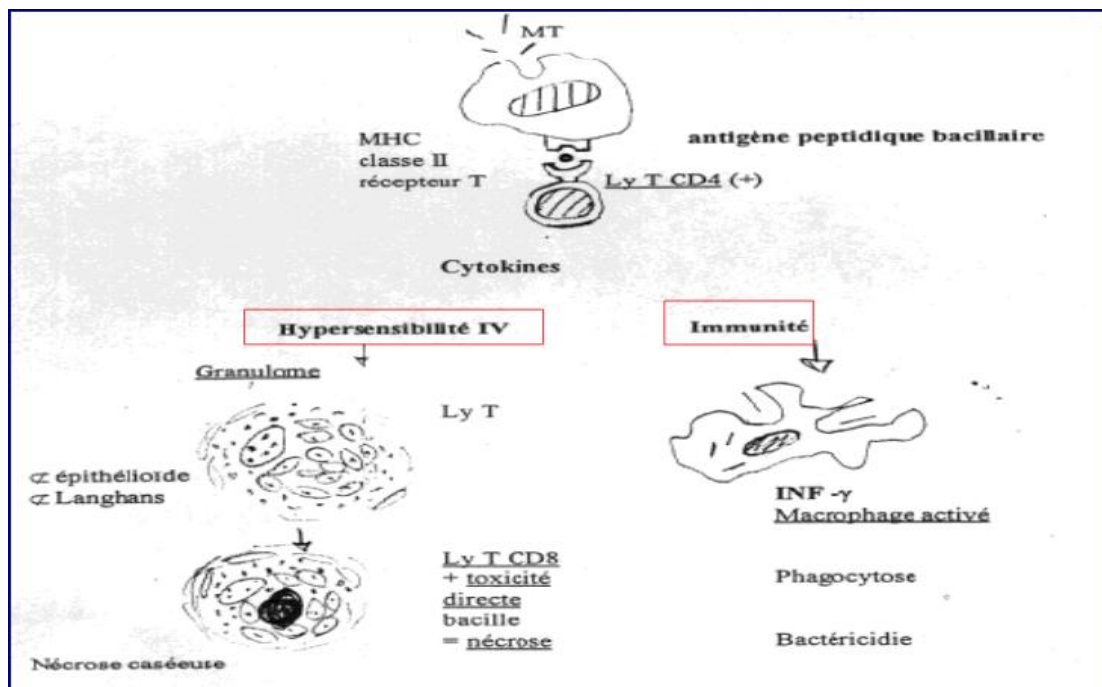


Figure 5 : Conséquence de la réaction Immunitaire « 77 ».

5.2. Développement de l'hypersensibilité de type IV :

Chapitre I Généralités

C'est l'ensemble des manifestations locales induites par une pénétration du Mycobacterium dans un organisme (primo-infection) et donc le début n'apparaît qu'à la 12ème heure et atteignant un maximum entre 48 – 72 heures. L'hypersensibilité retardée peut être révélée chez le bovin par injection d'extrait bacillaires (tuberculine).

Chez l'Homme elle est mise en évidence par l'Intradermo réaction ou test de Mantoux qui consiste à injecter sous l'épiderme, une dose d'antigènes permettant de visualiser

La présence ou l'absence d'une réaction allergique (taille de la papule) après 48 à 72 heures. Ce test n'est cependant pas très sensible, en particulier chez les patients immunodéprimés « 51 ».

5.3. Apparition des anticorps :

L'infection tuberculeuse induit exclusivement le développement d'une immunité cellulaire, représentée essentiellement par les lymphocytes T qui est ensuite complétée par la défense humorale, pour détruire ou inhiber les bacilles tuberculeux. Les antigènes des bacilles après la phagocytose provoquent l'activation de lymphocytes non spécifiques qui deviennent des lymphocytes spécifiques CD4 et CD8. Chez l'animal, les anticorps anti M.bovis interviennent plus tardivement après l'hypersensibilité retardée « 52 »



Chapitre II:
Tuberculose Humaine



Chapitre II : La tuberculose Humaine.

1. Définition :

La tuberculose est une maladie microbienne contagieuse due à *Mycobactérium tuberculosis* ou bacille de Kock. C'est un fléau de l'humanité depuis ses origines (peste blanche) en progression dans les pays en développement en raison de la poussée démographique et de l'épidémie de SIDA ; stationnaire, voire progressant dans certains pays industrialisés. La tuberculose atteint les poumons dans 70 à 80 % des cas, parfois en association avec d'autres localisations. Celles-ci peuvent évoluer isolément (tuberculose ganglionnaire, uro-génitale, ostéo-articulaire, cérébro-méningée...). « 53 » OMS précise dans ce cadre que ces progrès ont été impressionnants ces dernières années : la mortalité par tuberculose a diminué de plus de 40% dans le monde depuis 1990 et son incidence est en baisse « 54 ». Cependant, la charge mondiale de la tuberculose reste considérable et des défis importants subsistent devant la co-infection tuberculose-VIH et l'augmentation du nombre des souches résistantes aux anti-bacillaires.

2. Transmission :

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

a) *Mycobactérium tuberculosis* :

Le malade bacillifère est l'agent principal de la transmission par voie aérienne, il expulse les bacilles dans de petites gouttelettes de sécrétion salivaire, dites "gouttelettes de Flügge", en parlant ou en toussant. Ces gouttelettes sèchent rapidement et peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Lors d'une inspiration, les plus petites d'entre elles (5µ de diamètre) sont entrées jusqu'aux alvéoles, tandis que les plus grosses sont : soit bloquées au niveau des voies aériennes supérieures où elles vont entraîner un chancre d'inoculation qui peut passé inaperçu et par la suite donner des adénopathies cervicales. Soit rejetées grâce aux mouvements mucociliaires puis habituellement avalées « 55 »

Les autres voies de transmission sont exceptionnelles. Les lésions tuberculeuses ouvertes, autres que pulmonaires, sont sources de contamination faible telle que la tuberculose ganglionnaire ou ostéo-articulaire fistulisée, rénale ou digestive. La transmission percutanée du bacille tuberculeux est très rare et demeure sans importance épidémiologique « 56»

b) Mycobactérium bovis :

La transmission de M.bovis à l'homme se fait le plus souvent sur le mode indirect par ingestion de lait cru qui constitue un véhicule idéal. Les bacilles se mettent en émulsion dans la graisse, et leur migration à travers le mucus vers le tissu lymphoïde du tube digestif est facilitée par la digestion simultanée des aliments « 57 » L'infection humaine par le M.bovis est en voie d'élimination dans les pays développés, ceci résulte de la pasteurisation du lait et des programmes de contrôle du bétail « 57 »

c) Le risque de transmission :

Seuls les cas de tuberculose pulmonaire sont contagieux mais l'intensité de la transmission dépend beaucoup de la richesse en bacilles de l'expectoration. La contagiosité a lieu généralement avant le diagnostic et ne deviendra nulle qu'après deux semaines d'un traitement efficace et bien conduit. « 56 »

3. Epidémiologie dans le monde :

A/Dans le monde:

La tuberculose sévit dans toutes les parties du monde. En 2018, le plus grand nombre de cas nouveaux a été enregistré dans la Région de l'Asie du Sud-est, avec 44% de cas nouveaux, suivie de la Région africaine, avec 24 % de cas nouveaux, et du Pacifique occidental avec 18%.

En 2018, 87 % des cas nouveaux se sont produits dans les 30 pays à lourde charge de tuberculose. Huit pays ont totalisé les deux tiers des nouveaux cas : Inde, Chine, Indonésie, Philippines, Pakistan, Nigéria, Bangladesh et Afrique du Sud. « 57 »

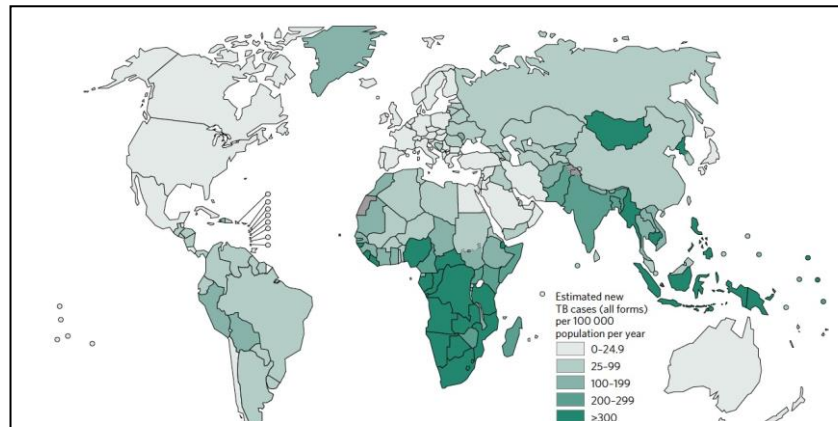


Figure 6: Estimation du nombre de nouveaux cas de tuberculose par pays en 2018. « 58 »

B/En Afrique:

L'incidence de la tuberculose humaine est de 259 cas pour 100 000 personnes par an, Depuis 1985, le nombre de cas a été multiplié par 2 dans L'Afrique Subsaharienne (Nigéria, Kenya, Zimbabwe, Ouganda, Tanzanie, l'Afrique du Sud et la République Démocratique du Congo « 59 »).

C/En Algérie:

En Algérie, la tuberculose est l'un des problèmes majeurs de santé publique. Une grande proportion de la population est infectée par le bacille tuberculeux avec une prédominance chez les personnes âgées de plus de 20 ans (Guide de la Lutte Anti-Tuberculeuse, 1996). Plus de 22.000 cas de tuberculose ont été déclarés en Algérie en 2014. La répartition géographique de la maladie montre un gradient Nord/Sud de l'incidence, avec 72 cas/100000 habitants au nord, 48 cas/100000 habitants au niveau des hauts plateaux, et 27,08 cas/100000 habitants seulement au Sud en 2011 « 60 ». La répartition de la tuberculose en fonction du sexe montre un sex-ratio H/F de 1,07 (51,7% de cas chez les hommes).

La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge montre que la maladie touche l'individu à tous les âges de la vie, plus rarement chez les enfants, avec deux pics : l'adulte jeunes, entre 25 et 34 ans avec une incidence de 96 cas/100 000 habitants et le sujet âgé de 65ans et plus (112cas /100000 habitants) « 61 ».

Année	Incidences		
	TPM+	TEP	TB
2001	26.2	26.9	60.
2002	26.9	28.1	60.
2003	27.3	28.7	62.
2004	26.0	29.7	63.
2005	26.6	31.3	65.
2006	28.2	31.4	65.
2007	25.8	31.4	63.
2008	25.2	28.2	58.
2009	24.5	32.4	63.
2010	23.1	32.7	60.
2011	21.7	33.3	59.
2012	19.4	32.7	56.
2013	18.6	31.1	53.
2014	17.2	35.4	57.

Tableau 1 : L'incidence de la tuberculose humaine en Algérie (2001/2014) « 62 ».

4. Pathogénie :

Il existe deux phases;: la primo-infection et la tuberculose-maladie :

A. Primo-infection:

La primo-infection tuberculeuse (PIT) est la conséquence du premier contact infectant de l'homme avec le BK « 63 » Elle est caractérisée par une réaction immunitaire avec virage spontané de la réaction cutanée à la tuberculine « 64 » 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 sérofibrineuse. 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 « 64 ».

B. 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 « 65.66 ». 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 %) « 66.67 » 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...) « 68.69 » De début progressif, ses signes cliniques sont nombreux mais non spécifiques avec, le plus souvent, toux et expectoration chroniques évoluant dans un contexte d'altération progressive de l'état général, fébricule et sueurs nocturnes.

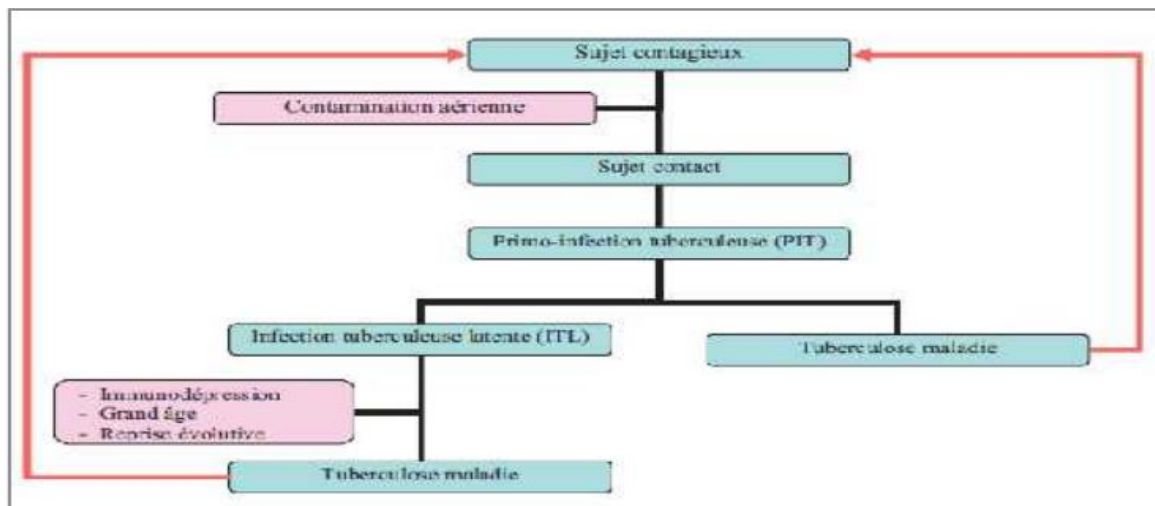


Figure 7 : Etapes d'évolution de la tuberculose humaine « 64 »

Aspects cliniques de la tuberculose :

L'infection due au bacille tuberculeux appelé bacille de Koch (BK) peut se présenter sous diverses formes : pulmonaires dans deux tiers à trois quarts des cas, et/ou extrapulmonaires, tous les organes pouvant être potentiellement atteints (ganglions, méninges, os, etc) « 64 ».

➤ **Tuberculose pulmonaire :**

Le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent plusieurs semaines « 71 ».

Les signes cliniques associent habituellement une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement et anorexie, une fièvre plutôt vespérale, des sueurs nocturnes quasi constantes, et des signes respiratoires (toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques « 64 ».

Tuberculose miliaire : C'est une infection généralisée, disséminée par voie hématogène (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc) faite de multiples granulomes a forme miliaire survient classiquement peu de temps après une primo-infection ou à un stade terminal d'évolution d'une tuberculose chronique non traitée « 64 ».

➤ **Formes extra-pulmonaire de tuberculose :**

Associées ou non à une atteinte pulmonaire, elles représentent environ 25 % des cas déclarés. L'infection des différents organes par voie hématogène, lymphatique ou aérienne peut se traduire par une localisation prédominante alors que le foyer initial a depuis longtemps disparu « 64 ».

Formes ganglionnaires : La tuberculose ganglionnaire représente la forme la plus fréquente des TEP (de 20 à 30 %). Les adénopathies périphériques sont cervicales, rarement axillaires ou inguinales. Dans un premier temps se développe de façon insidieuse une tuméfaction indolore. Les adénopathies deviennent indurées, fluctuantes et se fistulisent dans 10 % des cas « 71 ». Plus souvent associées à des signes généraux (fièvre, perte de poids) et à une localisation pleuropulmonaire concomitante. Ces formes plus généralisées sont en particulier décrites au cours du sida « 64 ».

La plus fréquente localisation ostéoarticulaire est la spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott. Elle correspond à une atteinte vertébrale et discale avec formation d'abcès froids paravertébraux pouvant entraîner des déformations rachidiennes et des tassements vertébraux ainsi que des complications neurologiques par compression « 49 ».

Formes urinaires : Une tuberculose rénale peut survenir quelle que soit la forme de tuberculose. Souvent il est retrouvé de façon concomitante une localisation pulmonaire qui n'est pas nécessairement active « 64 ». Le diagnostic est habituellement tardif. Une cystite rebelle associée à une hématurie microscopique et à une leucocyturie aseptique peuvent évoquer le diagnostic « 71 ».

Formes génitales : Epididymite chez l'homme, salpingite subaiguë ou péritonite chez la femme sont parfois les manifestations révélatrices d'une TEP « 71 ».

Chez l'homme, une atteinte génitale est fréquemment associée à l'atteinte rénale, pouvant impliquer la prostate, les vésicules séminales, les épидидymes et les testicules. Le diagnostic est suggéré par la mise en évidence de calcifications repérables à l'examen clinique. Chez la femme, la tuberculose génitale débute par une salpingite, à partir de laquelle l'infection peut progresser vers les autres organes génitaux, et provoquer une stérilité « 64 ».

Formes digestives : La contamination du tube digestif se fait par la déglutition de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être impliqué, depuis la bouche jusqu'à l'anus, sous forme d'ulcérations ou de masse d'allure tumorale exubérante pouvant faire dévier le diagnostic « 64 ».

Formes neuro-méningées : La méningite tuberculeuse se présente sous la forme d'une méningite d'installation plutôt progressive sur quelques semaines, isolée, ou associée à des signes neurologiques focaux, avec en particulier une atteinte évocatrice de la base du crâne. Le début est souvent insidieux (fièvre, anorexie, vomissements, régression pondérale, céphalées) avec des troubles du comportement (irritabilité, apathie) qui sont parfois les seules manifestations à attirer l'attention, et plus tardivement des signes neurologiques (convulsions, paralysie oculomotrice, troubles de conscience, coma) « 64 »

Pleurésie, péricardite et péritonite tuberculeuse : L'extension à la plèvre ou au péricarde se fait par suffusion de contiguïté. Les pleurésies et péricardites tuberculeuses sont classiquement décrites dans les semaines ou mois suivant une primo-infection. Cependant, ces atteintes séreuses peuvent être concomitantes d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une miliaire « 64 ».

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 « 64 ».

5. Lésions :

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 granulomatoses simples sans nécrose et celles avec du nécrose « 72 » (Cf figure 8) (Cf figure 9).

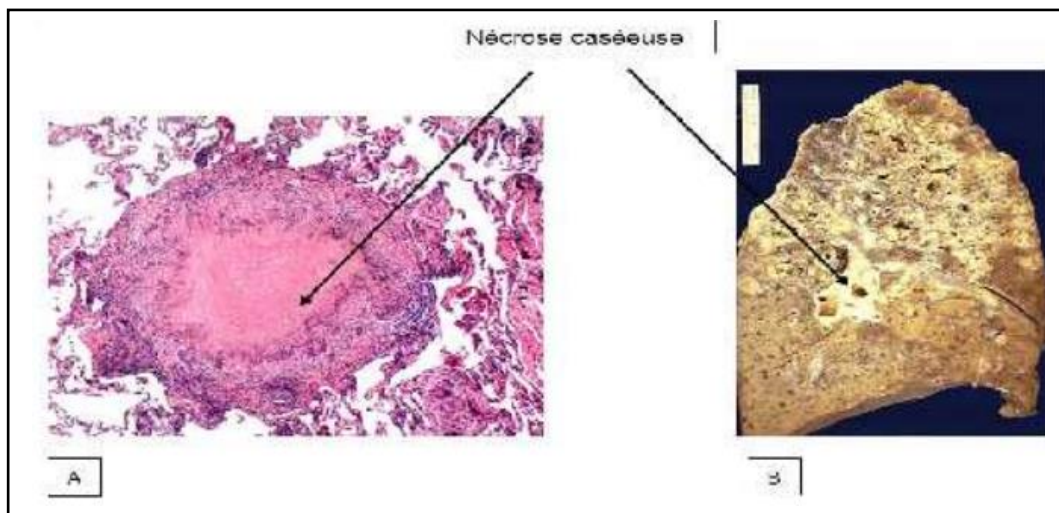


Figure 8 : lésion (caséum) -tuberculose humaine « 73 »

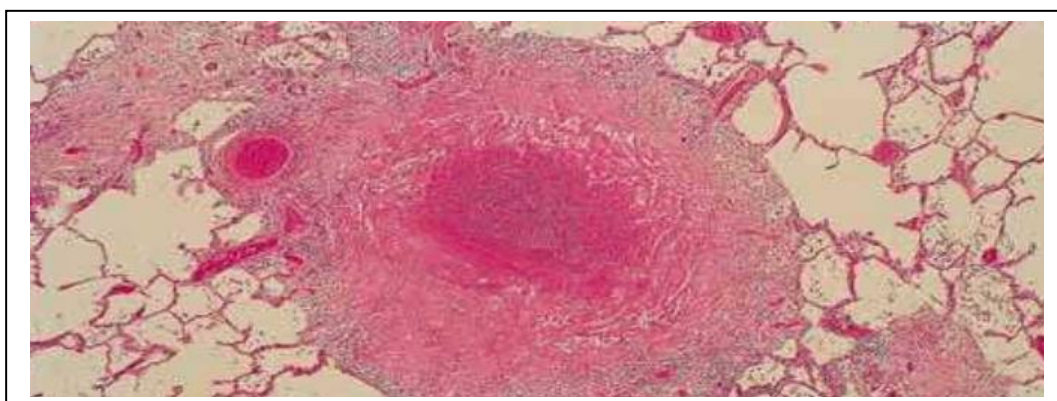


Figure 9: Préparation histologique du poumon (granulome caséux tuberculeux).

(Granulome sans nécrose centrale) « 74 »

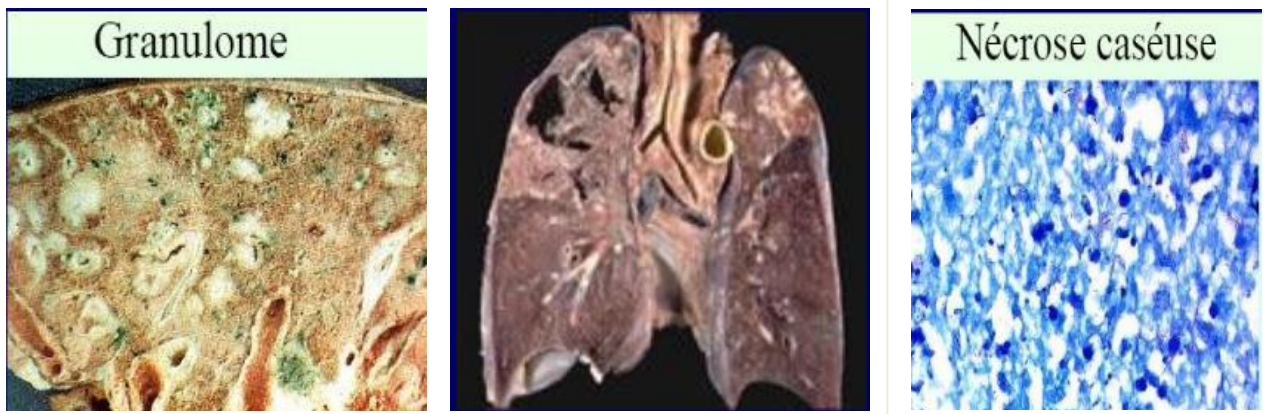


Figure 9 : Caverne tuberculeuse « 77 »

Aspect macroscopique :

➤ **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 « 75 ».

➤ **Tuberculose extra-pulmonaire:**

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.

Tuberculose ganglionnaire : plusieurs lésions tuberculeuses peuvent s'observer :

- 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. « 75 »

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 « 76 »

Voies uro-génitales:

Le **bassin**: 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 « 76 ».

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 malabsorption. Les tuberculoses 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 « 53 ».

Examen complémentaire :

Figure 11 : Radiographie thorax:

Images nodulaires, cavitaires «cavernes»

Opacités en plage «infiltrats». « 77 »



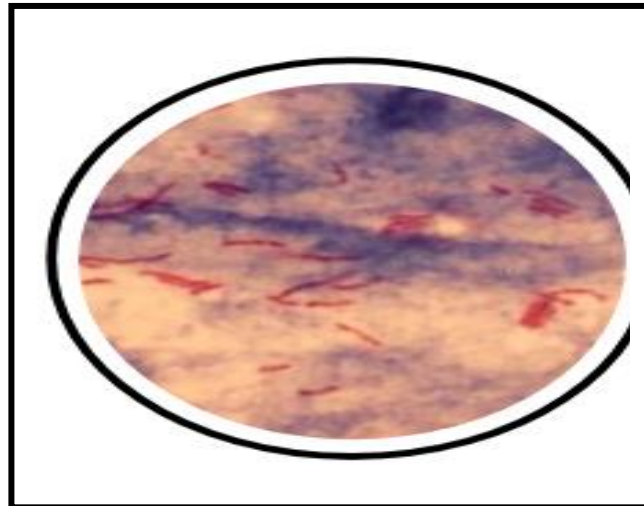


Figure 12: Examen bactériologique Direct des crachats. « 77 »

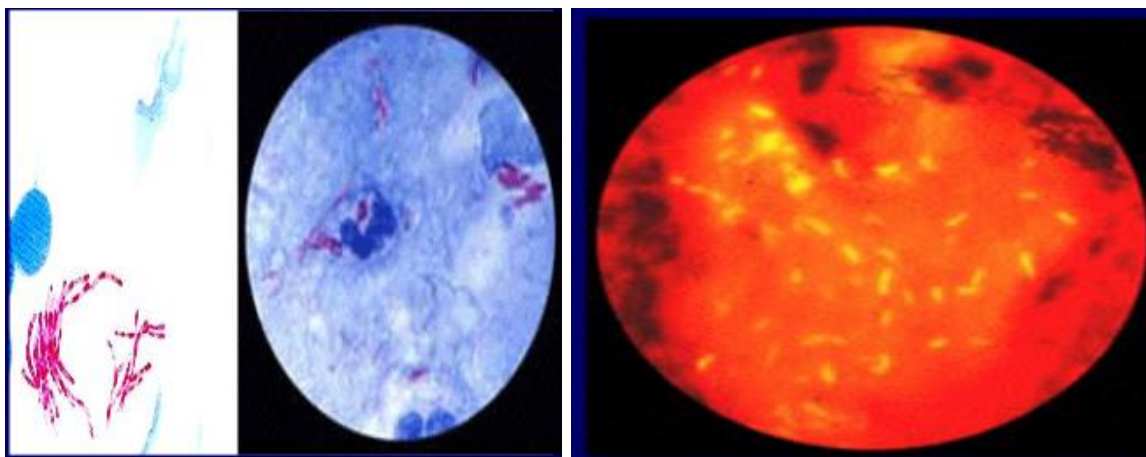


Figure 13 : Examen microscopique Coloration de Ziehl-Neelsen et à l'Auramine. « 77 »

6. Traitement :

Le traitement de toutes les formes de tuberculose-maladie repose sur la prise régulière d'antibiotiques. Le repos, l'arrêt des activités professionnelles sont décidés en fonction de l'état clinique et/ou de la situation sociale du malade.

Le traitement antibiotique de la tuberculose-maladie est très bien codifié, de même que les examens cliniques et paracliniques de surveillance qui doivent être effectués. La primo-infection patente avec signes radiologiques et/ou généraux doit être considérée comme une tuberculose-maladie et traitée comme telle. « 78 »

Le traitement standard dure 6 mois. Il repose sur l'administration quotidienne, pendant les 6 mois, d'isoniazide (5 mg/kg/jour) et de rifampicine (10 mg/kg/jour) en une seule prise

orale à jeun (30 minutes à 1 heure avant les repas ou 2 heures après). Durant les 2 premiers mois (phase initiale), le traitement comprend en plus le pyrazinamide (25 mg/kg) et l'éthambutol (15 mg/kg). L'isoniazide et la rifampicine sont poursuivis seuls durant les 4 mois suivants (phase de continuation). « 78»

La surveillance clinique et paraclinique minimale qu'il y a lieu d'effectuer tout au long des 6 mois. La majorité des antibiotiques étant excrétés par voie rénale, la fonction rénale doit être contrôlée avant le début du traitement. Si elle est normale, elle n'a pas lieu d'être contrôlée à nouveau. « 78 ».



Chapitre III:
Tuberculose Animale



Chapitre III Tuberculose Animale

Chapitre III : Tuberculose Animale.

Tuberculose Bovine :

1. Définition :

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse, contagieuse, d'évolution chronique. L'infection est due à *Mycobacterium bovis*. Elle est transmissible à l'homme et à des nombreuses espèces animales « 79 ». C'est une maladie à déclaration obligatoire « 80 ».

2. Pathogénie :

Après pénétration dans l'organisme, *M.bovis* est à l'origine d'une infection qui se déroule généralement en deux phases.

➤ Primo-infection:

La pénétration dans l'organisme des bacilles aboutit à la phagocytose d'une partie de ces derniers. La partie phagocytée non détruite se multiplie dans les phagocytes. Cette multiplication conduit à la formation d'une lésion initiale « chancre d'inoculation » en 8 à 15 jours, Cette lésion se double, à la faveur du drainage lymphatique des bacilles, d'une lésion tuberculeuse des nœuds lymphatiques locorégionaux « 81 ».

L'association de chancre d'inoculation et l'adénopathie satellite forment le complexe primaire. Les localisations du complexe primaire peuvent être très différentes « 81 ».

Les organes les plus souvent atteints sont les poumons, le tube digestif, le foie, les organes génitaux, la mamelle et l'œil « 82 ».

Les évolutions possibles de ce complexe sont soit: une guérison, une stabilisation ou une généralisation précoce.

La guérison est marquée par une destruction du bacille tuberculeux et une cicatrisation des lésions après résorption du caséum.

La stabilisation résulte d'un équilibre entre les mycobactéries et les défenses de l'organisme, La réaction immunitaire provoque des lésions de nécrose de caséification. L'anoxie provoquée par cette nécrose caséuse aboutit à un arrêt de la multiplication des

bacilles. Le nombre de bacilles dans la lésion diminue, mais ceux qui survivent restent virulents. Les lésions se rétractent, se calcifient ou s'enkystent « 81 ».

la généralisation précoce peut être ralentie ou aigue. La mort ou la stabilisation sont les deux suites possibles « 81 ».

➤ **tuberculose secondaire:**

La deuxième phase de l'infection résulte d'une prolifération qui diffuse vers d'autres organes, après réactivation du foyer primaire, ce qui entraîne une tuberculose chronique d'organe « 20 » si les défenses de l'organisme sont efficaces. Deux formes de tuberculose chronique d'organe doivent être différenciées, les formes ouverte et fermée. Dans le cas d'un affaiblissement général, la surinfection se propage traduisant une tuberculose de généralisation tardive : tuberculose milliaire aigue ou tuberculose caséuse de surinfection. Cependant, ces deux formes sont susceptibles d'une stabilisation définitive ou d'une nouvelle poussée évolutive « 83 ».

3. Symptômes :

La symptomatologie dépend de la localisation des lésions (mammaire, pulmonaire, autres...) et de la mycobactérie incriminée. La tuberculose se caractérise donc par une grande diversité de manifestations chez toutes les espèces, ce qui peut conduire à un diagnostic tardif. Il existe cependant des symptômes fréquents. Le début de la maladie est souvent sans retentissement sur l'état général. Puis, elle est associée à une atteinte de l'état général (asthénie, anorexie, anémie, oscillations thermiques ou troubles locaux) « 84 ».

Premiers stades de la tuberculose bovine n'ont habituellement aucun symptôme décelable, et cela peut prendre plusieurs mois avant que le premier symptôme est détecté. Le premier signe a noté peut-être une toux humide à consonance qui devient rapidement chronique une fièvre peut-être également exister, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques et des nodules peut conduire à un rétrécissement du pharynx, des poumons ou de l'intestin et entraîner ainsi des difficultés respiratoires, en alternance diarrhée et constipation. Même si l'infection est plus fréquente dans les poumons, elle peut également affecter le cerveau, les reins ou la colonne vertébrale. « 85 »

4. Lésions :

Tous les tissus de l'organisme peuvent être touchés par la tuberculose. Mais les lésions tuberculeuses sont situés 60% des cas dans les poumons et les ganglions lymphatiques (plus souvent nœuds lymphatiques de la tête et de la cavité thoracique). D'autres organes peuvent être touchés, comme l'intestin, le foie, les reins, ou les nœuds lymphatiques sous cutanés surtout chez les veaux (faible part des animaux adultes <5%) « 79 ».

➤ **Aspect macroscopique :**

Les lésions macroscopiques retrouvées chez les animaux atteints de tuberculose peuvent être de deux types :

○ **Localisées (tubercules):**

Les tubercules sont gris, miliaires, caséux caséo-calcaires ou fibreux ,La caséification entraîne une nécrose des tissus et une transformation en masse jaunâtre de consistance crémeuse, sèche et friable (aspect semblable à du fromage frais) ou d'aspect granuleux

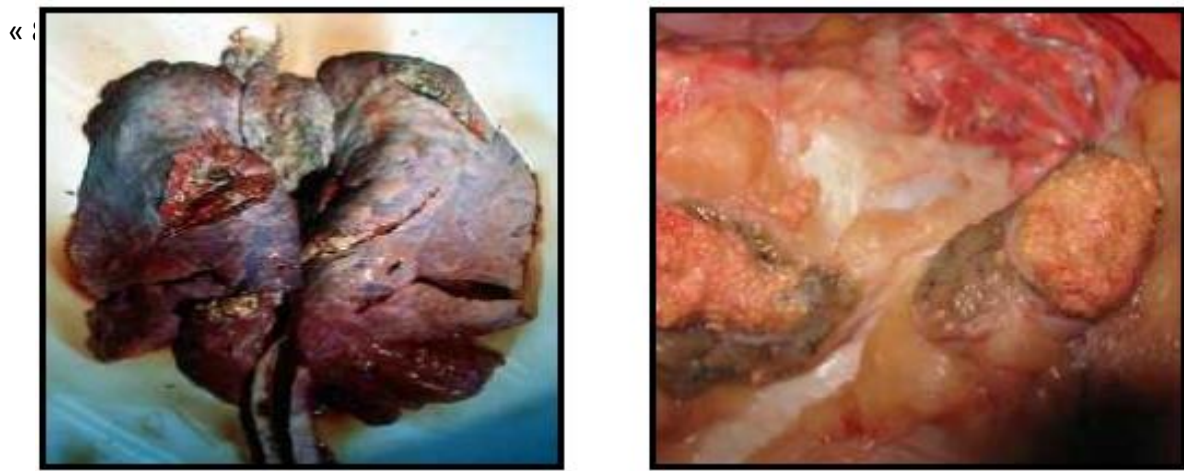


Figure 14 : Aspect macroscopique des lésions de tuberculose sur un poumon de bovin « 87 ».

○ **lésions étendues et mal délimitées (Les infiltrations et épanchements tuberculeux) :**

1/Les Infiltrations: Elles sont des lésions mal délimitées de nature exsudatives, étendues à tout un territoire ou un organe (surtout dans les poumons).

2/ Les épanchements: Ils sont observés dans les cavités séreuses (pleurésie, péricardite, péritonite) parfois dans les articulations ou les méninges. Il s'agit d'un exsudat inflammatoire séro-fibrineux ou séro- hémorragique riche en cellules lymphocytaires « 88 ».

➤ **Aspect microscopique :**

le tubercule est formé d'un centre nécrotique (pouvant se calcifier) homogène appelé caséum, entouré de cellules neutrophiles et épithélioïdes, de quelques cellules géantes et de petits lymphocytes .Tout ceci pouvant subir une fibrose périphérique « 89 ».

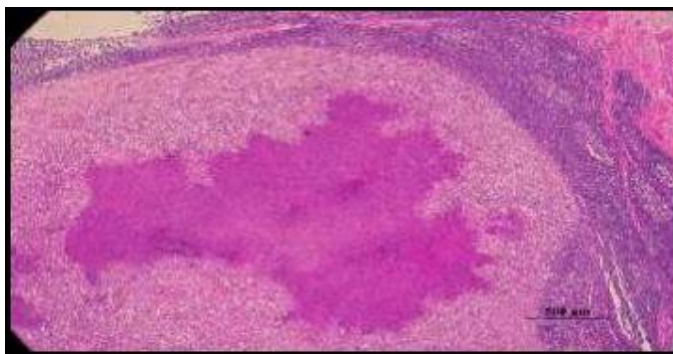


Figure 15 : Observation microscopique d'un follicule tuberculeux après coloration à l'hémalum léosine, vue d'ensemble « 87 ».

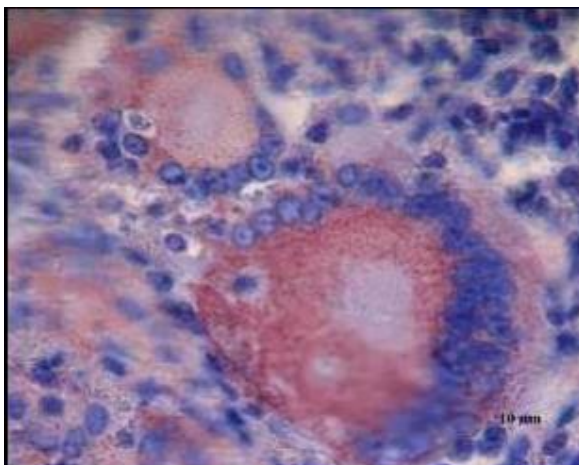


Figure 16 : Observation microscopique de deux cellules de Langhans avec leurs noyaux disposés en fer à cheval « 87 ».

5. Transmission :

➤ **Sources de contamination:**

La contamination peut se faire à partir d'animaux infectés ou de matières virulentes.

○ **Animaux infectés :**

La principale source de contagion de la tuberculose bovine est un animal infecté qu'il soit malade ou non. Le rejet de *M.bovis* est précoce, durable, important (surtout dans la forme ouverte) et irrégulier (l'excrétion varie en intensité dans le temps) « 90 ».

Animaux domestiques: Les troupeaux d'animaux de rente constituent le réservoir principal de *M.bovis*, on entend les bovins en particulier, mais aussi les chèvres, les moutons, les chameaux, les dromadaires et les rennes « 91 ».

Faune sauvage : Les animaux sauvages peuvent agir comme hôtes réservoirs en maintenant et propageant l'infection par la transmission intra-espèces « 92 », et éventuellement retransmettre la tuberculose aux bovins (transmission retour). C'est le cas du blaireau au Royaume-Uni, du phalanger renard en Nouvelle-Zélande ou du sanglier dans certaines régions Nouvelle Zélande ou du sanglier d'Espagne « 93 ».

○ **Matières virulentes:**

Elles sont représentées par :

Les tissus divers: On citera bien évidemment les organes et ganglions, siège du foyer tuberculeux. La bacillémie est rare et transitoire, elle survient lors d'épisodes aigus et surtout à la phase terminale de la maladie .Concernant les muscles, la virulence est conditionnée par deux facteurs : le premier est la proximité du foyer tuberculeux et le second facteur est la virulence du sang. « 94 »

L'excrétion: Ce sont principalement le jetage, la salive, et les expectorations. Les aérosols sont la plus grande source de contamination, puisque la localisation de la tuberculose est pulmonaire dans la majorité des cas « 95 ».Le lait, les urines, et les fèces sont également sources de contamination mais d'importance bien moindre « 96 ».

➤ **Modes de transmission:**

○ **Transmission horizontale :**

La transmission peut être directe ou indirecte « 97 »:

-**Transmission directe** peut se faire, par contact rapproché entre animaux, par inhalation, ingestion ou pénétration transcutanée à travers des lésions ouvertes comme des abcès ou des lésions pulmonaires, permettant l'excrétion de M.bovis dans le milieu extérieur favorisent la transmission « 98 ».

-**Transmission indirecte** se réalise par l'intermédiaire des locaux, des pâturages, des véhicules de transport, des aliments, des abreuvoirs, des eaux d'écoulements « 99 ».

○ **Transmission verticale:**

L'infection se produit par l'intermédiaire des vaisseaux ombilicaux, suite à une infection de l'utérus de mère « 100 », Le nouveau-né issu d'une mère tuberculeuse est sain à la naissance mais peut se contaminer dès la prise du colostrum, et il est donc préférable de l'isoler de celle-ci. « 101 ».

➤ **Voies de pénétration:**

Transmission par la voie respiratoire : c'est la principale voie de pénétration de M. bovis, Elle est considérée comme la voie de pénétration la plus fréquente et redoutable chez les bovins et l'homme « 102 », L'introduction du bacille se fait par inhalation de microparticules qui se déposent dans les alvéoles où les défenses immunitaires sont les plus faibles et par conséquent où les bacilles vont se multiplier « 103 ».

Transmission par voie digestive : par ingestion d'aliments et d'eau souflés par les sécrétions ou matières fécales tuberculeuses Transmission par voie cutanée (par piqure ou souillure de plaies) « 104 ».

Transmission par la voie conjonctivale (possible) « 105 ».

6. Situation épidémiologique de la tuberculose bovine :

➤ **Dans le monde:**

La prévalence de la tuberculose bovine varie d'une zone géographique à une autre, Elle est largement répandue dans les pays en voie de développement, en particulier l'Afrique, l'Asie et l'Amérique latine « 106 », Dans ces derniers, les mesures de contrôle ne sont pas appliquées « 107 », La population mondiale de bovins est de l'ordre de 1,3 milliards « 108 » dont 50 millions sont infectés par M.bovis « 109 ».

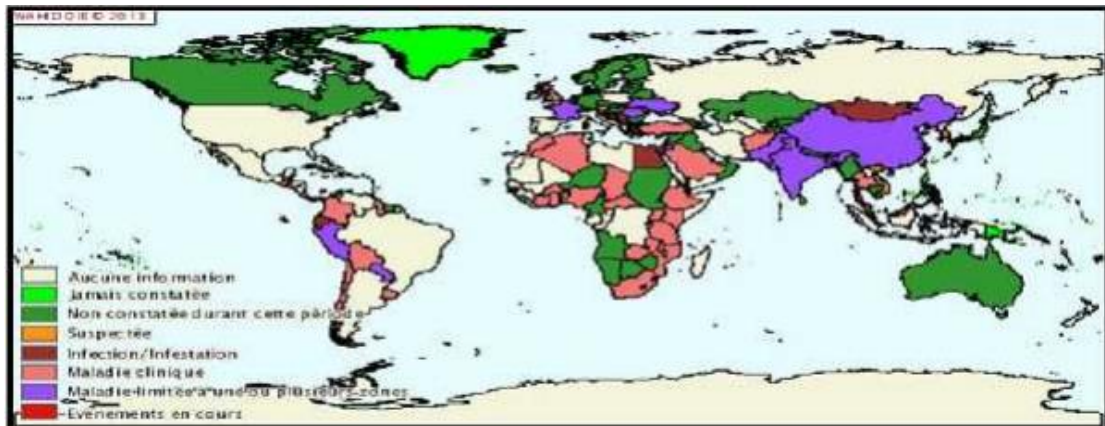


Figure 16: Répartition géographique de la tuberculose bovine dans le monde « 110 ».

➤ **En Afrique:**

La tuberculose occupe une place plus ou moins importante dans les pays Africains, elle fait partie des six maladies considérées comme majeures et prioritaires « 111 », il n'existe pratiquement pas de données fiables sur l'ampleur de la maladie. Les indications sur la prévalence de la tuberculose bovine sont très rares « 112 ». plus de 90% de la population bovine africaine n'est soumise à aucun test de contrôle du M. bovis « 113 ».

➤ **En Algérie:**

L'Algérie est un pays reconnu infecté de la tuberculose bovine « 114 », et les foyers sont répartis sur tout le territoire national « 115 », Le taux d'infection moyen enregistré montre une certaine stabilité, soit un taux de 0,33 % contre 0,39 % notifié au cours de l'année 2003. Le test de l'intradermo-tuberculation a été réalisé sur 93 300 bovins dont 343 se sont révélés-positifs « 116 ».

7. Diagnostic :

➤ **Diagnostic clinique et nécropsique**

○ **Examen clinique**

L'évolution de la pathologie est généralement insidieuse et difficilement détectable chez l'animal vivant, ce n'est qu'à un stade tardif de la maladie que le bovin présentera des symptômes « 117 », ces derniers ne sont pas spécifiquement distinctifs de la maladie « 118 ». De ce fait le diagnostic clinique de la tuberculose est difficile à établir.

○ **Examen nécropsique**

Le diagnostic de la tuberculose à l'abattoir est basé essentiellement sur l'existence de lésions macroscopiques évocatrices de la maladie « 119 ». Ces lésions ne sont visibles que tardivement et peuvent être confondues avec d'autres infections que la tuberculose « 120 ». Par conséquent, l'inspection des viandes ne permet de détecter que 55% des cas de la tuberculose bovine « 121 ».

➤ **Diagnostic expérimental :**

○ **Méthodes directes**

Examen histologique : Examen histopathologique est un outil fiable, plus rapide par rapport à la culture, en outre, cette méthode permet d'identifier des lésions typiques de mycobactéries « 122 », elle n'est donc pas spécifique de M.bovis et nécessite un isolement bactériologique « 120 ».

Examen microscopique : demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. Cette étape clé repose le plus souvent sur une coloration fluorescente à l'auramine, plus sensible que celle de Ziehl-Neelsen (coloration de référence) « 123 ».

a. **Coloration de Ziehl-Neelsen :** Cet examen utilise l'action de la fuchsine phéniquée, suivie d'une décoloration à l'acide et l'alcool avec recoloration avec le bleu de méthylène, il permet d'observer, après examen à l'immersion, des bacilles rouges sur un fond bleu. « 124 »

b. **Coloration à l'auramine :** Le colorant se fixe sur le bacille et lui confère une

Fluorescence qui persistera après l'action combinée de l'acide et de l'alcool « 124 ». La lecture requiert un microscope à lampe à mercure les BAAR apparaissent sous forme des bacilles jaunes fluorescents sur un fond rouge « 123 ».

L'examen microscopique met en évidence les BAAR sans faire la distinction entre les bacilles tuberculeux et mycobactéries atypiques. Il est peu sensible car il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale 10⁴ bacilles/ ml « 125 ».

Culture bactérienne : En raison des exigences nutritives et la croissance lente des bacilles tuberculeux, il est nécessaire d'employer des milieux de culture enrichis et avant les ensemencer, de débarrasser les prélèvements des micro-organismes commensaux dont la croissance est rapide « 126.127 ».

La décontamination des prélèvements repose sur la propriété que les mycobactéries résistent mieux à certains antiseptiques que les autres bactéries. Les produits utilisés sont la soude ou un acide dilué. Le protocole de la décontamination doit être soigneusement respecté pour réduire les risques de contamination de la culture sans tuer trop les mycobactéries « 126.127 » Malgré toutes les précautions, 2 à 5% des cultures soient souillées par insuffisance de décontamination et 50 à 90% des mycobactéries viables sont cependant tuées « 128 ».

Les échantillons sont mis en culture soit sur un milieu à base d'œuf ou à base d'agar, soit en milieu liquide « 129 ».

a. Milieux solides :

Milieux solides à l'œuf coagulés :

Milieu de Löwenstein-Jensen : C'est un milieu solide synthétique composé de sels minéraux, d'œufs, d'asparagine, de glycérine, fécula, citrate, et le vert de malachite. Ce dernier inhibe la croissance des autres micro-organismes et fournit une couleur contrastante, qui permet la détection des petites colonies. « 130 ».

Sur le milieu de Löwenstein-Jensen, les colonies de M.bovis sont dysgoniques, non pigmentées et la surface lisse d'abord plates elles deviennent ensuite bombées et brillantes

en «gouttelettes» sans dépasser la taille d'une tête d'épingle. (Cf. figure 17) « 131 » Par comparaison les colonies de teinte crème-beige, à surface rugueuse, en chou-fleur dite «eugoniques» pour *M.tuberculosis* (Cf. figure 18) « 132 ».

Figure 18 : Colonies de *M.bovis* «133 »

Figure 19 : Colonies de *M.tuberculosis* «133 »

Milieu de Coletsos : Ce milieu permet une culture rapide et abondante avec des colonies plus volumineuses que sur Löwenstein-Jensen C'est un milieu beaucoup plus riche que ce dernier, il permet l'isolement des mycobactéries particulièrement exigeantes (*M.bovis*) « 134 ».

Milieus solides gélosés (Middlebrook 7H10 7H11) :

Ils contiennent des sels minéraux, des vitamines, le vert de malachite, catalase, l'albumine, dextrose, l'acide oléique et du glycérol « 130 » Il faut que les milieux de culture gélosés soient incubés dans une atmosphère enrichie de 10% de CO₂. Dans 95% des cas positive en 3-4 semaines « 128 ».

b. Milieus liquides :

Plusieurs techniques de culture en milieu liquide ont été développées.

Respirométrie radiométrique (système BACTEC) : Il repose sur la détection du ¹⁴CO₂ produit dans milieu liquide 7H12B « 135 ». Contenant de l'acide palmitique marqué au ¹⁴C comme seule source de carbone « 128 » L'appareil BACTEC 460TB® mesure la quantité de CO₂ radioactif dans l'atmosphère du flacon « 124 ».

Milieu Mycobacteria growth indicator tube (MGIT 960) : La détection de croissance est indiquée grâce à un indicateur fluorescent sensible à la concentration du milieu en oxygène. La diminution de la concentration d'O₂ génère une fluorescence. Cette dernière est détectable à l'œil nu ou à l'aide d'un automate (MGIT 960®) « 135 ».

Identification phénotypique des mycobactéries : L'identification des mycobactéries obtenues en culture pure sur milieu solide repose classiquement sur l'étude des caractères cultureux (le temps de croissance, morphologie et pigmentation des colonies) et biochimiques « 126.127 » (Cf. tableau2).

Espèce	<i>M.tuberculosis</i>	<i>M.bovis</i>	<i>M. atypique</i> [86]
Délais de culture	14-28 jours	> 28 jours	4-30jours/plus
Aspect macroscopique	Eugoniques rugueux	Dysgoniques lisse	Rugueux/ Lisses
Couleur	beige	Cire de bougie	-
Pigmentation	Non pigmenté	Non pigmenté	Pigmenté/non
Niacine	+	-	-
Nitrate réductase	+	-	+ /-
Catalase à 22 C°	+	+	+
Catalase à 68 C°	-	-	+
TCH [84]	+	-	+
PNB [42]	-	-	+

Tableau 2: Identification d'espèces à partir des caractéristiques phénotypiques « 136 ».

Amplification génique : Les tests d'amplification génique (PCR) appliqués au diagnostic de la tuberculose, consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique du CMT « 137 » comme la séquence d'insertion IS6110, des gènes codant pour ARN 16S, ou pour différentes protéines comme la 38 KDa, la 65 KDa « 138 » L'avantage de cette méthode par rapport à la culture est sa rapidité de détection et la capacité de détecter même des bacilles non viables « 139 ».

Elle permet de compléter l'analyse bactériologique, notamment pour les prélèvements détériorés inexploitable en mycobactériologie classique « 140 ».

- **Méthodes indirectes :**

Mise en évidence de l'immunité à médiation cellulaire :

Les tests d'intradermo-tuberculation et la libération d'interféron gamma visent à mettre en évidence la mémoire immunitaire suite à un contact avec une mycobactérie du complexe tuberculosis. « 123 ».

a) Intradermo-tuberculation :

L'intradermo-tuberculation est le test standard pour détecter la tuberculose chez les animaux vivants et l'outil de dépistage de base actuellement disponible pour le bétail « 141 ». Elle consiste en une injection intradermique d'un dérivé de protéines purifiées (PPD) de M.bovis ou M. avium, lorsqu'un animal est infecté une réaction d'hypersensibilité retardée aux antigènes utilisés provoque un épaissement de la peau à l'endroit de l'injection « 142 ».

L'épreuve à la tuberculine est habituellement réalisée au milieu de l'encolure, mais peut aussi être réalisée au pli caudal «118 » La réaction est locale, tardive (début après 24 à 48 heures), progressive et durable, c'est pourquoi la lecture du test se fait 72 heures après l'injection « 143 ».

Elle est considérée comme un test intradermique simple lorsque la tuberculine bovine est utilisée seule, et un test intradermique comparatif si les tuberculines bovine et aviaire sont toutes les deux utilisées en même temps « 141 »

✓ Intradermo-tuberculation simple (IDS) :

L'IDS consiste à injecter dans l'épaisseur du derme de l'encolure une certaine quantité de tuberculine bovine, et apprécier au bout de 72 heures, la réaction obtenue au point d'inoculation. Elle est utilisée dans les opérations de prophylaxie des cheptels en zone indemne ou lors des contrôles à l'introduction.

L'IDS a une sensibilité individuelle moyenne de 85% [60 -95 %] et une sensibilité cheptel est proche de 100%. La spécificité de 99% en moyenne [60 -99%] est relativement bonne « 144 » Un résultat positif à la suite d'une IDS nécessite une IDC qui ne peut être réalisée que six semaines pour s'affranchir de toute baisse de réponse induite par celle-ci.

✓ **Intradermo-tuberculation comparative (IDC)**

L'IDC consiste en l'injection simultanée de tuberculine bovine et la tuberculine aviaire en deux points distants d'environ dix centimètres l'un de l'autre. Puis en la comparaison de la réaction de l'animal 72 heures plus tard « 143 », (Cf. tableau3)

Elle est utilisée principalement pour différencier les animaux infectés par *M. bovis* avec ceux sensibilisés à la tuberculine par exposition à d'autres mycobactéries « 143 ». Elle est permet donc de s'affranchir des faux positifs obtenus lors IDS par réaction croisée avec d'autres mycobactéries « 143 ».

	Différence d'épaississement	Résultat du test IDC
Si $\Delta B < 2\text{mm}$	Quel que soit $\Delta B - \Delta A$	Négatif
Si $\Delta B > 2\text{ mm}$	Si $\Delta B - \Delta A < 1\text{mm}$	Négatif
	Si $1 < \Delta B - \Delta A < 4\text{m mm}$	Douteux
	Si $\Delta B - \Delta A > 4\text{ mm}$	Positif

ΔB : épaisseur cutané au lieu d'injection de la tuberculine bovine

ΔA : épaisseur cutané au lieu d'injection de la tuberculine aviaire

Tableau 3: Valeurs des épaissements du pli de peau prise en compte pour le résultat d'une IDC « 143 ».

L'IDC a une sensibilité plus faible de [52 -100%] avec une valeur médiane de 80%, mais une meilleure spécificité de [78,8 -100%] avec une valeur médiane de 99,5% que L'IDS « 143 ».

IDR a ses limites, y compris les difficultés dans l'interprétation des résultats et la précision imparfaite du test. Cette performance insuffisante, en particulier lorsque les animaux infectés ne sont pas détectés mais également l'élimination inutile des animaux faux positif peut avoir des graves conséquences sur la gestion des élevages « 141 ».

b) Dosage de l'interféron gamma :

Plusieurs autres tests ont été développés pour améliorer le diagnostic et le dépistage de la tuberculose bovine, dont notamment le test d'interféron gamma « 141 ».

L'essai est basé sur la libération d'IFN- γ à partir de lymphocytes sensibilisés pendant une période d'incubation de 16 à 24 heures avec un antigène spécifique tuberculine PPD bovine

et avec PPD aviaire (pour effectuer une stimulation comparée) puis une détection quantitative de l'IFN- γ bovin est effectuée avec un ELISA sandwich qui utilise deux anticorps monoclonaux anti-IFN- γ bovin « 145 ».

L'épreuve a une sensibilité élevée comparé à l'épreuve cutanée, Mais ne peut faire la distinction entre l'infection tuberculeuse latente et tuberculose maladie tout comme IDR à la tuberculine « 146 ».

Le choix des antigènes mycobactéries qui déterminent la spécificité du test « 146 ». C'est dans cette optique une nouvelle approche apparaît qui mesure la production d'IFN- γ par les cellules mononuclées stimulées par des antigènes (ESAT-6 et CFP-10) spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis* « 147 ».

Cependant, le dosage de l'IFN- γ n'est pas utilisé en routine pour le diagnostic de la tuberculose bovine, car il exige de livrer les échantillons au laboratoire dans la journée, afin de les analyser à l'aide de techniques relativement complexe et coûteuses « 141 ».

Mise en évidence de l'immunité à médiation humorale :

Tests sérologiques :

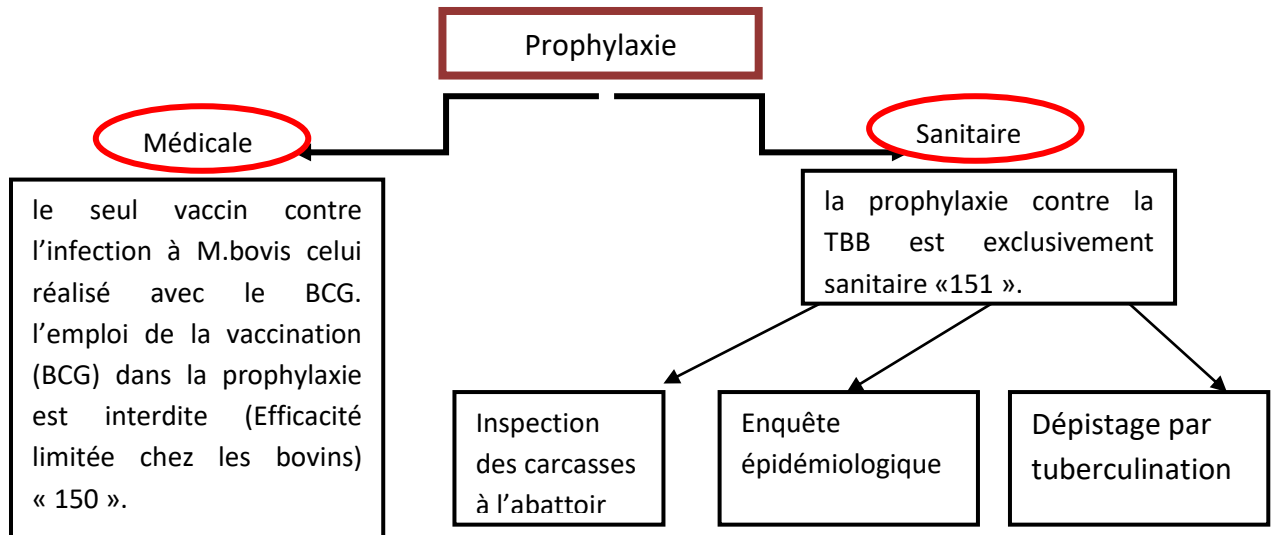
Les tests sérologiques sont basés sur la détection des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes mycobactériens immunogènes « 148 ». L'ELISA apparaît être le meilleur choix un complément, plutôt qu'une alternative pour les épreuves basées sur l'immunité cellulaire. Un avantage de l'ELISA est simplicité, mais sa spécificité et sa sensibilité sont limités chez les bovins, surtout dues au développement irrégulier et tardif de la réponse à l'immunité humorale chez les bovins au cours de la maladie « 118 ».

8. Traitement :

Le traitement médical du bétail affecté par la tuberculose a eu un succès limité et est interdit dans la plupart des pays, en raison que le traitement par des antibiotiques est long, coûteux et générateur d'antibiorésistance. « 149 ».

9. Prophylaxie :

Le contrôle et l'éradication de la TBB constituent un objectif souhaitable à la fois du point de vue santé animale et en raison des implications zoonotiques de M.bovis « 141 ».



✚ Tuberculose des petits Ruminants :

1. Définition et étiologie :

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire « 152 », maladie réputée légalement contagieuse (MRLC) « 153 ». Zoonose majeure qui sévit dans le monde entier « 154 ».

La tuberculose des caprins est souvent causée par M. bovis, bien que M. tuberculosis et M. avium ont été isolés occasionnellement [155]. Cependant, la tuberculose des petits ruminants peut être due à M. bovis, M. caprae ou M. tuberculosis « 156 » Bien que **la tuberculose soit rare chez le mouton**, celui-ci est sensible à Mycobacterium bovis, relativement résistant à M. avium (eaux de boissons contaminées par des excréments d'oiseaux) et résistant à M. tuberculosis « 157 ».

2. Pathogénie :

L'infection des mammifères par le bacille aviaire définit des lésions peu étendues, rarement caséifiées, évoluant rapidement vers la sclérose. Ces lésions sont cependant riches en bacilles : cette contradiction entre le grand nombre de bacilles et leur action cytopathogène faible serait dû à leur faible toxicité « 156 ».

Les mycobactéries atypiques engendrent une mycobactériose localisée, souvent limitée au complexe primaire. Ils provoquent plutôt l'apparition de lésions folliculaires, alors que les bacilles très virulents (*M. bovis* et *M. caprae*) mènent à des lésions exsudatives. « 156 »

les petits ruminants sont plus résistants que les bovins à *M. bovis*, Les lésions sont plus fréquentes et plus graves chez les jeunes ou chez les animaux âgés que chez les adultes, La sensibilité au bacille tuberculeux augmente avec la présence des facteurs qui entraînent une diminution de l'état général; carences, sous-alimentation et conditions d'élevage intensif « 156 ». La structure du tissu, la richesse de la vascularisation et du système macrophagique local, interviennent dans la morphologie des lésions: les lésions exsudatives sont plus fréquentes et plus violentes dans les tissus lâches (poumon) et les cavités pré-formées (séreuses).L'existence de lésions préexistantes (pulmonaires, mammaires, locales liées à l'injection de produits irritants) peut favoriser l'implantation du bacille tuberculeux « 156 ».

Etapas de l'infection : Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'infection peut progresser et il est possible de différencier schématiquement dans le déroulement de la tuberculose deux étapes : **étape primaire** (primo-infection) et **étape secondaire**.

a) **Primo-infection :** Elle est liée à la pénétration du bacille tuberculeux pour la première fois dans un organisme sain et aboutit à une phagocytose d'une partie de ces bacilles. La partie phagocytée non détruite se multiplie dans les phagocytes. Cette multiplication conduit à la formation d'une lésion initiale (chancre d'inoculation). Le drainage lymphatique des mycobactéries aboutit à la formation des lésions dans les nœuds lymphatiques locorégionaux selon la «loi d'adénopathie satellite de PARROT». Le chancre d'inoculation plus l'adénopathie satellite forme le complexe primaire dont la localisation révèle la porte d'entrée « 158 ».

Chez les petits ruminants, d'après les travaux de NIEBERLE et COHRS, le complexe primaire se localise souvent au niveau pulmonaire, parfois au niveau digestif et jamais observé au niveau hépatique, génital, mammaire et conjonctival « 159 ». Le complexe primaire peut évoluer selon trois modes différents: la guérison, la stabilisation ou la généralisation précoce « 160 ».

Etape secondaire Lors d'une baisse des défenses de l'organisme du sujet infecté, il se produit une rupture de l'équilibre entre l'hôte et la bactérie. Les bacilles quiescents (endormis) se réveillent, se multiplient et donnent lieu à la tuberculose maladie dont la symptomatologie dépend du site : poumon (tuberculose pulmonaire); ganglion (tuberculose ganglionnaire); vertèbre (mal de Pott) « 161 ».

Elle résulte d'une prolifération de proche en proche ; les lésions sont regroupées dans un seul organe : tuberculose chronique d'organe. Les lésions, le plus souvent caséuses, peuvent s'ouvrir sur une voie de drainage (formes ouvertes). Cette forme peut se stabiliser ou se généraliser à une tuberculose de généralisation tardive « 156 ».

3. Symptômes :

Ils se caractérisent par une évolution lente, chronique, sur plusieurs mois voire des années.

Cette maladie se caractérise par la fréquence et l'importance des formes cliniquement silencieuses« Il y a plus d'infectés que de malades », « L'infection est la règle, la maladie l'exception » « 156 ». La tuberculose des petits ruminants se manifeste par:

- **Grande variété des aspects cliniques:** tous les tissus et organes peuvent être

Intéressés par le processus (localisations plus ou moins fréquentes selon l'espèce et le mode de contamination).

- **Manifestations cliniques peu caractéristiques,** en dehors de quelques localisations

Particulières. En fin d'évolution, elles vont de pair avec une atteinte importante de l'état général dominée par l'amaigrissement des animaux.

- **Défaut de corrélation entre l'importance des lésions et l'intensité des manifestations observées.**

Conséquences : Ces quelques considérations suffisent à rendre compte des difficultés du diagnostic clinique « 156 ».

Les symptômes passent inaperçus pendant une longue période où l'animal infecté semble être en parfaite santé. En fin d'évolution, il y a une atteinte de l'état général avec des signes peu caractéristiques « 162 ».

La symptomatologie dépend de la localisation des lésions (pulmonaire, mammaire, viscérale, osseuse, cutanée ou génitale) et de la mycobactérie incriminée. Donc la tuberculose se caractérise par une grande diversité de manifestations « 163 ».

Les symptômes de la tuberculose des petits ruminants sont à la fois généraux et locaux.

➤ **Symptômes généraux ;** chez les jeunes animaux, la croissance s'effectue indûment et tardivement, ces animaux gardent un aspect maladif et chétif. Chez le chevreau, la maladie peut avoir une évolution plus rapide et occasionner une mort précoce « 164 ». Les adultes gravement atteints sont habituellement maigres, leurs poils sont ternes et piqués, et leurs peaux sont sèches et adhérentes aux muscles sous-jacents. À la longue, ils finissent par devenir cachectiques, leurs températures d'abord normales, puis irrégulières, s'élevant peu à peu et peut atteindre 41°C, l'appétit disparaît et la rumination devient lente «165 ».

➤ **Symptômes locaux :** La forme Pulmonaire est la plus fréquente (80% des cas) «166 ». (Mucosités jaunâtres et grumeleuses jamais sanguinolentes «167 ») La forme Intestinale est beaucoup plus rare. Elle est souvent asymptomatique ou s'accompagne d'entérite chronique «165 » Chez certaines chèvres se produisent des ulcérations intestinales avec diarrhée et hypertrophie des ganglions digestifs « 164 ». La forme mammaire et génitale : elle se manifeste chez « 168 » Le mâle, elle aboutit à une vaginalite ou à une vagino-orchite à évolution lente, la palpation des testicules révèle parfois des œdèmes et de nodules durs ; chez La femelle, elle entraîne une métrite tuberculeuse fermée ou ouverte et elle conduit à une métrite chronique sèche puis purulente accompagnée de stérilité.

Ces quatre localisations sont les plus dangereuses en termes de transmission. Il y a en effet une excrétion massive de bacille tuberculeux dans le jetage, le lait, les fèces, la semence, le pus « 169 ».

On peut noter la tuberculose sur les séreuses, la plèvre, le péritoine, le foie, les nœuds lymphatiques, aussi des formes osseuses, méningée et musculaires. Des adénopathies tuberculeuses, associées aux lésions des organes correspondant, sont constantes « 156 ».

4. Lésions ;

La tuberculose est le type de maladie infectieuse à évolution chronique, les symptômes et les lésions chez les petits ruminants ont les mêmes caractéristiques générales de la tuberculose des bovins, avec prédominance des lésions pulmonaires associées ou non à des lésions pleurales, hépatiques ou péritonéales « 170 ».

5. Diagnostic ;

Il est basé principalement sur le diagnostic clinique, expérimental, allergique et différentiel (le même diagnostic que la TB Bovine).

6. Traitement et prophylaxie ;

Le traitement de la tuberculose animale est théoriquement possible « 167 » Mais, c'est très loin de le réaliser à cause de sa longueur, de son coût, de son caractère astreignant s'ajoutent les risques de rechutes (donc de contagion), et de sélection de souches résistantes dangereuses pour l'homme «171.172 ». De ce fait, le traitement de la tuberculose animale est une opération hasardeuse et dangereuse qui doit être proscrite; tout animal tuberculeux doit être éliminé dans les plus brefs délais.

En médecine vétérinaire, l'utilisation d'antibiotique majeurs, tels que la streptomycine ou l'isoniazide doit être systématique proscrite pour toute animal susceptible d'être tuberculeux « 173 ».

Dans l'objectif de diminuer l'incidence de la tuberculose à court et à moyen terme, et de parvenir à l'éradiquer à long terme, une stratégie de lutte contre cette maladie doit être menée par les services vétérinaires. Le dépistage systématique suivi d'abattage (une fois par année) de la tuberculose caprine et ovine au niveau des élevages dont le lait est destiné à la consommation publique. Le dépistage est réalisé à l'aide du test de tuberculination et les réagissant sont systématiquement abattus. La désinfection des étables et du matériel ayant

abrité les animaux atteints. Parallèlement, une recherche systématique de la maladie est opérée au niveau des abattoirs lors de l'inspection sanitaire et hygiénique des viandes et fait l'objet d'un suivi épidémiologique régulier. « 174 »

L'immunité n'étant que partielle et relative, il apparaît extrêmement dangereux, pour des raisons épidémiologiques et hygiéniques, de prescrire chez l'animal une vaccination contre la tuberculose « 156 ».

Tuberculose Des équidés :

1. Etiologie ;

Due à *M. bovis*, *M. tuberculosis* ou *M. avium*. Exceptionnelle : les Equidés sont très résistants à la tuberculose. En 10 ans entre 1953 et 1963 dans les abattoirs hippophagiques de la Seine, seuls 18 cas de tuberculose équine ont été découverts sur 1.095.685 carcasses examinées. Affectait essentiellement les chevaux entretenus en contact de bovins ou les poulains nourris au lait de vache. « 175 »

2. Symptômes et lésions :

Chez les Equidés, la tuberculose peut prendre des expressions variées et sans caractéristique nette=Moindre aptitude au travail, amaigrissement, oscillations thermiques irrégulières, polyurie fréquente.

Localisations : pulmonaire: pneumonie ou broncho-pneumonie chronique ,abdominale : troubles digestifs discrets (diarrhée, coliques sourdes) d'interprétation délicate, Evolution dans le sens d'une aggravation progressive : anémie, cachexie et mort en 2 à 4 mois après la constatation des premiers troubles. « 175 »

Organes principalement lésés : poumons et ganglions annexes, rate, foie, ganglions mésentériques, plèvre, péritoine.

Caractéristiques générales : ◇Lésions de type nodulaire revêtant souvent l'aspect sarcomateux, « 175 ».

3. Diagnostic :

Diagnostic clinique : extrêmement difficile .Beaucoup de maladies peuvent entraîner ce dépérissement progressif sans localisation nettement exprimée : anémie infectieuse, morve, dourine, piroplasmose chronique, diabète insipide, etc. le Diagnostic expérimental nécessaire « 175 ». Le D. nécropsique fondé sur la recherche des lésions spécifiques.

Diagnostic Expérimental : Habituellement réalisé à partir de lésions prélevées à l'abattoir.

Tuberculination par voie sous-cutanée ou intra-dermique.

4. Prophylaxie :

Séparation des espèces (importance du rôle du contact avec des bovins).Hygiène de l'alimentation, Elimination (abattoir) des équidés reconnus tuberculeux , Désinfection, Tout diagnostic clinique ou nécropsique doit entraîner une enquête épidémiologique destinée à connaître l'origine de l'infection. « 175 »

Tuberculose des carnivores domestiques :

1. Epidémiologie :

Actuellement, les cas de tuberculose confirmée sont suffisamment rares pour faire l'objet d'une publication¹. Les suspicions rencontrées par les vétérinaires praticiens ne sont pas pour autant improbables, en raison de la stagnation voire de la recrudescence de la tuberculose humaine dans certaines catégories de population à risque (populations socialement défavorisées, dont «Sans Domicile Fixe » ; personnes atteintes de SIDA).

Indiscutablement, la fréquence de la tuberculose chez les carnivores domestiques a baissé, en même temps que celles des tuberculoses humaine et bovine. « 175 »

2. Etiologie :

Principalement due à *M. bovis* ou *M. tuberculosis*, beaucoup plus rarement à

M. avium, même si cette dernière devrait se développer chez le chat, en particulier dans le cas de co-infection par les virus FeLV ou F.IV., par analogie avec l'évolution de *M. avium* chez les humains atteints de SIDA « 175 ».

3. Symptômes et lésions :

Les symptômes de la **tuberculose** des carnivores en général, peuvent être extrêmement variés selon le degré d'évolution et la localisation de la maladie. « 176 »

Tuberculose thoracique : Au niveau broncho-pulmonaire et zone péricardique :

l'animal montre les symptômes d'une bronchite ou d'une broncho-pneumonie aiguë avec la présence De dyspnée (difficulté respiratoire lors de l'inspiration ou de l'expiration), De toux sèche devenant rauque, D'émission de matière mucopurulente parfois striée de sang accompagnée d'une mauvaise odeur, De râles, de souffle court. « 176 »

broncho-pulmonaire : Symptômes de bronchite ou de broncho-pneumonie « 175 »

La tuberculose abdominale : Présence de ganglions abdominaux hypertrophiés

Décelables à la palpation. « 176 ».

La tuberculose oculaire : une affection grave et redoutée qui peut toucher toutes les structures de l'œil. Les symptômes sont les suivants : Conjonctivite granuleuse, Inflammation de l'uvéa (comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde), Ulcère cornéen, nécrose, Hémorragie dans un œil.

Douleurs osseuses avec infection dans les muscles et sur la peau autour de l'os infecté. Du pus peut s'écouler de l'os jusqu'à la surface de la peau à travers des fistules. « 176 »

Tuberculose cutanée : n'est pas rare chez les carnivores. « 175 »

Tuberculose articulaire : très rare Arthrite subaiguë ou chronique surtout localisée

au grasset ou au jarret et entraînant une boiterie « 175 ».

4. Diagnostic :

Diagnostic clinique basé sur toutes les données épidémiologiques et cliniques, De l'âge (rare chez les jeunes carnivores), de l'alimentation, de la santé des personnes de l'entourage ; -De

signes cliniques : suspecter systématiquement la tuberculose en présence d'affection chronique et cachectisante ; de pneumonie ou bronchopneumonie subaiguë ou chronique ; de pleurésie ou péritonite ; de lésions cutanées chroniques de type ulcéreux ; d'iridocyclite chez le chat ; « 175 »

5. Traitement :

Les carnivores peuvent transmettre à l'homme les bacilles tuberculeux dont ils sont porteurs.. L'action sanitaire publique se limite à une déclaration obligatoire par le vétérinaire auprès de la DDSV (Direction départementale des services vétérinaires). Cependant, pour la protection de la santé et de l'hygiène publiques et en raison du grand danger de contamination, une **tuberculose féline** (et animale d'une manière générale) ne doit pas être traitée. Le sacrifice de l'animal est la solution la plus sage. Le vétérinaire praticien doit, en conséquence, informer le propriétaire de l'animal de la nécessité de l'euthanasier dans les meilleurs délais. « 176 ». Il doit également lui recommander de détruire ou désinfecter les objets souillés par le chat tuberculeux. Il doit diriger les personnes en contact avec l'animal vers leur médecin.

Il doit rendre compte de l'ensemble des mesures prises au DDSV. « 176 ».

 **Tuberculose Cameline :**

1. Définition :

La tuberculose est une infection granulomateuse chronique et contagieuse causée par des espèces de mycobactéries appartenant au complexe Mycobacterium tuberculosis. Bien que les camélidés soient considérés peu sensibles à la tuberculose « 177 ».

2. Importance zoonotique :

La tuberculose est l'une des principales maladies zoonotiques à déclaration mondiale obligatoire, tuant environ 1,5 à 2 millions de personnes chaque année, la tuberculose

animale, causée par *M. bovis*, est une zoonose importante qui peut se propager aux humains par ingestion de lait cru et parfois par inhalation des gouttelettes infectieuses « 177 ».

3. **Epidémiologie** :

Les individus tuberculeux constituent une source importante de contagion. L'excrétion de bacille tuberculeux est :

Précoce : pendant la période de l'infection (Importance du dépistage de la tuberculose-

Durable : durant toute l'évolution de la maladie.-Importante : les formes ouvertes.-

Irrégulière : l'excrétion varie en intensité dans le temps. « 178 »

Les Matières virulentes sont représentées par : **Les tissus divers** =-Organes et ganglions, siège du foyer tuberculeux, **Sang** = la bacillémie est rare et transitoire. Elle survient lors d'épisodes aigus et surtout à la phase terminale de la maladie, **Viandes** = virulence conditionnée : Par la proximité du foyer tuberculeux, (correspondant à un risque élevé de bactériémie) doivent imposer (lorsque l'animal est destiné à la consommation) la saisie totale des carcasses « 179 ». Le rôle de l'excrétion varie en fonction de la localisation du processus tuberculeux « 180 ».

4. **Diagnostic** :

La tuberculose est une maladie à évolution chronique « 181 » qui se caractérise par des symptômes différents selon l'organe atteint (signes rares et peu spécifiques) « 182 » Les signes de la tuberculose chez les camélidés ne sont pas vraiment spécifiques mais ils sont indiqués par : La toux (signe de problème respiratoire). Des signes gastro intestinaux (diarrhée, amaigrissement) Atteinte de peau « 183 » Les camélidés peuvent s'infecter par la tuberculose en stades avancés sans signes visibles « 183 »

Le Diagnostic Nécropsique est basé sur la recherche du *TUBERCULE* dans les différents organes et les ganglions « 182 ». Le tubercule est un nodule granulomateux inflammatoire de couleur jaunâtre et dont la taille est variable ; qui peut être encapsulé dans un tissu conjonctif qui contient souvent un centre nécrotique caséux et minéralisé « 182 ».

Le Diagnostic Histopathologie nécessite de 3 à 24heures et est peu sensible et peu spécifique « 182 » (observer des lésions microscopiques).Le Diagnostic sérologique se fait tout seul ou après le test de tuberculination, Actuellement les tests utilisés pour le diagnostic sérologique de la tuberculose chez les dromadaires sont :**MAPIA**=Multiantigen PrintImmunoassay (Chembio). **Vêt Tuberculose Stat ;Pak** ou rapide test ,L'utilisation de **Mycobacteriumantigene** –MPB83 , ESAT66 et CFP10 ;**Dual Path Platform** (DPP) Vet TB assay ,**ELISA** -: Enzyme Linked immunoabsorbant assai- **Entrcomplexeantibody** ELISA contient par7 antigènes PPDB, SAT6, CFP10, Rv3616c,MPB83, MPB70 et MPB70 peptide —L'utilisation de Mycobacterium bovis associe avec **la protéine MPB83 et CFP10 /ESAT-6 fusion** « 182 ».

5. Traitement et prophylaxie :

Le traitement des animaux infectés n'est donc généralement pas tenté, bien qu'il y ait des rapports de médicaments anti-Tb étant utilisé chez les animaux sauvages en captivité « 179 ».

Les programmes nationaux de contrôle sont souvent basés sur le test tuberculique intradermique, mais à cause de la limite de ce test chez les camélidés, ces programmes ont peu de chances d'être couronnée de succès.

Conduite à tenir lorsque l'on détecte des lésions tuberculeuses à l'abattoir (notamment sur des reproducteurs) :

Rechercher l'importance de l'infection de l'élevage (tuberculination). Eliminer les animaux tuberculeux. Réaliser des contrôles répétés jusqu'à assainissement définitif. Désinfecter les locaux; tenir compte de la résistance de M. avium dans le milieu extérieur.

Déterminer l'origine de la contamination :origine des animaux infectés ; nourriture :lactosérum, eaux grasses, déchets d'abattoirs... ; coexistence de volailles tuberculeuses.

Référence

1. Hadded N., Masselot M., Durand B., 2004. Molecular differentiation of *Mycobacterium bovis* isolates .Review of main techniques and applications .In:Research in veterinary science,Vol.76,p. 1-18
2. O.I.E office international des épizooties; 2005.
3. Bénét, J.J. “La tuberculose animale”, polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Mérial, (2009), 76p.
4. Daniel, T.M., “The history of tuberculosis”, Respir Med, V.100, (2006), 18621870.
5. Thorel M.F., 2003. Tuberculose. In Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Coordinateurs : Lefèvre P.C., Blancou J., Chermette R., Uilonberg G., chapitre75,p. 927-949.
6. Benet JJ., 2008. La tuberculose animale, Polycopié des Unites de Maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (lyon):74p.
7. 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, (2008),191p.
8. La tuberculose humaine et animale au Tchad: Contribution à la mise en évidence et caractérisation des agents causaux et leur implication en santé publique Erlangung der Würde einer Doktorin der Philosophie p,7,
9. Boukary A.R., Thyse E., Mamadou S., Rigouts L., Mattyse F., Vias Franck S.G., Gamatie D., Yenikoye A., Saegerman C., 2011. La tuberculose à *Mycobacterium bovis* en Afrique subsaharienne .In:Ann.Med.Vet.,Vol.155,p.23-37.
10. ENVF, 1990 , Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises. Maladies contagieuses. La tuberculose. Septembre 1990,152 p.
11. Michel A. L., Muller B., Helden P.D.V., 2010. *Mycobacterium bovis* at the animal-human

12. interface: a problem, or not? . In: veterinary microbiology, 140, p.371-381.
13. Ward A.I. , Judge J., Delahay R.J.,2010.Farm husbandry and badger behavior:opportunities to manage badger to cattle transmission of Mycobacterium bovis. In:Preventive Veterinary Medicine,Vol.93,p.2-10.
14. Buddle B. M., Wedlock D. N., Denis M., Vordermeier H.M., Hewinson R.G.,2011.Update on vaccination of cattle and wildlife populations against tuberculosis. In:Veterinary Microbiology,Vol.151, p.14-22.
15. Zinsstag J., Kazwala R.R. , Cadmus I., Ayanwale L., 2006. Mycobacterium bovis in Africa In C.O. Theon, J.H. Steel ,M .J.Giltsdorf, Mycobacterium bovis in animals and humans second edition,Blackwell publishing.
16. Thoen C., Lobue P., De Kantor I., 2006.Importance of Mycobacterium bovis as a zoonosis.In :vet microbiol , vol.112 ,p.339-345.
17. . Boulahbal F.,1998.The laboratory and its role in the epidemiological surveillance of tuberculosis in la tuberculose en medecine humaine et vétérinaire.Elsevier
18. Cosivi O., Grange J.M., Daborne C.J.,Raviglione M.C. ,Fujikura T.,Cousins D.Robinson A.R., Huchzermeyer H.F.,Meslin F.X.,1998.Zoonotic tuberculosis due to Mycobacterium bovis in developing counties.In:Emerg.Infect.Dis.,Vol.4,p.59-78
19. Biet F., Boschioli M.L., Thorel M.F., Guilloteau L A., 2005.Zoonotic aspects of Mycobacteriu bovis and Mycobacterium avium-intracellulare complex(MAC).In:Vet.Res.,Vol.36, p. 411- 436.
20. De la Rua-Domenech R., Goodchild A.T., Vordermeier H.M.,Hewinson R.G., Christiansen K.H.,Clifton-Hadley R.S.,2006. Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, g-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. In :Res. Vet. Sci., Vol.81, p.190–210.
21. De kantor I.N.,Ambroggi M., Poggi S., Morcillo N.,Da Silva Telles M.A.,Osorio Ribciro M ,Garzon Torres M. C.,Lierena Polo C., Ribon W.,Garcia V.,Kuffo D.,Asencios L.,Vasquez Campos L.M., Rivas C., De waard J.H., 2008.Humain Mycobacterium bovis infection in ten Latin American countries.In :Tuberculosis,Vol.88(4),p.358-365.
22. Wilkins M.J., Meyerson J., Bartlett P.C., Spicldenner S.L., Berry D.E., Mosher L.B., Kancene J. B., Robinson-Dunn B., Stobierski M.G., Boulton M.L., 2008.Humain

- Mycobacterium bovis infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994-2007. In : Emerging infectious diseases, Vol.14(4), p.657-660.
23. Sunder S., Lanotte P., Godreuil S., Martin C., Boschirola M.L., Besnier J.M., 2009. Human to human transmission of tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in immunocompetent patients. In: Journal of Clinical Microbiology, Vol.47(4), p.1249-1251.
24. Anaelom N.J., Ikechukwu O.J., Wilfred Sunday O., Umeononigwe Chukwunonso N., 2010. Zoonotic tuberculosis : A review of epidemiology; clinical presentation, prevention and control. In: Journal of public Health and Epidemiology, Vol.2(6), p.118-124.
25. Anonyme : https://eve.vet-alfort.fr/file.php/280/La_tuberculose_-_2011.pdf
26. Anonyme: <https://www.sante-sur-le-net.com/tuberculose-animale-danger/>
27. Bénet, J.J., "La tuberculose", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Mérial, (2004).
28. Bénet, J.J., "La tuberculose animale", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Mérial, (2009), 76p.
29. 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, (2003), 7877-7882.
30. 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, (2009), 537-544.
31. Rojas-Espinosa, O., Lovik, M., "Mycobacterium leprae and M. lepraemurium infections in domestic and wild animals", Rev. off. Int. Epizoot, V.20, n 1 (2001), 219-251.
32. 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" , Mérial (Lyon), (juillet 2012), 201p.
33. Truman, R., "Leprosy in wild animals", Lepr.Rev.V.76, n° 3, (2005), 198-208

Références

34. Vijayaraghavan, R., "Nine-bande armadillo animal model for leprosy (Hansen's disease), Scand.J.Lab.Anim.sci.V.36, n°2, (2009), 167-176.
35. DCM 1: "Bactériologies: Mycobactéries", chapitre: 12, université Paris: faculté de médecine Pierre et Marie Curie, (2003), 103-109.
36. Vincent, V., "Taxonomie des mycobactéries", Revue Française des laboratoires, n° 273, (février 1995), 27-31.
37. CDC: Centers for Disease Control and prevention, division of tuberculosis elimination", [<http://www.cdc.gov/tb/>], 2007.
38. Anonyme ; <file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Temp/2014lyon023-1.pdf>
39. Anonyme; <https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2016/08/paroi-mycobacteries.jpg>
40. Rastogi N., Legrand E., Soca C.,2001. The Mycobacteria: in introduction to nomenclature and pathogenesis .In: Rev.Sci.Tech.off.Int.Epiz., Vol. 20 (1),p.21-46.
41. Anonyme :https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AAND9GcRNzjtdj_VnEURfnA_FvToI4wMOsoVtQr3WTj1yT-20YpakG7N&usqp=CAU
42. Denis F., Perronne C., 2004. Mycobacterium tuberculosis et mycobactéries atypiques, Elsevier Masson, 298p.
43. Avril J.L ., Dabernat H., Denis F., Menteil H.,2003.Bactériologie clinique édition ellipses.534p.
44. Anonyme: <file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Temp/2014lyon023-1.pdf>
45. <http://e-biblio.univ-mosta.dz/bitstream/handle/123456789/3375/memoire%20final%202017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
46. Anonyme :<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html>
47. Anonyme: https://fr.wikipedia.org/wiki/Mycobacteriaceae#Pouvoir_pathog.C3.A8ne
48. . Pritchard D. G., 1998. A century of bovine tuberculosis 1888 – 1988: Conquest and controversy. Journal of Comparative Pathology, 99: 357 – 388.

Références

49. CARACTERISATION DES MYCOBACTERIES ISOLEES CHEZ L'HOMME ET LES RUMINANTS DOMESTIQUES AU TCHAD: Epidémiologie des maladies transmissibles et Gestion des Risques Sanitaires Par Lamireou DIDI p8.
50. Ngandolo B.N, Diguimbaye-Djaibe C., Müller B. et al., 2009. Diagnostic ante et post mortem de la tuberculose bovine au sud du Tchad : cas des bovins destinés à l'abattage, Rev Elev. Méd. Vét. Pays Trop. 62 (2) : 5-12
51. Rastogi N., Legrand E. et Sola C. 2001. Les mycobactéries : Introduction à la nomenclature et la pathogénèse. Rev. Sci. Tech. 20 (1): 21 – 54
52. DOIs des articles originaux : 10.1016/j.admp.2012.10.003., 10.1016/j.admp.2012.10.004.
53. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte C. Billy a, C. Perronne b :a/ Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier François Quesnay, 2, boulevard Sully, 78200 Mantes-la-Jolie, France. b/ Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital universitaire Raymond Poincaré, 104, avenue Raymond- Poincaré, 92380 Garches, France .
54. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item106/index1.htm>
55. OMS. Global tuberculosis control. <http://www.who.int/tb/publications/globalreport2011>
56. oulon JP, Piette E, Ttuberculose : Encycl Méd Chir, stomatologie, 22-047-A-10, 2001
57. Fakhfakh Sami : la tuberculose ganglionnaire à propos de 42 cas, Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Sfax, Année universitaire 1996 – 1997 Tunisie
58. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
59. <https://planet-vie.ens.fr/sites/default/files/pages/mig/Figure%201%20-%20Estimation%20de%20l%E2%80%99incidence%20de%20la%20tuberculose%20dans%20le%20monde%20en%202015.jpg>
60. MSPRH, Direction de la prévention. PNLAT .manuel 2011.Algerie.
61. Anonyme: <https://tse1.mm.bing.net/th?id=OIP.MYwpOQp9K26PE1uoeSAFHAEsC3>.
62. Bénard, G., "Les viandes tuberculeuses", cours de l'école nationale vétérinaire de Toulouse, (2007)./DAMEN HANAN/ Blida, novembre 2015.

Références

63. Mélanie, Françoise, Sophie DUBOIS, ANNEE 2002 THESE : 2002 – TOU 3 – 4103: LES TUBERCULOSES CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME : ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE P 33.
64. 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* 2007;11:1014–20.
65. Fraisse P, Camara B. Tuberculose. *Rev Mal Respir Actual* 2010;2:97–105.
66. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2010. Numéro thématique – Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire. *BEH* 2012;24–25:285–7.
67. Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Rev Mal Respir* 2012;29:267–76.
68. 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, 545100 Vandœuvre, France.
69. Mélanie, Françoise, Sophie DUBOIS, ANNEE 2002 THESE : 2002 – TOU 3 – 4103: LES TUBERCULOSES CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME : ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE P39.
70. Anonyme: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:-_N%C3%A9crose_cas%C3%A9use_mise_en_%C3%A9vidence_par_un_examen_anatomopathologique.png?uselang=fr
71. Anonyme : <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/12479/1/etude-epidemiologique-de-la-tuberculose-pulmonaire.pdf>
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*. 2005; 54: p. 1-141
73. Anonyme: <https://thanatofrance.wordpress.com/>.
74. Anonyme: <http://mehdi-mehdy.blogspot.com/2000/01/anapath-renale-la-tuberculose-rein.html> .
75. Anonyme: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/mycobacterium1.htm>

Références

76. VAYLET, F., ALLARD, P., NATALI, F. et al Epidémiologie actuelle de la tuberculose. Rev Pneumol Clin, 1994, 50, 106-115
77. DOLIN, P.J., RAVIGLIONE, M.C., KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull WHO, 1994, 72, 2, 213-220.
78. Anonyme: https://www.ihf-fih.org/resources/pdf/La_Tuberculose_Pulmonaire.pdf
79. Anonyme: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143751>
80. Annetti, Nigsch., Anne, Luginbuhl., Alexandera, Briner., Dominique, Suter., “Manuel de dépistage de la tuberculose bovine : anomalies détectables lors du contrôle des viandes”, Office fédérale de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV), 303 Berne, Suisse, (janvier 2014), 40 p./DAMEN HANAN/ Blida, novembre 2015.
81. Mélanie, Françoise, Sophie DUBOIS, ANNEE 2002 THESE : 2002 – TOUTOUB 3 – 4103: LES TUBERCULOSES CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME : ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUE ET DIAGNOSTIQUE P 35.
82. Dubois, 2002. Les tuberculoses chez l'animal et l'Homme : Actualités épidémiologique et diagnostique. Thèse : Médecine vétérinaire : Toulouse (Université Paul-Sabatier de Toulouse III)
83. Anonyme: <http://www.condexatedenbay.com/s/la-tuberculose-bovine-symptomes>.
84. Thorel M.F., 2003. Tuberculose. In Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Coordinateurs : Lefèvre P.C., Blancou J., Chermette R., Uilonberg G., chapitre 75, p. 927-949./Cherel Y., Couillandeu P., Lecomte O., Spindler C., Larcher T., 2006. Autopsie des bovins .Edition, le point vétérinaire.
85. service d'histopathologie de VetagroSup, BELLI P.
86. Benet JJ., 2006. La tuberculose animale, photocopié des Unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires Françaises ,Mérial(Lyon):69P.
87. service d'histopathologie de VetagroSup, BELLI P.
88. Benet JJ., 2006. La tuberculose animale, photocopié des Unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires Françaises ,Mérial(Lyon):69P.
89. Orme, I.M., “The potential for a more effective TB vaccine”, Mol Med Today, V.5, (November 1999), 487- 492

Références

90. EMPRES Bulletin des maladies animales transfrontières”, FAO Division de la production et la santé animales, n° 40, (2012) ,2-10.
91. Hars, J., Boschioli, M.L., Richomme, C., “La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France”, in Bulletin épidémiologique, spécial zoonose, n° 38, (2011), 28-31
92. Neill, M.F., “Pathogenesis of tuberculosis in cattle”, V.81, n° 2, (2001), 79-86.
93. Phillips, C.J.C., Foster, C.R.W., Morris, P.A., Teverson, R., “The transmission of M.bovis infection to cattle”, Rev.Vet. Sci, V.74, (2003), 1-15
94. Perrine MATRAT, 04 juillet 2014 EVOLUTION DE LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN COTE D’OR DE 2009 A 2013 P 45.
95. Charles, O., Thoen, Tames, H., Steele., John, B., Kaneene., “ Zoonotic tuberculosis: Mycobacterium bovis and other pathogenic Mycobacteria”, third edition, (2014), Chapter 1,3,5,5,7,8 et 10 .
96. Ozyigit M.O.,Senturk S.,Akkok A.,2007.Suspected congenital generalized tuberculosis in a new born calf. In:Veterinary Record ,Vol.160, p.307-308.
97. Menzies F D., Neill S.D.,2000. Cattle to cattle transmission of bovine tuberculosis .In:The Veterinary Journal,Vol.160,p.92-106.
98. Pollock J.M., Neill D., 2002.Mycobacterium bovis infection and tuberculosis in cattle.In:The Veterinary Journal ,Vol.163,p. 115-127.
99. Biet F., Boschioli M.L., Thorel M.F., Guilloteau L A., 2005.Zoonotic aspects of Mycobacterium bovis and Mycobacterium avium-intracellulare complex(MAC).In:Vet.Res.,Vol.36, p. 411-436.
100. Palmer M.V., Waters W.R., 2006.Advances in bovine tuberculosis diagnosis and pathogenesis: what policy makers need to know.In: Veterinary Microbiology,Vol.115,p.181- 190
101. Van Rhijn I.,Godfroid J.,Michel A.,Rutten V.,2008.Bovine tuberculosis as a model for humain tuberculosis:advantages over small animal models.In:Microbes and Infection, Vol.10(7), p.711-715.
102. Benet JJ.,2008. La tuberculose animale, Polycopié des Unites de Maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises ,Mérial(lyon):74p.

Références

103. Biet F., Boschioli M.L., Thorel M.F., Guilloteau L A., 2005.Zoonotic aspects of Mycobacterium bovis and Mycobacterium avium-intracellulare complex(MAC).In:Vet.Res.,Vol.36, p. 411-436.
104. Lavie P.,Calavas D.,2007.La tuberculose-Fiche Zoonoses-Afssa Lyon.In :Bulletin des GTV, n°38,91-92.
105. Cousins DV., 2001. Mycobacterium bovis infection and control in domestic livestock. In:Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz., Vol.20, p.71-85.
106. Torgerson P., Torgerson D.,2009. Benefits of stemming bovine TB need to be demonstrated. In: Nature,Vol.457, p.657.
107. OIE, Office International des Epizooties , 2011.http :WWW.oie.int.fr
108. Buddle B. M., Wedlock D. N., Denis M., Vordermeier H.M., Hewinson R.G.,2011.Update on vaccination of cattle and wildlife populations against tuberculosis. In:Veterinary Microbiology,Vol.151, p.14-22.
109. OIE, Office International des Epizooties , 2013.http :WWW.oie.int.fr.
110. Bendali, F., “La conception et la mise en œuvre de programmes d’épidémiologie efficaces dans les pays d’Afrique subsaharienne”, Rev. Sci.Tech. off. Int. Epiz, V.25, n°1,(2006),199-209.
111. Veterinary Public Health Unit “Report of the WHO working group on Zoonotic tuberculosis Mycobacterium bovis: Memorandum from WHO meeting (with the participation of FAO)”, Bull WHO, V.72, (1994), 851-857.
112. Ngandolo B.N.,2012.Diagnostic et Épidémiologie Moléculaire de la Tuberculose Bovine au Tchad:Cas des Bovins Destinés à l'Abattage. Thèse de doctorat ,Bale, l’Université de Bâle (Suisse),197p.
113. Sahraoui N., Muller B., Yala D., Ouzrout R., Zinsstag J., Boulahbal F., Guetarni D.,2008. Investigation about the bovine tuberculosis in two Algerian slaughterhouses .In : African Journal of Agricultural Research ,Vol. 3 (11), p. 775-778.
114. DSV.,Direction des services vétérinaires , 2012.Données de la tuberculose bovine de 1995-2011 en Algérie .Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.

Références

115. Cedemio, I., De Obaldia, R., Sanjur, O., Bayard, V., Ortegabarria, E., Escobar, C., "Use of the polymerase chain reaction for diagnosing bovine tuberculosis in Panama", *Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz*, V.24, n° 3, (2004), 1073 p.
116. Moyen, J.L., Brugerc, L., Faye, S., Boschioli, M.L., "Utilisation de la PCR pour le diagnostic de la tuberculose bovine", *Point.Vét. Expert rural*, V.42, n° 312, (2011), 68-72
117. CARBONNELL
EB, DAILLOUXM, LEBRUNL, MAUGEIN, J, PERNOTC, 2003, *Mycobacterioses. cahier de formation de biologie médicale n°=28 p37_43*
118. Annetti, Nigsch., Anne, Luginbuhl., Alexandera, Briner., Dominique, Suter., "Manuel de dépistage de la tuberculose bovine: anomalies détectables lors du contrôle des viandes", *Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV)*, 303 Berne, Suisse, (janvier 2014), 40p
119. OIE, Office International des Epizooties, "La tuberculose bovine, chapitre 2.3.3", *Manuel terrestre de l'OIE*, (2005)
120. Cedemio, I., De Obaldia, R., Sanjur, O., Bayard, V., Ortegabarria, E., Escobar, C., "Use of the polymerase chain reaction for diagnosing bovine tuberculosis in Panama", *Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz*, V.24, n° 3, (2004), 1073 p.
121. Moyen, J.L., Brugerc, L., Faye, S., Boschioli, M.L., "Utilisation de la PCR pour le diagnostic de la tuberculose bovine", *Point.Vét. Expert rural*, V.42, n° 312, (2011), 68-72.
122. Boukary, A.R., Thyse, E., Mamadou, S., Rigouts, L., Matthyse, F., Vias-Franck, S.G., Gamatie, D., Yenikoye, A., Saegerman, C., "La tuberculose à M.bovis en Afrique subsaharienne", *Ann. méd. Vet.*, V.155, (2011), 23-37.
123. Varello, K., Pezzolato, M., Mascarino, D., Ingravalle, F., Carramelli, M., Bozzetta, E., "Comparaison of histologic techniques for the diagnosis of bovine tuberculosis in the framework of eradication programs", *J. Vet. Diagn. Invest.*, V.20, (2008), 164-169.
124. Guillet-Caruba, C., Mrtinez, V., Doucet-Populaire, F., "Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie", *Elsevier Masson SAS, Rev. Med. Interne*, (2014), 7p.

Références

125. Carbonnelle, B., Carpentier, E., "Diagnostic bactériologique de la tuberculose: hiérarchisation actuelle des méthodes", Rev. Med. Interne, Elsevier, Paris, V.16, (1995), 518-523.
126. Ruffot-Pernot, C., Véziris, N., Sougakoff, W., "Diagnostic moderne de la tuberculose", Press Med, Elsevier Masson SAS, V.35, (2006), 1739-46.
127. Grosset, J., Boisvert, H., Truffot-Pernot, C., "Mycobactéries In: Bactériologie médicale", le Minor, L., Vernon Meds, Flammarion, Paris, (1990), 965-1017.
128. Nolte, F.S., Metchock, B., "Mycobacterium. In: Manual of clinical microbiology, chapter 34, 6th ed", American Society for microbiology, Washington DC, 1995, 400-437.
129. Grosset, J., "Place de six examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostique et thérapeutique", Med. Mal. Infect, V.25, (1995), 327-33.
130. Otto, Brandli., Prod'homme, G., Thierry, Rochat., Jean-Pierre, Zellweger., "Clinique et diagnostic de la tuberculose", Forum Med Suisse, n°21, (Mai 2003), 492-497
131. Steven, L., Percival., David, W., Williams., "Microbiology of waterborne diseases", chapter nine: Mycobacterium, Elsevier Ltd, (2014), 177-196.
132. Thorel, M.F., Lefèvre, P.C., Blancou, J., Chermette, R., Vilonberg, G., "Tuberculose principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail", chapitre 75, (2003), 927-949.
133. Denis, F., Martin, C., "Bactériologie médicale: techniques usuels", Masson, V.34, (2007), 467-488.
134. Ngandolo, B.N., "Diagnostic et Epidémiologie Moléculaire de la Tuberculose Bovine au Tchad: Cas des Bovins Destinés à l'Abattage". Thèse de doctorat, Bale, l'Université de Bâle (Suisse), (2012), 197p.
135. Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., Menteil, H., "Bactériologie clinique", édition ellipse s, (2003), 534p.
136. Gravet, A., Souillard, N., Habermacher, J., Moser, A., Lohmann, C., Schmitt, F., Delarbre, J.M., "La culture et l'antibiogramme de mycobactéries sur automate VersaTREK", Elsevier Masson SAS, V.59, (2011), 32-38.
137. Bougoin, A., Agius, G., "Le point sur les méthodes classiques d'identification des mycobactéries", Revue française des laboratoires, n° 273, (février 1995), 22-27.

Références

138. Carbonelle, B., Dailoux, M., Lebrun, L., Maugein, J., Pernot, C., et al., "Mycobactéries et mycobactérioses - cahier de formation de biologie médicale", n°29, (2003), 14-70.
139. Brisson-Noel, A., Aznar, C., Chureau, C., Nguyen, S., Pierre, C., et colle., "Diagnostic of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation", *Lancet*, V.338, (1991), 364-366.
140. Boddington, B., Rogall, T., Flohr, T., Blocker, H., Bottger, E.C., "Detection and identification of Mycobacteria by amplification of rRNA", *Journal of clinical microbiology*, V.28, (1990), 1751-1759.
141. Hénault, S., Karoui, C., Boschioli, M.L., "A PCR-based method for tuberculosis detection in wildlife", in *developments in biological*, V.126, (2006), 123-132.
142. EMPRES Bulletin des maladies animales transfrontières", FAO Division de la production et des animaux, n°40, (2012), 2-10.
143. Mishra, A., Singhal, A., Chauhan, D.S., Katoch, V.M., Srivastava, K., Thakral, S. et al., "Direct detection and identification of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis in bovine samples by a novel nested PCR assay: correlation with conventional techniques", *Journal of clinical microbiology*, V.43, (2005), 5670-5678.
144. De la Rua-Domenech, R., Goodchild, A.T., Vordermeier, H.M., Hewinson, R.G., Christiansen, K. et al., "Antemortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques", *Res. Vet. Sci.*, V.81, (2006), 190-210.
145. Bénet, J.J., "La tuberculose animale", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Mérial, (2009), 76p.
146. OIE, Office International des Epizooties, 2009. Chapter 2, 4, 7. Bovine tuberculosis. OIE Terrestrial Manual
147. Heym, B., Chinet, T., "Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007: intradermoréaction à la tuberculine ou interféron γ ?", Elsevier Masson SAS, V.28, n°3, (2007), 147-150.

Références

148. Pollock, J.M., Girvin, R.M., Lightbody, K.A., Clements, R.A., Neill, S.D., et al. "Assessment of defined antigens for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test-reactor cattle", *Vet. Rec.*, V.146, (2000), 659–665.
149. Abebe, F., Holm-Hansen, C., Wiker, H.G., Bjune, G., "Progress of serodiagnosis of *M. tuberculosis* infection", *Int. J. Immunology*, V.66, (2007), 176-191.
150. Bulletin, Association des anciens élèves de l'institut Pasteur, "Tuberculose et autres mycobactérioses", OPAS-RCS, Paris, V.51, n°201, (décembre 2009), 52p.
151. Berdah, D., "La vaccination des bovins contre la tuberculose en France, 1921-1963: entre modèle épistémique et alternative à l'abattage". *Revue d'études en Agriculture et Environnement*, Vol.91, n°4, (2010), 393-415.
152. Bénet, J.J., Praud, A., et al., "La tuberculose animale", polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Merial (Lyon), (juillet 2014), 100p.
153. OIE, Office International des Epizooties, 2013. Maladies, infections et infestations de la Liste de l'OIE. <http://www.oie.int/fr>.
154. FEDIAEVSKY Alexandre, Jean-Jacques BENET, Maria Laura BOSCHIROLI, Jean HARS. La tuberculose bovine en France en 2010, surveillance et détection accrues. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation no 46/Spécial MRC – Bilan 2010.
155. O.V.F, Office Fédéral Vétérinaire, 2011. Office vétérinaire fédéral, Département fédéral de l'économie DFE, confédération suisse.
156. SEVA J., MENCHEN V., NAVARRO J.A., PALRES F.J., VILLAR D., VASQUEZ F., BERNABE A., 2002. Caprine tuberculosis eradication program: an immunohistochemical study.
157. BENET J.J., 2009. Tuberculose animale. Ecoles nationales vétérinaires Françaises. Maladies contagieuses.
158. BRUGERE-PICOUX Jeanne, 2003. Maladies respiratoires du Mouton. Pr Jeanne Brugère-Picoux Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.
159. BENET, 2005. Tuberculose animale. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire Française. Unité des maladies contagieuses

Références

160. E.N.V.F, 1990.Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises.Chaires des maladies contagieuses.La tuberculose. Septembre 1990. 152p. RHONE MERIEUX.
161. DUBOIS, 2002. Les tuberculoses chez l'animal et l'homme: actualités épidémiologique et diagnostique. Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse. P 33-38.
162. MINOUNGOU Christian. Lutte anti-tuberculeuse. Votre santé N°199 de janvier 2013.
163. MINOUNGOU Christian. Lutte Anti-Tuberculeuse. Votre santé N°199 de janvier 2013.
164. DUBOIS, 2002. Les tuberculoses chez l'animal et l'homme: actualités épidémiologique et diagnostique. Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse. P 33-38.
165. BLOOD D.C et HENDERSON J.A, 1976.Médecine vétérinaire, deuxième édition.
166. THOREL Marie Françoise, 2003. Tuberculose. Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail (Europe et régions chaudes). P 927-946.
167. ANONYME 1, 2011.Tuberculosis, monographie, ven, 21/01/2011 – 11:49.caribbean animal health network.
168. E.N.V.F, 1990.Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises.Chaires des maladies contagieuses.La tuberculose. Septembre 1990. 152p. RHONE MERIEUX.
169. MELANIE, FRANSOISE, SOPHIE DUBOIS 2002. Les tuberculoses chez l'animal et l'homme actualités épidémiologiques et diagnostiques.
170. ANONYME 1, 2011.Tuberculosis, monographie, ven, 21/01/2011 – 11:49.caribbean animal health network.
171. MERAL, 2006. La tuberculose animale (E.N.V.F. Maladies contagieuses).
172. COLLINS J.D., 2006. Tuberculosis in cattle: strategic planning for the future. In: Vet. Micro., Vol.112, p.369-381.
173. LOBUE P.,2006.Public health significance of M.bovis.In C.O.Theon, J.H.Steel, M.J.Giltsdorf, Mycobacterium bovis infection in animals and humans second edition, Blackwell publishing.
174. BENET, 2001.Tuberculose animale. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire Française. Unité des maladies contagieuses.

Références

175. BENDADDA Ouafae, Tuberculose humaine à Mycobacterium bovis : Enquête bactériologique et application de la PCR à la détection et l'identification du complexe Mycobacterium tuberculosis.
176. MERIAL, 2011. La tuberculose animale (E.N.V.F. Maladies contagieuses). P55_p56_p57
177. Anonyme : <https://www.doctissimo.fr/animaux/chat/maladies-chat/la-tuberculose-feline>.
178. U. Wernery & J. Kinne Central Veterinary Research Laboratory, P.O. Box 597, Dubai, United Arab Emirates.
179. TUBERCULOSE BOVINE: par OIE 2014 _P : 2.
180. CENTRE de DOCUMENTATION REGARDS_ REVUE D'ELEVAGE ET DE MEDECINE VETE ETENAIRE DES PAYS TROPICAUX, 1991, P :43-47.
181. TUBERCULOSE -Ministère de l'agriculture et de la pêche Direction générale de la forêt et des affaires rurales Direction générale de l'alimentation - Document élaboré avec la collaboration de Jean-Jacques BENET, Professeur à l'école nationale vétérinaire d'Alfort «Septembre 2005 » – P : 1.
182. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux- Vanina Meyssonier-P : 18
183. U. Wernery & J. Kinne Central Veterinary Research Tuberculosis in camelids: a review Laboratory, P.O. Box 597, Dubai, United Arab Emirates E-mail: cvrl@cvrl.ae _ Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 2012, 31 (3), 899-906.
184. EMPRES Bulletin des maladies animales transfrontières 40 FAO – Division de la production et de la santé animales _ La tuberculose _ La tuberculose bovine à l'interface animal-homme-écosystème - P : 7