

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعيدة، مولاي الطاهر

Université MOULAY Tahar, Saida



كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème

Etude épidémiologique de la tuberculose pulmonaire au laboratoire d'hygiène de la wilaya de Saida. Etude rétrospective de deux ans

Présenté par :

- Mr : BELOUFA ABDERREZAK

Soutenu le : 26/06/2023

Devant le jury composé de :

Président

Examineur

Rapporteur

Mr. Abdelkrim Kefifa

Mr. Mokhtar Benreguieg

Mr. Mustapha et Loth

MCA Université USMT

MCA Université USMT

MAA Université USMT

Année universitaire 2022/2023

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعيدة، مولاي الطاهر

Université MOULAY Tahar, Saida



كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème

Etude épidémiologique de la tuberculose pulmonaire au laboratoire d'hygiène de la wilaya de Saida. Etude rétrospective de deux ans

Présenté par :

■ Mr : BELOUFA ABDERREZAK

Soutenu le : 26/06/2023

Devant le jury composé de :

Président

Mr. Abdelkrim Kefifa

MCA Université USMT

Examineur

Mr. Mokhtar Benreguieg

MCA Université USMT

Rapporteur

Mr. Mustapha et Loth

MCB Université USMT

Année universitaire 2022/2023

Dédicaces

À mes chers parents et à mes sœurs,

Je voudrais exprimer toute ma gratitude et mon amour envers vous. Votre soutien inconditionnel, votre amour et vos sacrifices ont été des piliers essentiels tout au long de mon parcours universitaire. Vos encouragements et vos prières m'ont guidé tout au long de ce voyage, et je suis honoré d'être votre fils et votre frère.

Je dédie ce modeste travail à vous tous, en témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que ce travail soit l'expression de mes efforts et de mes réalisations, mais aussi de vos valeurs et de vos enseignements. J'espère que ce travail sera un témoignage de mon amour et de mon respect pour vous, et que cela vous rendra fiers.

Je tiens également à remercier tous les membres de ma famille pour leur soutien inconditionnel tout au long de ce parcours. Votre amour et vos encouragements ont été une source de motivation pour moi.

À tous ceux qui ont participé à ce voyage, je vous remercie infiniment. Que Dieu vous bénisse et vous guide tout au long de votre vie.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers mes professeurs, mentors et amis proches, qui ont joué un rôle essentiel dans mon parcours universitaire. Vos conseils, votre inspiration et votre soutien ont contribué à mon développement académique et personnel.

Enfin, je voudrais rendre hommage à la mémoire de ceux qui nous ont quittés mais qui auraient été fiers de mon accomplissement. Leur influence positive dans ma vie résonne encore aujourd'hui, et je porte leur souvenir avec moi.

Ce travail représente pour moi un tournant important dans ma vie. Il est le fruit de mon engagement, de ma détermination et de mon amour pour l'apprentissage. J'espère continuer à honorer les valeurs et les enseignements qui m'ont été transmis, tout en construisant un avenir prometteur.

Merci encore à tous ceux qui m'ont soutenu et accompagné tout au long de mon parcours universitaire. Votre présence et votre encouragement ont été une source inestimable de force et de motivation. Je suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Que cette dédicace soit l'expression de ma gratitude sincère envers vous tous, et que cela témoigne de mon engagement à poursuivre ma vie avec détermination, passion et respect pour ceux qui m'entourent.

Que cette réalisation soit le premier pas vers un avenir brillant et une contribution significative à la société.

Remerciements

Au terme de ce travail de mémoire de Master, je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers les personnes suivantes :

Monsieur LOTH.M, Maître assistant à l'Université Docteur Moulay Tahar de Saida, pour avoir accepté d'encadrer ce mémoire et pour m'avoir prodigué ses précieux conseils. Sa patience, et sa passion et sa générosité ont été d'une immense aide tout au long de ce projet. Je suis extrêmement reconnaissant envers lui pour son soutien infaillible et sa disponibilité sans faille. Ses conseils avisés et sa patience infinie ont été d'une grande importance dans la réussite de ce mémoire. Je lui suis profondément reconnaissant pour sa générosité et sa bienveillance à mon égard.

Monsieur Mokhtar Benreguieg, maitre de conférences et chef du Département de la Biologie à l'Université Docteur Moulay Tahar de Saida, pour avoir accepté d'être examinateur au sein du jury de mémoire. J'ai considéré comme un privilège d'avoir pu assister à ses cours très productifs, Ses enseignements passionnants et ses connaissances approfondies ont grandement contribué à mon développement académique.

Monsieur Abdelkrim Kefifa, maitre de conférences à l'Université Docteur Moulay Tahar de Saida, pour avoir accepté la présidence du jury et d'évaluer ce modeste travail. Je lui suis extrêmement reconnaissant pour sa disponibilité, son expertise et sa bienveillance tout au long de ce parcours académique.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien et leur encouragement tout au long de ce projet, ainsi que celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Leur soutien a été d'une grande aide et je leur suis profondément reconnaissant.

Je suis également reconnaissant envers les autres enseignants de l'Université Docteur Moulay Tahar de Saida qui ont partagé leur savoir et leur expertise lors de leurs cours. Assister à leurs cours a été un véritable privilège et cela a enrichi mon parcours académique.

Ces remerciements ne sauraient être complets sans exprimer ma gratitude envers mes proches, ma famille et mes amis, qui ont toujours été présents pour moi, m'apportant soutien et encouragement tout au long de cette aventure académique.

Merci infiniment à tous ceux qui ont contribué de quelque manière que ce soit à la réalisation de ce mémoire. Votre aide et votre soutien ont été inestimables et ont joué un rôle essentiel dans ma réussite.

ABDERREZAK

Liste des abréviations

- ATBs : Antibiotiques
- BAAR : Bacilles Acido-Alcool-Résistants
- BCG : Bacille Calmette-Guérin
- BK : Bacilles acido-résistants
- DSP : Direction de la Santé Publique
- GI : Tractus gastro-intestinal
- GU : Organes reproducteurs
- IGRA : Test d'analyse de la libération d'interféron- γ
- L.H.W.S : Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Saida
- L-J : Lowenstein-Jensen
- M. tuberculosis : Mycobacterium tuberculosis
- MNT : Mycobactéries non tuberculeuses
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PIM : PhosphatidylinositolMannoside
- SNC : Système nerveux central
- TBM : Méningite tuberculeuse
- TBP : Tuberculose pulmonaire
- TBEP : Tuberculose extra-pulmonaire
- TB-MDR : Tuberculose multi-résistante
- TDM : Tomodensitométrie
- TEP : Tuberculose extrapulmonaire
- TIGR : The Institute for Genomic Research
- TM : Tuberculose microscopie négative

- TPM+ : Tuberculose pulmonaire microscopie positive
- TST : Test cutané à la tuberculine
- UV : Ultraviolet
- XDR : Extensivement résistant

Listes des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : La prévalence de la (TBP) dans différentes régions du monde (Hamada et al., 2019)..... | 5 |
| Tableau 2 : Les différences des mycobactéries tuberculeuse (Gille et Pierson, 2014). | 8 |
| Tableau 3 : Gènes cibles pour la thérapie de la tuberculose et leurs fonctions (Finer et Alcamo, 2003).. | 11 |
| Tableau 4 : Interprétation du test à la tuberculine (Bouklata, 2016)..... | 28 |
| Tableau 5 : Liste des antituberculeux disponible (Woods et al., 2011). | 34 |
| Tableau 6 : Interprétation des résultats de la Bacilloscopie (Nihad ,2018). | 46 |
| Tableau 7 : Caractéristiques des méthodes de décontamination pour la recherche de mycobactéries (Cattoir et al., 2016). | 48 |

Listes des figures

Figure 1 : Incidence de la tuberculose en Afrique entre 1990 et 2005 (Chaisson et Martinson, 2008)..... 6

Figure 2 : Analyse de l'évolution du taux de tuberculose en Algérie la période donnée 1960-2012 (Alihalassa, 2018) 7

Figure 3: Diagramme schématique de la paroi cellulaire de Mycobacterium (Velayati et Farnia, 2016) 9

Figure 4 : Les colonies de *M. tuberculosis* (Finer et Alcamo, 2003). 10

Figure 5 : Schéma du développement de la maladie de la tuberculose et de sa propagation dans le corps. SNC; GI, ; GU (Barnes et *al.*, 2014). 12

Figure 6 : Diagnostic de la tuberculose pulmonaire : Les symptômes les plus importants (Crofton, 2009). 13

Figure 7 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux (Barnes et *al.*, 2014)..... 14

Figure 8 : Diagramme montrant la formation de cavernes dans les poumons(Barnes et *al.*, 2014) 15

Figure 9 : Les Tubercules Choroiïdiens (Rétiniens) (Crofton, 2009) 16

Figure 10 : Epanchement péricardique par rupture d'un ganglion lymphatique tuberculeux (Crofton, 2009). 17

Figure 11 : Péricardite constrictive. Radiographie latérale montrant l'épaississement et la calcification du péricarde (Crofton, 2009). 18

Figure 12 : Lymphadénopathie cervicale chez une femme asiatique présente depuis trois mois (Barnes et *al.*, 2014). 19

Figure 13 : Tuberculose de la colonne vertébrale : 'gibbus' (Crofton, 2009) 20

Figure 14 : Diagramme de radiographie. Notez la destruction des vertèbres adjacentes et la perte d'espace discal (Crofton, 2009). 20

Figure 15 : (TB) osseuse chez les patients asiatiques. Nombre de patients pour chaque site entre parenthèses (Hodgson et Ormerod, 1990). 21

Figure 16 : Aspect laparoscopie de la tuberculose péritonéale avec de multiples dépôts granulomateux sur les surfaces séreuses (Barnes et *al.*, 2014) 22

Figure 17 : Schéma théorique illustrant certaines étapes et variables importantes pour la transmission de la tuberculose (Turner et *al.*, 2017). 23

Figure 18 : Défense immunitaire contre *M.tuberculosis* (*Tuberculosis: Infected Alveolar Macrophage (BioDigital, 2016)*). 24

Figure 19 : Le test tine pour le dépistage de la tuberculose (Finer et Alcamo, 2003). 26

Figure 20 : Administration de la tuberculine selon la méthode Mantoux (Finer et Alcamo, 2003). 27

| | |
|--|----|
| Figure 21 : Technique d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine (Finer et Alcamo, 2003). | 27 |
| Figure 22 : Tuberculose primaire chez un adulte. On observe une infiltration du lobe inférieur droit avec une adénopathie hilaires bilatérale (Lyon et Rossman, 2017). | 28 |
| Figure 23 : complication de la tuberculose primaire (Crofton, 2009). | 29 |
| Figure 24 : Tuberculose du lobe supérieur gauche. Le motif typique de la tuberculose de réactivation avec des opacités fibreuses et nodulaires et des densités linéaires s'étendant vers le hile gauche est montré (Lyon et Rossman, 2017). | 29 |
| Figure 25 : Aspect des BAAR après coloration (Widhyasih et <i>al.</i> , 2019). | 30 |
| Figure 26 : Aspect des BAAR après coloration à l'auramine (OĞUZ et <i>al.</i> , 2011). | 31 |
| Figure 27 : Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries tuberculeuses sur milieux solides (L-J) : méthode des proportions (Canetti, Rist, Grosset) (Cattoir et <i>al.</i> , 2016). | 32 |
| Figure 28 : Mode de recueil des prélèvements (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 38 |
| Figure 29 : Récipient de prélèvement des expectorations bronchiques (L.H.W.S). | 39 |
| Figure 30 : Etalement du prélèvement sur lame identifiée (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 40 |
| Figure 31 : fixation des lames sur la flamme (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 40 |
| Figure 32 : Coloration et fixation par chaleur | 41 |
| Figure 33 : Décoloration par l'acide sulfurique dilué au ¼. | 42 |
| Figure 34 : Décoloration à l'alcool 90 %. | 42 |
| Figure 35 : Contre coloration au bleu de méthylène | 43 |
| Figure 36 : Exemple d'un bon frotti (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 43 |
| Figure 37 : Exemple d'un mauvais frottis (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 44 |
| Figure 38 : lecture en créneau (Adalbert et <i>al.</i> , 2000). | 44 |
| Figure 39 : Résultats de l'examen microscopique des frottis après coloration de Z.N Grossissement x100, Microscope (Microscope binoculaire OPTIKA série-B159) Photographie prise par appareil photo SAMSUNG au niveau du L.H.W.S ; lame positive (présence plus de 10 BAAR/champ). | 45 |
| Figure 40 : Schéma des étapes de la méthode de décontamination de Kubica pour les échantillons provenant de sites non stériles (Cattoir et <i>al.</i> , 2016). | 47 |
| Figure 41 : Colonies de <i>M. tuberculosis</i> sur milieu de Lowenstein-Jensen (Cattoir et <i>al.</i> , 2016). | 49 |
| Figure 42 : Répartition mensuelle des échantillons examinés au niveau du L.H.W.S sur une période de deux ans. | 51 |
| Figure 43 : Répartition mensuelle des patients positifs à BAAR durant deux années consécutives | 52 |
| Figure 44 : Répartition mensuelle des cas de tuberculose positifs par sexe sur deux ans. | 53 |
| Figure 45 : Répartition des cas positifs par sexe sur une période de deux ans. | 54 |

Figure 46 : Répartition des cas de tuberculose en fonction de l'âge des patients. 54

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le complexe tuberculeux, en particulier la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch, et l'atteinte pulmonaire est la forme la plus courante de la maladie, représentant la source habituelle de transmission et constituant un important problème de santé publique en Algérie et dans le monde. Dans le cadre d'une étude rétrospective menée au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Saïda, l'analyse bactériologique de 2815 dossiers de crachats prélevés dans diverses structures de soins a révélé que 202 patients ont été testés positifs à la bacilloscopie en utilisant la coloration Ziehl-Neelsen, avec une prévalence de (7,17 %). Les résultats indiquent également une prédominance féminine (55,44 %) avec un sexe ratio (M/F) de (0,75%). La méthode de coloration utilisée pour la détection des bacilles était la coloration de Ziehl-Neelsen, qui permet de mettre en évidence la présence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les crachats.

Mots clés : Tuberculose pulmonaire, *Mycobacterium tuberculosis*, Coloration de Ziehl-Neelsen, bacilloscopie.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by the tuberculous complex, specifically the mycobacterium *Mycobacterium tuberculosis* or Koch's bacillus, with pulmonary involvement being the most common form of the disease, representing the usual source of transmission and constituting a major public health problem in Algeria and worldwide. As part of a retrospective study conducted at the Laboratory of Hygiene of the Wilaya of Saïda, bacteriological analysis of 2815 sputum samples collected from various health care facilities revealed that 202 patients tested positive on acid fast bacillus microscopy using the Ziehl-Neelsen staining method, with a prevalence of (7.17%). The results also indicate a female predominance (55.44%) with a sex ratio (M/F) of (0.75%), The staining method used for the detection of bacilli was the Ziehl-Neelsen staining, which allows for the visualization of acid-alcohol-resistant bacilli (AARB) in sputum samples.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Ziehl-Neelsen staining, bacilloscopy.

ملخص

السل هو مرض معد يسببه مركب السل ، وتحديدًا المتفطرة السلية أو عصية كوخ ، مع كون إصابة الرئة هي الشكل الأكثر شيوعًا للمرض. تمثل المصدر المعتاد لانتقال العدوى وتشكل مشكلة صحية عامة رئيسية في الجزائر والعالم. كجزء من دراسة استعادية أجريت في مختبر النظافة في ولاية سعيدة، كشف التحليل البكتريولوجي لعينات البلغم 2815 التي تم جمعها من مختلف مرافق الرعاية الصحية أن 202 مريضًا تم اختبارهم ايجابيا باستخدام طريقة التلوين Ziehl-Neelsen ، مع انتشار (7.17 %). تشير النتائج أيضًا إلى هيمنة الإناث (55.44 %) بنسبة الجنس (M / F) من (0.75 %) . كانت طريقة تلوين المستخدمة للكشف عن العصيات هي تلوين Ziehl-Neelsen ، مما يسمح بتصوير العصيات المقاومة للأحماض والكحول (AARB) في عينات البلغم.

الكلمات المفتاحية: السل الرئوي، المتفطرة السلية، تلوين، تنظير عصوي Ziehl-Neelsen

Table des matières

| | |
|--|-----|
| Dédicaces | II |
| Remerciements | III |
| Liste des abréviations | IV |
| Listes des tableaux | 1 |
| Listes des figures..... | 2 |
| Résumé..... | 5 |
| Abstract | 6 |
| ملخص..... | 7 |
| | |
| 1 Introduction..... | 12 |
| | |
| 2 Partie bibliographique | 3 |
| 2.1 Historique..... | 3 |
| 2.1.1 Les temps anciens : les premiers enregistrements historiques :..... | 3 |
| 2.1.2 Moyen Âge et Renaissance : le "mal des rois" et la découverte de la tuberculose extra pulmonaire | 3 |
| 2.1.3 XVIII-XIX siècles : la théorie infectieuse et l'isolement du bacille de Koch..... | 4 |
| 2.2 Epidémiologie de la tuberculose | 4 |
| 2.2.1 Dans le monde..... | 5 |
| 2.2.2 Dans l'Afrique..... | 5 |
| 2.2.3 En Algérie | 6 |
| 2.3 Classification de Mycobacterium..... | 7 |
| 2.3.1 Le complexe Mycobacterium tuberculosis | 8 |
| 2.3.1.1 Les mycobactéries non tuberculeuses | 8 |
| 2.3.1.2 Les mycobactéries des lèpres..... | 8 |
| 2.3.1.3 Les mycobactéries tuberculeuses..... | 8 |
| 2.4 Caractères morphologiques..... | 8 |
| 2.4.1 Forme, taille et mode de croissance | 8 |
| 2.4.2 Particularités structurales | 9 |
| 2.4.3 Caractères physiopathologiques..... | 10 |
| 2.4.4 Caractères culturels..... | 10 |
| 2.4.5 Caractères biochimique..... | 11 |
| 2.4.6 Caractères génétique | 11 |
| 2.5 La tuberculose | 11 |
| 2.5.1 L'infection tuberculeuse | 11 |
| 2.5.2 La tuberculose pulmonaire (TBP)..... | 12 |
| 2.5.2.1 La primo infection | 13 |
| 2.5.2.2 La tuberculose pulmonaire commune (active) | 14 |
| 2.5.3 Tuberculose chez l'enfant | 15 |
| 2.5.4 La tuberculose extra-pulmonaire (TBEP)..... | 15 |
| 2.5.4.1 Tuberculose de la partie supérieure des voies respiratoires..... | 15 |
| 2.5.4.2 Tuberculose de la bouche, des amygdales et de la langue..... | 16 |
| 2.5.4.3 La tuberculose oculaire..... | 16 |
| 2.5.4.3.1 Tubercules choroïdiens (rétiniens) | 16 |
| 2.5.4.4 La méningite tuberculeuse (TBM)..... | 16 |
| 2.5.4.5 La tuberculose de péricarde | 17 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 2.5.4.5.1 | La péricardite constrictive | 18 |
| 2.5.4.6 | La tuberculose ganglionnaire..... | 18 |
| 2.5.4.7 | Tuberculose osseuse et articulaire | 19 |
| 2.5.4.7.1 | La tuberculose de la colonne vertébrale | 19 |
| 2.5.4.7.2 | Autres sites osseux / articulaire | 21 |
| 2.5.4.8 | Tuberculose intestinale/péritonéale/abdominale | 21 |
| 2.5.5 | Tuberculose rénale et des voies urinaires | 22 |
| 2.5.6 | Tuberculose miliaire | 22 |
| 2.6 | Transmission | 23 |
| 2.7 | Pathogénèse..... | 24 |
| 2.8 | Diagnostic de la tuberculose | 25 |
| 2.8.1 | Diagnostic clinique | 25 |
| 2.8.1.1 | L'intradermo-réaction (IDR) | 25 |
| 2.8.1.1.1 | Déroulement du test..... | 25 |
| 2.8.2 | Diagnostic clinico-radiologique | 28 |
| 2.8.3 | Diagnostic bactériologique | 30 |
| 2.8.3.1 | Coloration de Ziehl-Neelsen..... | 30 |
| 2.8.3.2 | Coloration à l'auramine | 31 |
| 2.8.4 | Diagnostic après culture..... | 31 |
| 2.8.5 | Antibiogramme | 32 |
| 2.9 | Lutte contre la tuberculose..... | 33 |
| 2.9.1 | Prévention par le BCG | 33 |
| 2.9.2 | Traitement curatives par les chimiothérapies..... | 33 |
| 2.9.2.1 | Chimiothérapie standardisée de première intention | 34 |
| 2.9.2.2 | Chimiothérapie standardisée de seconde ligne | 34 |
| 3 | Partie matériel et méthode..... | 36 |
| 3.1 | Présentation de l'établissement d'accueil et de la durée d'étude..... | 36 |
| 3.1.1 | Historique..... | 36 |
| 3.1.2 | Structure | 36 |
| 3.1.3 | Activités | 36 |
| 3.1.4 | Horaires..... | 37 |
| 3.2 | Matériel biologique | 37 |
| 3.2.1 | Prélèvement..... | 37 |
| 3.2.2 | Réception des échantillons..... | 38 |
| 3.2.3 | Enregistrement des échantillons..... | 39 |
| 3.2.4 | Conservation des échantillons..... | 39 |
| 3.3 | Examen microscopique | 39 |
| 3.3.1 | Préparation des frottis | 40 |
| 3.3.2 | Coloration de Ziehl-Neelsen | 41 |
| 3.3.2.1 | Coloration par la Fuschine phénique | 41 |
| 3.3.2.2 | Décoloration : | 41 |
| 3.3.2.3 | Contre coloration | 43 |
| 3.3.3 | Qualité de l'étalement et de la coloration | 43 |
| 3.3.4 | Observation microscopique..... | 44 |
| 3.3.5 | Interprétation des résultats | 45 |
| 3.3.6 | Destruction des lames négatives et stockage des lames positives | 46 |
| 3.4 | Culture..... | 46 |
| 3.4.1 | La méthode Kubica | 47 |
| 3.4.2 | La méthode modifiée de Petroff..... | 48 |
| 3.4.3 | Ensemencement en milieu solide | 48 |
| 3.4.4 | Ensemencement en milieu liquide | 49 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.4.5 | Désinfection du site de travail..... | 49 |
| 4 | Partie résultat et discussion..... | 51 |
| 4.1 | Paramètre épidémiologique de la population étudiée | 52 |
| 4.1.1 | Répartition des cas positifs selon les mois | 52 |
| 4.1.2 | Répartition des cas positifs selon le sexe | 53 |
| 4.1.3 | Répartition des cas positifs selon la tranche d'âge | 54 |
| 4.1.4 | Répartition des cas positifs selon la tranche d'âge et le sexe..... | 55 |
| 4.1.5 | Répartition des cas positifs selon la charge des BAAR | 56 |
| 5 | Conclusion | 59 |
| 6 | Listes des références bibliographiques | 60 |
| 7 | Annexe | 71 |

introduction

1 Introduction

Le monde dans lequel nous vivons est rempli de merveilles, de découvertes fascinantes, mais aussi de maladies redoutables qui ont jalonné l'histoire de l'humanité. Parmi ces fléaux qui ont frappé l'humanité : La tuberculose (TB) humaine est l'une des maladies les plus anciennes connues de l'humanité, dont les premières traces ont été retrouvées sur des gisements d'os humains datant de la préhistoire et même sur des momies égyptiennes. Dès 5000 à 3000 ans avant J-C, la tuberculose causait déjà des ravages (Brosch et *al.*, 2002 ; Kapur et *al.*, 1994) .

Ce n'est qu'en 1868 que le chercheur français Jean Antoine Villemin a pu démontrer la nature contagieuse de cette maladie tuberculeuse, qui se propageait à partir de lapins contaminés par les crachats de patients atteints. Au 18ème et au début du 19ème siècle, l'épidémie a atteint son apogée en Europe et en Amérique du Nord, où la surpopulation urbaine et la dégradation des conditions d'hygiène favorisaient la contamination et la propagation de la maladie. À cette époque, la population n'avait comme solution de guérison que le repos dans les sanatoriums, dont le premier a été ouvert en 1854 en Allemagne (Daniel, 2006) .

Au fil du temps, des moyens préventifs ont été mis en place pour minimiser l'impact de la tuberculose, comme le vaccin en 1921 et la découverte de plusieurs antibiotiques entre 1944 et 1965. Cependant, malgré ces progrès, la tuberculose reste toujours d'actualité. En 2006, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé près de 9,2 millions de cas (Daniel, 2006) .

Face à cette montée record de cas, l'OMS affirme que la tuberculose est la neuvième cause de décès à l'échelle mondiale, dépassant même le virus d'immunodéficience acquise humaine (VIH). En 2016, l'OMS avait annoncé que 10,4 millions de personnes avaient contracté la maladie durant cette année et 1,3 million en étaient mortes. La tuberculose demeure un problème de santé publique et menace la sécurité sanitaire, car elle peut affecter toutes les parties du corps, mais la forme pulmonaire est la plus fréquente et la source habituelle de transmission. Cette maladie insidieuse cible en particulier un groupe d'âge spécifique, les 15-54 ans (Dye et Williams, 2008)..

C'est pourquoi l'Algérie a développé de nombreux efforts de prévention, ainsi que la gratuité des traitements. Toutefois, la tuberculose reste à ce jour un problème majeur de santé publique. Différentes actions ont été entreprises pour le diagnostic de la tuberculose et la disponibilité des médicaments, grâce au développement d'un programme national dont l'objectif principal est de lutter contre la transmission de ce fléau dans la population algérienne et de diminuer les taux de morbidité et mortalité liés à cette maladie (Alihalassa, 2018).

Introduction

Dans ce manuscrit, je donnerai dans un premier temps le profile épidémiologique de la maladie, quelques généralités concernant la tuberculose, l'agent causal responsable de cette pathologie et sa transmission ou j'insisterai sur le diagnostic bactériologique de la tuberculose ainsi que son traitement.

Dans un second temps, j'exposerai la méthodologie appliquée durant le travail basé sur le diagnostic bacilloscopique des échantillons réceptionnés au niveau de l'unité de la recherche des (BK) du laboratoire d'hygiène de la wilaya de Saida et les résultats.

Les objectifs de cette étude sont de réaliser une étude rétrospective portant sur la période allant du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022, ainsi que de diagnostiquer la tuberculose pulmonaire par la recherche de bacilles acido-résistants (BAAR) dans les crachats, en utilisant la coloration à chaud de Ziehl-Neelsen

partie

bibliographique

2 Partie bibliographique

2.1 Historique

Au fil des siècles, la (TB) a toujours été associée à un taux de mortalité élevé, et même de nos jours, elle est responsable de 1,4 million de décès, faisant d'elle la maladie infectieuse la plus mortelle après le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Global Tuberculosis Programme, s. d.). En raison de sa nature infectieuse, de sa réponse immunologique complexe, de sa progression chronique et de la nécessité d'un traitement à long terme, la (TB) a toujours été un fardeau majeur pour la santé. Ces dernières années, l'apparition de formes multi-résistantes aux médicaments et l'épidémie actuelle de (TB-VIH), associées à ses graves implications sociales, ont représenté un défi permanent pour traiter et prévenir la (TB) (Luca et Mihaescu, 2013).

2.1.1 Les temps anciens : les premiers enregistrements historiques :

Il est envisageable qu'un ancêtre de *M.tuberculosis* ait infecté les premiers hominidés en Afrique de l'Est il y a environ trois millions d'années (Gutierrez et al., 2005). L'ancêtre commun des souches modernes de *M.tuberculosis* aurait pu émerger il y a environ 20 000 à 15 000 ans (Brosch et al., 2002 ; Kapur et al., 1994).

Des déformations squelettiques typiques de la tuberculose ont été identifiées dans des momies égyptiennes datant de 2400 av. J.-C. Des lésions caractéristiques de Pott sont signalées et des anomalies similaires sont clairement illustrées dans l'art égyptien ancien (Morse et al., 1964 ; Zimmerman, 1979).

Les premiers scientifiques qui ont étudié la (TB) en Grèce antique ont fait des découvertes remarquables, Isocrate a été le premier à suggérer que la tuberculose était une maladie infectieuse, tandis qu'Aristote a évoqué la contagiosité du "mal des rois" chez les porcs et les bœufs.(Adams, 1849).

2.1.2 Moyen Âge et Renaissance : le "mal des rois" et la découverte de la tuberculose extra pulmonaire

Francis Sylvius a décrit l'anatomie pathologique exacte de la maladie en 1679 dans son œuvre « Opera Medica », dans laquelle il a décrit les tubercules et leur progression vers des abcès, des cavités et des empyèmes dans les poumons et dans d'autres parties du corps des patients atteints de consommation (Saeed, 2006).

2.1.3 XVIII-XIX siècles : la théorie infectieuse et l'isolement du bacille de Koch

En 1793, le pathologiste écossais Matthew Baille a nommé les abcès phthisiques à nécrose caséuse "tubercules" (Dormandy, 1999).

En 1865, le médecin militaire français, Jean-Antoine Villemin, a mené des expériences dans lesquelles il a inoculé un lapin avec "une petite quantité de liquide purulent provenant d'une cavité tuberculeuse" prélevée lors d'une autopsie sur un individu décédé de la tuberculose (Daniel, 2006). Bien que l'animal inoculé soit resté en vie et ne présentait aucun signe de maladie, une tuberculose extensive était évidente lors de l'autopsie, trois mois plus tard, comme décrit dans l'ouvrage de Villemin "Cause et nature de la tuberculose : son inoculation de l'homme au lapin" (Villemin, 1865).

En 1867, Theodor Albrecht Edwin Klebs sème du matériel tuberculeux sur du blanc d'œuf conservé dans des flacons stériles, cherchant ainsi à cultiver la bactérie. Très vite, il a observé une turbidité de la culture et a pu identifier des bacilles mobiles. Après avoir inoculé ces bacilles dans la cavité péritonéale, il a constaté qu'ils ont provoqué la maladie chez les cobayes. Les résultats de ses expériences ont été publiés dans son ouvrage de 1891 (Klebs, 1891), et ont constitué une avancée importante dans la compréhension de la nature infectieuse de la tuberculose.

En utilisant la coloration au bleu de méthylène recommandée par Paul Ehrlich, Robert Koch, a réussi à isoler le bacille de la tuberculose en 1882. Il a pu identifier, isoler et cultiver le bacille dans du sérum animal, et enfin, reproduire la maladie en inoculant le bacille dans des animaux de laboratoire. Ces résultats ont représenté une avancée importante dans la compréhension de la maladie (Gradmann, 2001).

En 1885, Ziehl et Neelsen, deux chercheurs, ont créé une méthode de coloration spécifique pour les mycobactéries basée sur leur résistance à l'acide et à l'alcool, qui est couramment utilisée dans les laboratoires d'analyse médicale pour diagnostiquer la tuberculose à partir de bactéries (Bishop et Neumann, 1970).

Malgré cela, la tuberculose demeure un problème majeur de santé publique de nos jours. Afin de réaliser l'objectif de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'éradiquer *M. tuberculosis* d'ici 2050, une stratégie globale combinant l'amélioration du traitement médicamenteux, des instruments de diagnostic et des stratégies de prévention est nécessaire (Dye et Williams, 2008).

2.2 Epidémiologie de la tuberculose

En effectuant une étude épidémiologique de la tuberculose, il est possible d'évaluer la prévalence de la maladie dans le temps et de prendre des mesures collectives appropriées en fonction des différents contextes épidémiologiques. Les résultats de cette étude sont également utilisés pour évaluer l'efficacité des mesures mises en place et pour ajuster les stratégies en conséquence. Cette évaluation peut être

effectuée à l'aide de différents indices, dont certains sont plus faciles à obtenir que d'autres (Hamada et *al.*, 2019).

2.2.1 Dans le monde

La prévalence de la tuberculose pulmonaire varie d'un pays à l'autre. Les taux de prévalence dans les régions de l'OMS sont répertoriés dans le (tableau 1) ci-dessous, sur la base de données provenant de l'étude menée sur la prévention de la tuberculose chez les membres du foyer : estimation du nombre d'enfants éligibles pour le traitement (Hamada et *al.*, 2019).

En 2017, la prévalence de la tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée dans la région de l'OMS était estimée à 3,1 millions de cas (Hamada et *al.*, 2019) .

Tableau 1 : La prévalence de la (TBP) dans différentes régions du monde (Hamada et *al.*, 2019)

| Régions OMS | Nombre des cas confirmés bactériologiquement de tuberculose pulmonaire | Prévalence de la TP (%) |
|------------------------|--|-------------------------|
| Africaine | 713 693 | 23% |
| Américaine | 152 730 | 4,91% |
| Asie du Sud-est | 1 414 408 | 45.52% |
| Européenne | 129 110 | 4,15% |
| Méditerranée Orientale | 210 073 | 6,76% |
| Pacifique Ouste | 487 089 | 15,67% |
| Globale | 3 107 103 | 100% |

Selon le tableau, le taux de prévalence de la tuberculose pulmonaire le plus élevé est observé en Asie du Sud-est, avec un pourcentage de 45,52%. Cette observation peut s'expliquer par :

La forte densité de population dans la région de l'Asie du Sud-est (notamment en Inde, en Chine et au Pakistan) entraîne une plus grande fréquence de contacts avec des personnes atteintes de tuberculose, ce qui augmente la probabilité de transmission de la maladie entre les individus (Dumont, 2011).

La pandémie de (VIH) crée une co-infection fréquente avec la tuberculose, avec environ 4 millions de personnes atteintes de tuberculose associée au (VIH) dans le monde (Maiga, 2012).

2.2.2 Dans l'Afrique

L'Afrique, qui abrite 11% de la population mondiale, supporte 29% de la charge mondiale des cas de tuberculose et 34% des décès connexes, et les défis de contrôler la maladie dans la région n'ont jamais été aussi grands. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que l'incidence moyenne de la tuberculose dans les pays africains a plus que doublé entre 1990 et 2005, passant de 149 à 343 pour

100000 habitants (voir figure 1) une forte différence par rapport aux taux stables ou en baisse dans toutes les autres régions pendant cette période. En 1990, deux pays africains, le Mali et le Togo, présentaient une incidence supérieure à 300 pour 100000 habitants (voir figure 1); en 2005, 25 pays avaient atteint ce niveau, dont 8 avec une incidence au moins deux fois plus élevée. (Chaisson et Martinson, 2008).

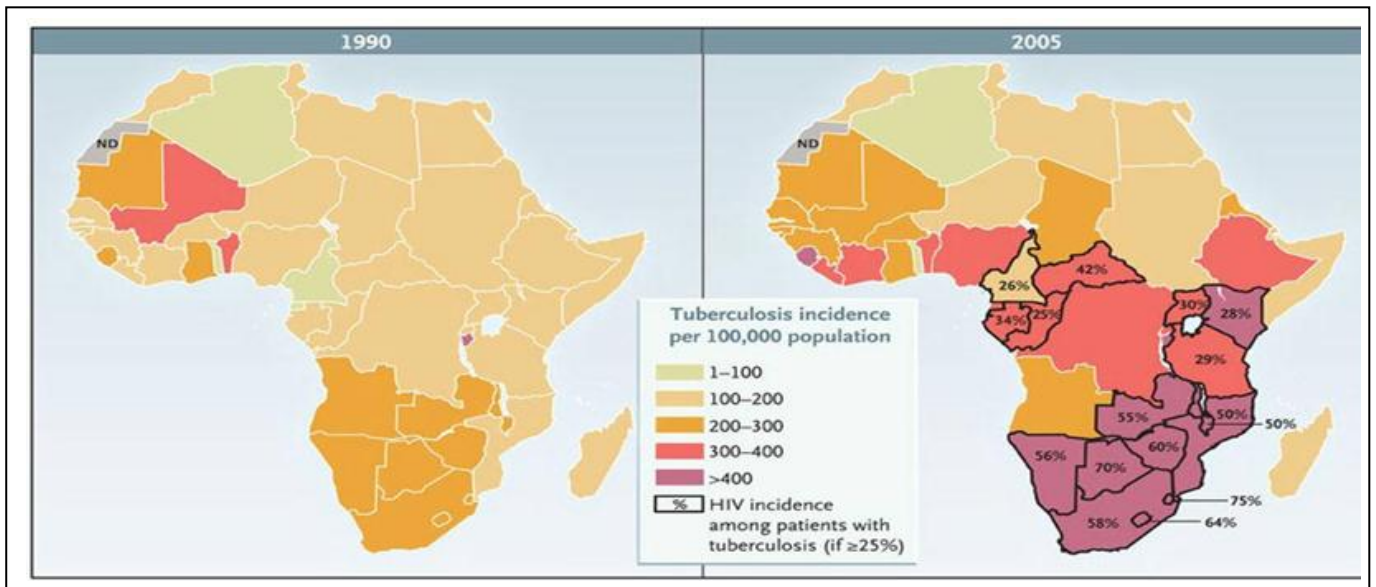


Figure 1 : Incidence de la tuberculose en Afrique entre 1990 et 2005 (Chaisson et Martinson, 2008)

2.2.3 En Algérie

En Algérie, il a été identifié plusieurs périodes de l'évolution de la situation épidémiologique de la tuberculose (comme illustré dans la figure 2), qui sont liées à des changements socio-économiques ou à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie (Alihalassa, 2018).

Avant l'indépendance, le taux d'incidence de la tuberculose en Algérie était d'environ 300 cas pour 100000 habitants. Après l'indépendance et jusqu'à la fin des années 80, une réduction significative du risque annuel d'infection, de la morbidité liée à la maladie et une diminution spectaculaire de la tuberculose chez les enfants ont été constatées (Alihalassa, 2018).

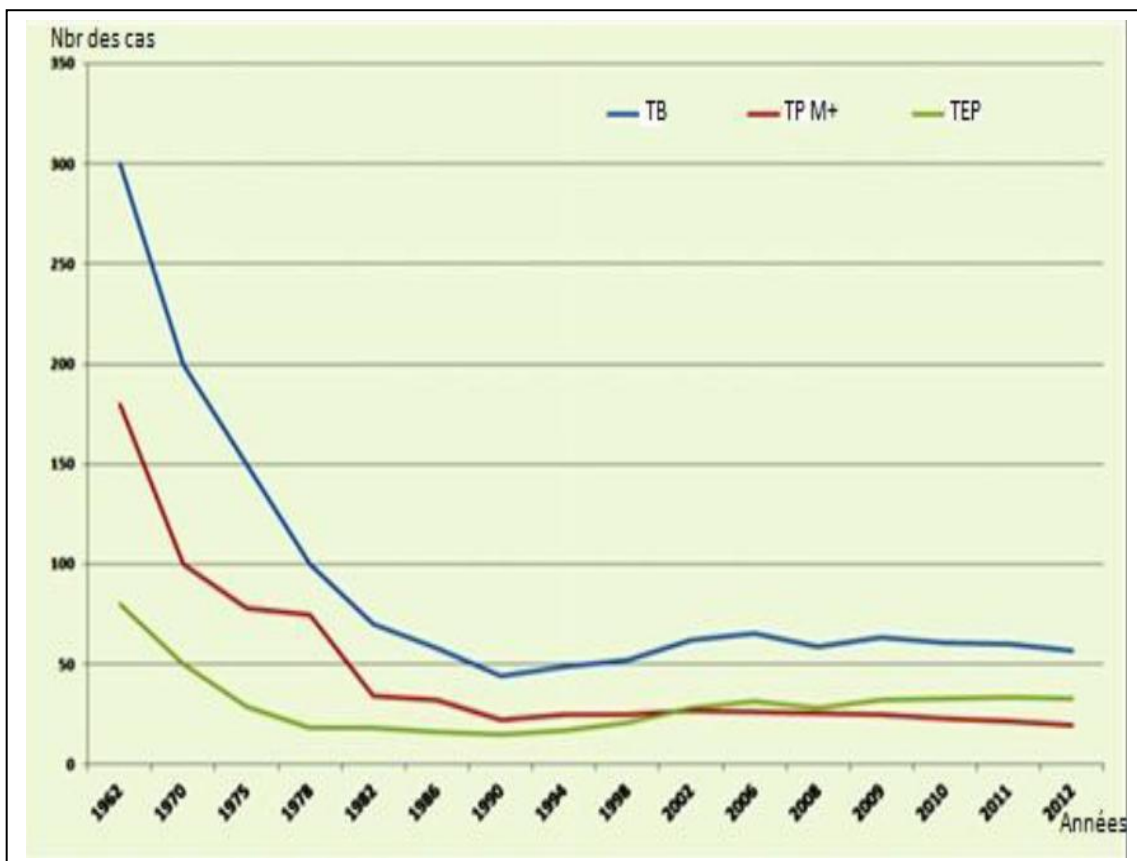


Figure 2 : Analyse de l'évolution du taux de tuberculose en Algérie la période donnée 1960-2012 (Alihalassa, 2018)

Après 1990, l'incidence de la tuberculose a commencé à stagner puis à augmenter en raison de divers problèmes. Depuis l'année 2000, la reprise des activités du programme antituberculeux a conduit à une diminution de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse, qui est passée en dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016. Cependant, pendant cette période, l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire déclarée a augmenté rapidement, dépassant largement celle de la source de la maladie (TBP) au cours des dernières années (Alihalassa, 2018).

2.3 Classification de *Mycobacterium*

Le genre *Mycobacterium* est unique au sein de la famille des *Mycobacteriaceae* et est classé dans l'ordre des *Actinomycétales*. Ce genre comprend plus de 90 espèces différentes de mycobactéries, chacune étant associée à une maladie spécifique. L'origine étymologique du terme *Mycobacterium* est issue de la combinaison de deux racines grecques, « *Myces* » qui signifie champignons et « *Bakterion* » qui signifie petit bâton (Carbonelle et al., 2003).

Cliniquement, les mycobactéries sont classées en deux catégories distinctes : les mycobactéries non tuberculeuses et la mycobactérie tuberculeuse. Il convient de souligner que c'est cette dernière qui est responsable de la (TB) (Gille et Pierson, 2014).

2.3.1 Le complexe *Mycobacterium tuberculosis*

MTC est un groupe de bactéries génétiquement très similaires, avec une similarité de 99,9% au niveau des nucléotides et des séquences identiques de ARNr 16S (Bödinghaus et al., 1990; Sreevatsan et al., 1997). Le MTC comprend plusieurs espèces pathogènes telles que *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae*, *M. mungi*, *M. dassie* et *M. oryx*. Il existe également deux types de mycobactéries :

2.3.1.1 Les mycobactéries non tuberculeuses

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) comprennent plusieurs espèces différentes, telles que *M. avium*, *M. kansasii* et *M. xenopi* (Dautzenberg et Mihaltan, 1991). Les infections à (MNT) peuvent causer des maladies pulmonaires et d'autres types d'infections chez l'homme (Zida et al., 2014).

2.3.1.2 Les mycobactéries des lèpres

La lèpre est une maladie infectieuse chronique qui affecte principalement la peau et les nerfs. *M. leprae* et *M. lepraemurium* qui sont des espèces non cultivables (Lebel, 2005).

2.3.1.3 Les mycobactéries tuberculeuses

Le (MTC), également appelé bacille tuberculeux, regroupe des espèces qui sont toutes pathogènes pour l'homme illustré dans le (tableau 2) (Gille et Pierson, 2014).

Tableau 2 : Les différences des mycobactéries tuberculeuse (Gille et Pierson, 2014).

| | <i>M. tuberculosis</i> | <i>M. africanum</i> | <i>M. bovis</i> |
|------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|
| Culture (semaines) | 2 à 4 | 5 à 10 | 6 à 12 |
| Pathogène surtout | Pour l'homme | Pour l'homme | Pour l'homme et bovin |
| Présence | Partout | En Afrique noir | Partout |
| Pénétration plutôt | Respiratoire | Respiratoire | Respiratoire et digestive |
| 1 ^{er} organe cible | Poumon | Poumon | Poumons |

2.4 Caractères morphologiques

2.4.1 Forme, taille et mode de croissance

Les bacilles tuberculeux présentent une morphologie caractéristique de fine baguette, avec une forme rectiligne ou légèrement incurvée. Leur taille varie de 1 à 10 µm de longueur et de 0,2 à 0,6 µm de largeur. Ces bactéries sont aérobies ou micro aérophiles, immobiles et ne produisent pas de spores. Leur

croissance est très lente et peut donner lieu à la formation de formes bacillaires ou coccoides (Barksdale et Kim, 1977).

2.4.2 Particularités structurales

La paroi mycobactérienne est une structure complexe et rigide qui joue un rôle essentiel dans la pathogénicité et la durabilité des mycobactéries, en particulier *M. tuberculosis*, l'agent responsable de la tuberculose (Daffé et Draper, 1997). Elle est particulièrement épaisse et robuste, constituée principalement d'acide mycolique et de composés lipidiques (Barry et al., 2009). Cette paroi épaisse et hydrophobe protège la mycobactérie contre les antibiotiques et les attaques du système immunitaire (Bansal-Mutalik et Nikaido, 2014). Elle contient une forte proportion d'arabinogalactane et de peptidoglycane, ce qui lui confère une structure rigide (Daffé et Draper, 1997). Les acides mycoliques sont liés de manière covalente à l'arabinogalactane et au peptidoglycane (voir figure 3), formant une barrière très résistante (Daffé et Draper, 1997). Elle contient peu de protéines ancrées dans la membrane, ce qui réduit l'immunogénicité (Daffé et Draper, 1997). La composition lipidique et la structure particulière de la paroi mycobactérienne rendent les mycobactéries naturellement résistantes à de nombreux antibiotiques (Marsollier et al., 2003).

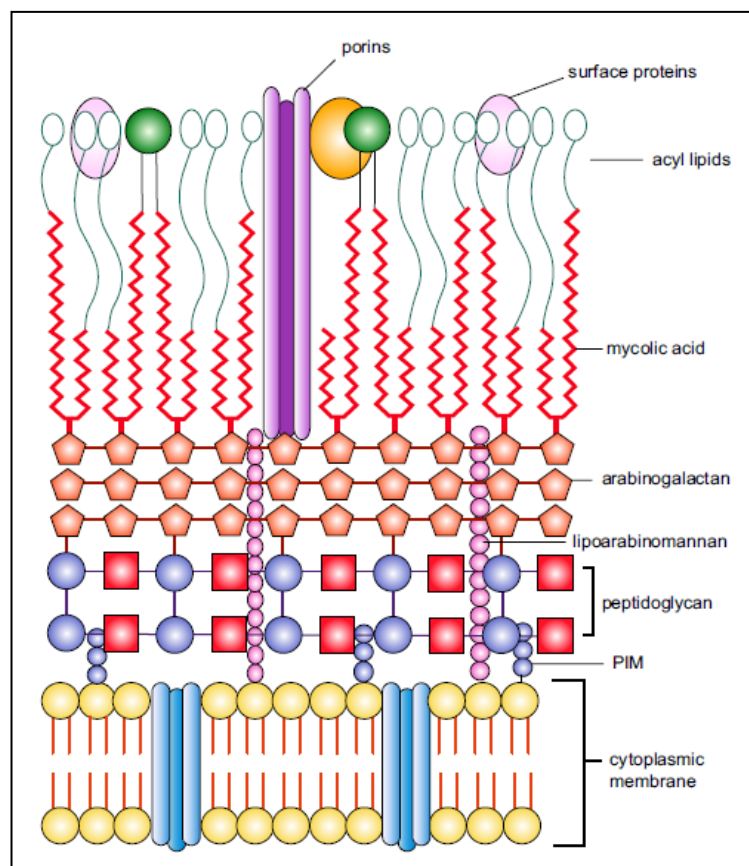


Figure 3: Structure de la paroi cellulaire de Mycobacterium (Velayati et Farnia, 2016)

2.4.3 Caractères physiopathologiques

Les mycobactéries possèdent plusieurs caractéristiques leur conférant un pouvoir pathogène. Premièrement, leur croissance est lente et elles peuvent entrer en phase de latence, ce qui leur permet de survivre longtemps dans les poumons (De Chastellier et Thilo, 2006; Russell, 2011). Elles produisent également des toxines et des enzymes comme la mycolactone, les protéases et les phospholipases, contribuant à leur virulence (Indrigo et *al.*, 2003). Les mycobactéries ont la capacité d'adhérer et d'envahir les cellules hôtes, en particulier les macrophages, grâce à des adhésines spécifiques (Knutson et *al.*, 1998). Enfin, elles sont en mesure d'inhiber la maturation des phagosomes, empêchant leur fusion avec les lysosomes et permettant leur survie et répllication dans les macrophages (Ferrari et *al.*, 1999; Vergne et *al.*, 2003).

2.4.4 Caractères cultureux

Les mycobactéries de la tuberculose, notamment *M.tuberculosis*, présentent des caractéristiques culturelles particulières qui rendent leur culture en laboratoire difficile (Finer et Alcamo, 2003). En effet, ces organismes ne poussent pas sur les milieux de culture ordinaires, mais plutôt sur des milieux spéciaux contenant du jaune d'œuf (Finer et Alcamo, 2003). Le temps de doublement de ces bactéries est compris entre 12 et 24 heures (Désire et *al.*, 2015), et leur température optimale de croissance est de 35 à 37 °C, avec un pH physiologique de 6,9 (Hassani et Laalouani, 2014). Lorsqu'ils sont cultivés sur milieu solide à cette température, les colonies produites nécessitent de trois à six semaines pour se développer. Ces colonies ont généralement une couleur beige ou buff et présentent une apparence rugueuse (voir figure 4), sèche et granuleuse, reflétant la nature inhabituelle de ce bacille (Finer et Alcamo, 2003).

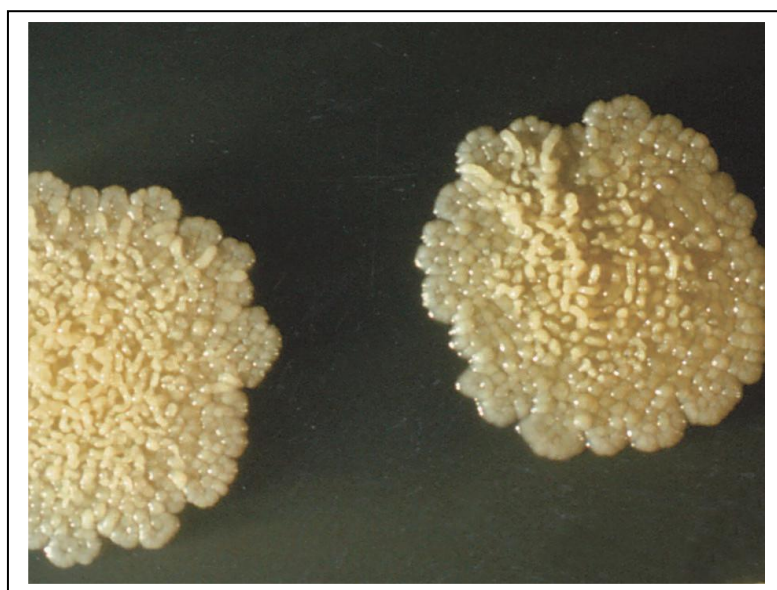


Figure 4 : Les colonies de *M. tuberculosis* (Finer et Alcamo, 2003).

2.4.5 Caractères biochimique

Les mycobactéries sont des bactéries aérobies obligatoires (Griffith et *al.*, 2007). En outre, elles sont catalase positives (Cole et *al.*, 1998), nitrate réductase positives (Tortoli, 2003) et sont capables de produire de la niacine (Konno et *al.*, 1966).

2.4.6 Caractères génétique

Le génome circulaire de *M.tuberculosis*, révélé par des efforts de séquençage poussés menés par (TIGR) et le Sanger Centre en Angleterre, est un chef-d'œuvre de la nature, composé de 4 403 765 paires de bases. Ce génome codifie près de 4 000 gènes, dont 43 % ont des rôles biologiques connus, 15 % correspondent à des gènes d'autres espèces et 42 % sont uniques et ne correspondent à aucune base de données existante. Plusieurs gènes sont actuellement étudiés en tant que cibles potentielles pour les médicaments ou les vaccins (voir le tableau 3) (Finer et Alcamo, 2003).

Tableau 3 : Gènes cibles pour la thérapie de la tuberculose et leurs fonctions (Finer et Alcamo, 2003).

| Nom du gène | Fonction |
|-------------|---|
| <i>icl</i> | Gène qui code pour une enzyme qui rend les acides gras disponibles pour l'énergie. |
| <i>erp</i> | Gène qui code pour des protéines nécessaires pour la multiplication au sein des cellules phagocytaires de l'hôte. |
| <i>pcaA</i> | Gène qui joue un rôle dans la force de la paroi cellulaire et la capacité à former des cordons. |
| <i>sigF</i> | Gène régulateur qui contrôle la survie dans les tubercules. |

2.5 La tuberculose

2.5.1 L'infection tuberculeuse

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par un micro-organisme de la famille Mycobacteriaceae, qui se caractérise par une croissance lente et une aérobiose (Griffith et *al.*, 2007).

Dans la plupart des cas de tuberculose, les poumons sont les principaux organes touchés, représentant environ 80 % des localisations de la maladie. Elle se transmet principalement à partir de cette localisation pulmonaire. La propagation de la bactérie peut entraîner divers symptômes et complications graves si elle n'est pas traitée efficacement (voir la figure 5). Après son établissement dans les poumons, la bactérie responsable de la TB peut se multiplier et se propager à d'autres parties du corps par le biais du système

sanguin, du système lymphatique, des voies respiratoires ou directement à d'autres organes (Aït-Khaled et al., 2010).

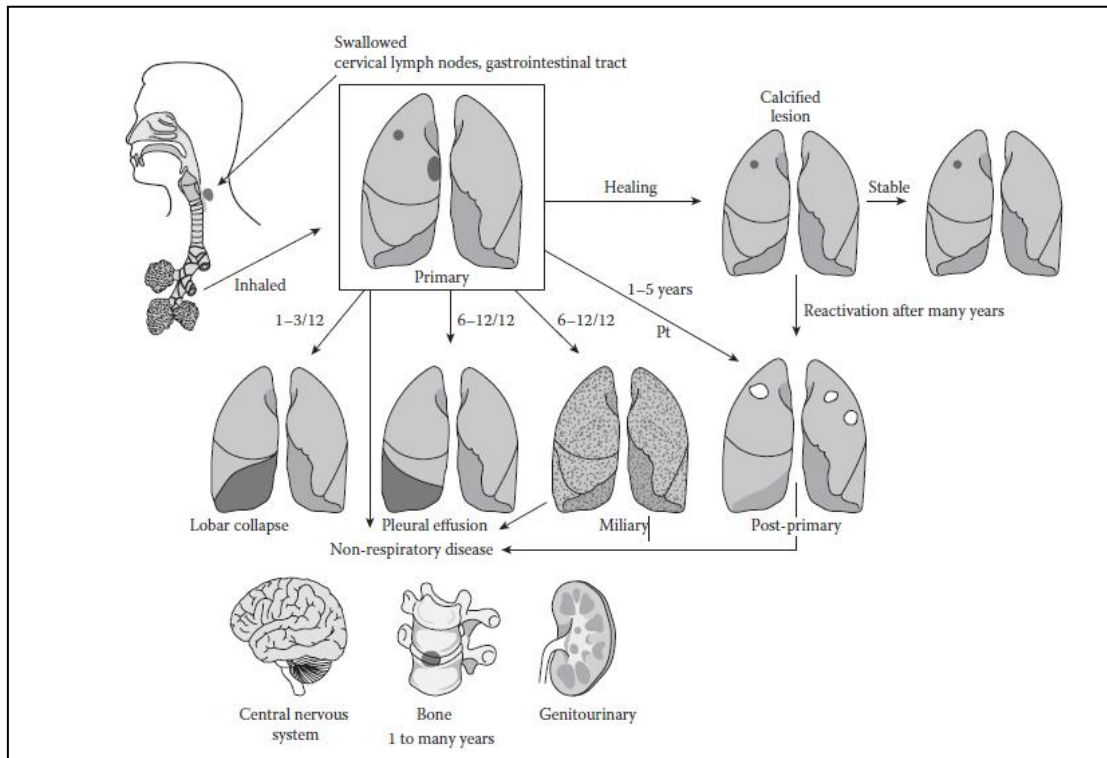


Figure 5 : Schéma du développement de la maladie de la tuberculose et de sa propagation dans le corps. SNC; GI, ; GU (Barnes et al., 2014).

2.5.2 La tuberculose pulmonaire (TBP)

La tuberculose respiratoire est définie comme une infection active du parenchyme pulmonaire (infiltrats pulmonaires, tuberculome), de la cavité pleurale (empyème, épanchement pleural), des ganglions lymphatiques médiastinaux ou du larynx. Les symptômes courants de la tuberculose pulmonaire incluent une toux prolongée, de la fièvre, une perte de poids et de l'appétit, des sueurs nocturnes, de la fatigue et des douleurs thoraciques. Ces symptômes sont illustrés dans la (figure 6 ci-dessous)." Les formes plus anciennes de la tuberculose pulmonaire, telles que la bronchopneumonie tuberculeuse, sont rarement observées de nos jours grâce à l'amélioration et à l'accès rapide aux traitements (NCCC, 2006).

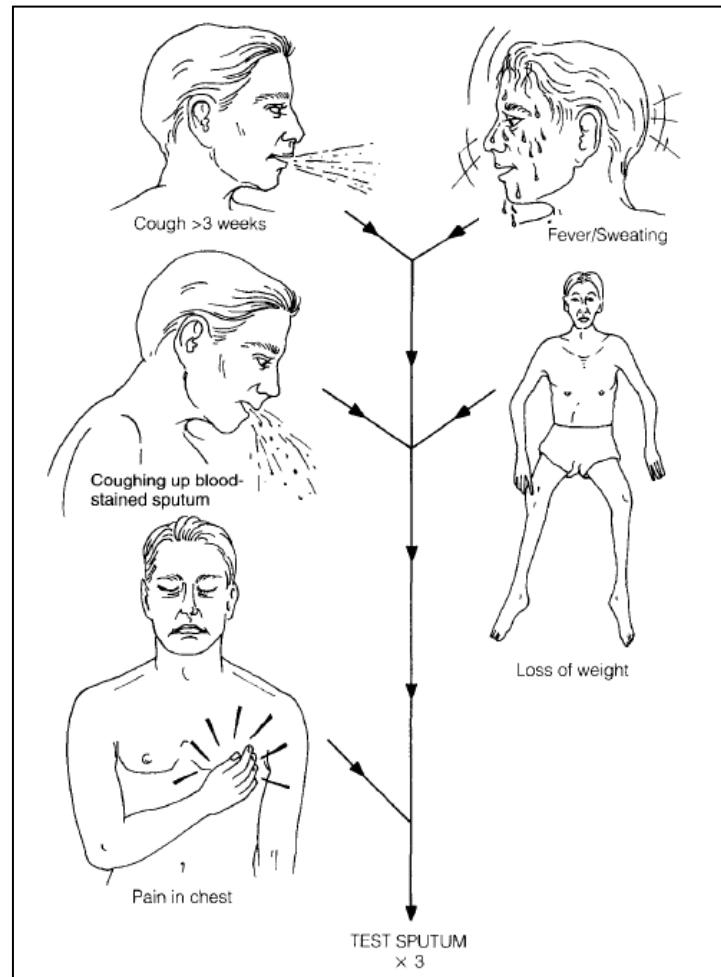


Figure 6 : Diagnostic de la tuberculose pulmonaire : Les symptômes les plus importants (Crofton, 2009).

2.5.2.1 La primo infection

La primo-infection tuberculeuse se réfère à une infection active de la tuberculose chez un patient immunologiquement naïf. Dans les zones endémiques, la primo-infection est fréquente chez les enfants (Mwinga, 2005). Tandis que dans les zones de faible prévalence de la tuberculose, elle est souvent observée chez les adultes, en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans (Alexander et *al.*, 1979) et chez les patients immunodéprimés qui n'ont pas été exposés à la tuberculose pendant leur enfance. Une radiographie thoracique montrera des ganglions lymphatiques hilaires élargis ; la petite lésion pulmonaire primaire ne sera probablement pas remarquée (figure 7 ci-dessous). La primo-infection est souvent bénigne ou asymptomatique, en particulier chez les enfants. En effet, elle est fréquemment asymptomatique et seuls 5% à 10% des cas de primo-infection évoluent vers une infection active (Ordway et *al.*, 2004).

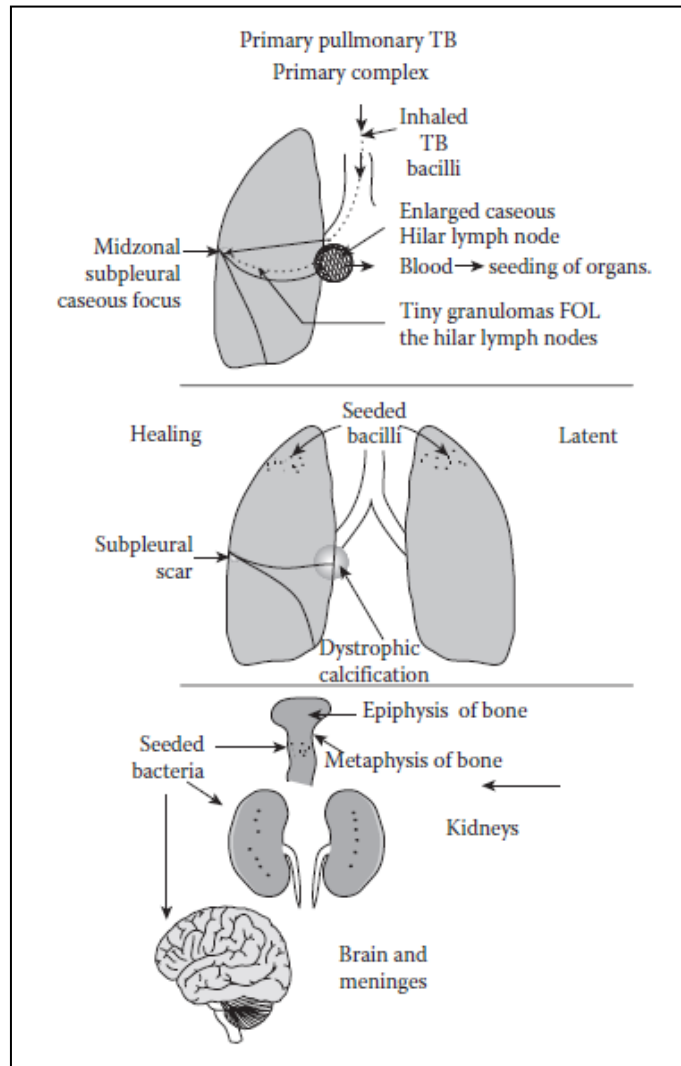


Figure 7 : Transmission aérienne du bacille tuberculeux (Barnes et al., 2014)

2.5.2.2 La tuberculose pulmonaire commune (active)

Cette forme de (TB) peut survenir suite à une infection exogène provenant d'un sujet contagieux. Dans certains cas, elle est due à une tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée, laissant des bacilles en place. Par conséquent, il est important de comprendre les signes et symptômes de la maladie pour une détection rapide et un traitement efficace (Coulibaly, 2011). La cavitation est typique de la tuberculose secondaire. Elle est sujette à une variété de complications. Si une guérison survient après un traitement approprié par des médicaments antituberculeux, la cavité peut s'affaisser et se fibroser, ou elle peut devenir épithéliale (voir la figure 8) et recouverte d'un épithélium malpighien métaplasique ou d'un tissu fibreux dense. Une cavité peut entraîner le développement d'un anévrisme de Rasmussen (Auerbach, 1955).

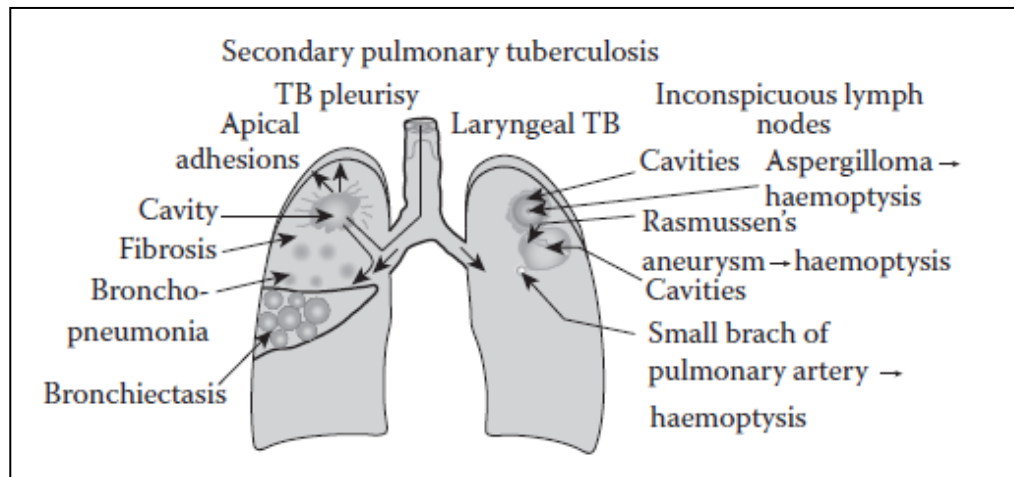


Figure 8 : Diagramme montrant la formation de cavernes dans les poumons (Barnes et *al.*, 2014)

2.5.3 Tuberculose chez l'enfant

Les enfants en bas âge ont plus de risque que les adultes de développer des formes extra-pulmonaires de la tuberculose, telles que la méningite tuberculeuse ou la tuberculose miliaire (Jasmer et *al.*, 2004). Ces formes sont également plus difficiles à diagnostiquer chez les jeunes enfants. Cependant, les enfants d'âge scolaire et les adolescents peuvent également présenter des formes contagieuses similaires à celles de l'adulte (Zangger et *al.*, 2000).

2.5.4 La tuberculose extra-pulmonaire (TBEP)

La (TBEP) est une forme de tuberculose qui affecte les organes autres que les poumons, tels que les os, les ganglions lymphatiques, les reins, le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et les organes reproducteurs. Cette forme de (TB) est moins courante que la (TBP) et peut être difficile à diagnostiquer car elle peut imiter les symptômes d'autres maladies. Les personnes ayant un système immunitaire affaibli, comme les personnes atteintes du VIH/sida, sont plus susceptibles de développer une (TBEP). Le diagnostic repose sur l'isolement de (MTC) sur les prélèvements, ou sur l'anatomie pathologique (Bouheraoua, 2013).

2.5.4.1 Tuberculose de la partie supérieure des voies respiratoires

Presque toutes les tuberculoses de la partie supérieure des voies respiratoires (épiglotte, larynx et pharynx) sont des complications d'une maladie pulmonaire extensive et prolongée et sont généralement positives à l'examen des crachats. Une infection par voie sanguine provoque parfois une tuberculose laryngée avec peu de signes ailleurs. Elle est souvent été diagnostiquée à tort comme un cancer du larynx.

L'épiglotte est souvent touchée par la tuberculose laryngée. Le pharynx peut également être affecté (Crofton, 2009).

2.5.4.2 Tuberculose de la bouche, des amygdales et de la langue

La (TB) de la bouche est rare et se manifeste généralement par une tuméfaction indolore et souvent ulcérée des gencives, accompagnée d'une augmentation des ganglions lymphatiques régionaux. Les lésions des amygdales sont similaires et sont probablement causées par la consommation d'aliments contaminés ou l'inhalation de gouttelettes infectées dans l'air. Les lésions de la langue sont généralement le résultat d'une (TBP) avancée et peuvent être très douloureuses et ulcérées, mais elles répondent bien à la chimiothérapie (Crofton, 2009).

2.5.4.3 La tuberculose oculaire

2.5.4.3.1 Tubercules choroïdiens (rétiniens)

La présence de tubercules récents se manifeste sous forme de taches jaunâtres, arrondies et légèrement surélevées de 1 à 3 mm. Les bords des lésions se fondent dans la teinte générale rosée de la rétine et sont généralement situés à une distance inférieure ou égale à deux diamètres du disque optique. Au fil du temps, le bord des tubercules devient plus défini et leur centre blanchit. Cette observation est importante pour diagnostiquer la tuberculose oculaire (voir la figure 9) (Crofton, 2009).

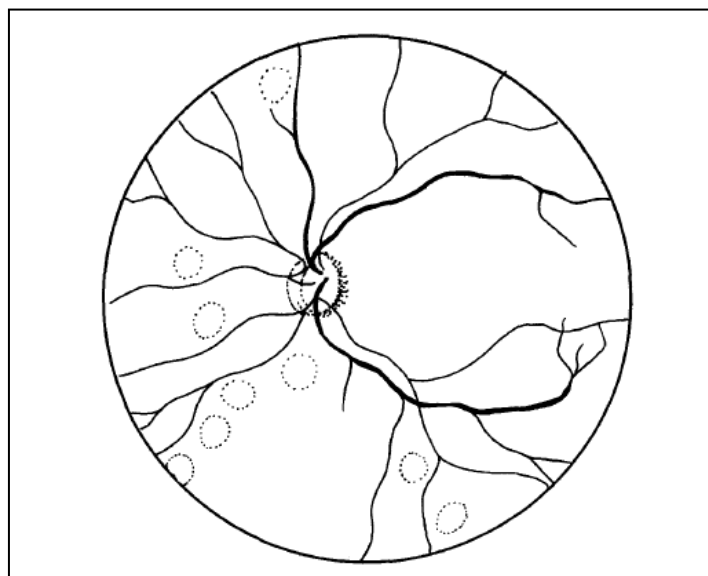


Figure 9 : Les Tubercules Choroïdiens (Rétiniens) (Crofton, 2009)

2.5.4.4 La méningite tuberculeuse (TBM)

La tuberculose du système nerveux central se propage à partir du foyer primaire ou par la dissémination des bactéries dans le cerveau et les méninges, où elles forment de petits tubercules (Crofton, 2009).

Elle est relativement rare, représentant environ 1% de tous les cas de tuberculose, mais elle est un problème clinique important car elle tue ou handicape un plus grand nombre de patients que toute autre

forme de tuberculose. Elle se manifeste sous deux formes majeures : (TBM) et le tuberculome cérébral. La (TBM) entraîne le décès ou des séquelles neurologiques graves chez 50% des personnes atteintes et est considérée comme la forme la plus dangereuse de la tuberculose. Le tuberculome cérébral est une lésion granulomateuse bien définie qui peut se développer à divers endroits du système nerveux central (SNC). Y compris la moelle épinière. Leurs manifestations cliniques dépendent de leur localisation anatomique, mais une crise d'épilepsie isolée est le symptôme le plus courant. Ils ne sont pas immédiatement mortels à moins qu'ils ne se rompent et ne libèrent des bactéries dans l'espace sous-arachnoïdien, ce qui peut causer une (TBM) (Barnes et *al.*, 2014).

2.5.4.5 La tuberculose de péricarde

La (TB) du péricarde est une maladie rare dans de nombreuses régions du monde, mais relativement fréquente dans d'autres, en particulier là où l'infection par le (VIH) est répandue (Crofton, 2009). Les bacilles tuberculeux peuvent atteindre le péricarde par voie sanguine, généralement en association avec une infection dans d'autres organes, mais la cause la plus fréquente est la rupture d'un ganglion lymphatique médiastinal dans l'espace péricardique. La coexistence d'une TBP est rare dans les cas de tuberculose péricardique (Crofton, 2009). Cette maladie développe les symptômes suivants :

- Une douleur aiguë ressentie derrière le sternum par le patient - qui peut être soulagée en s'asseyant vers l'avant.
- Une hypotension artérielle (parfois sévère).
- Une pression veineuse jugulaire élevée.

le ganglion lymphatique sera visible dans le schéma mais pas à la radiographie (voir figure 10)(Crofton, 2009).

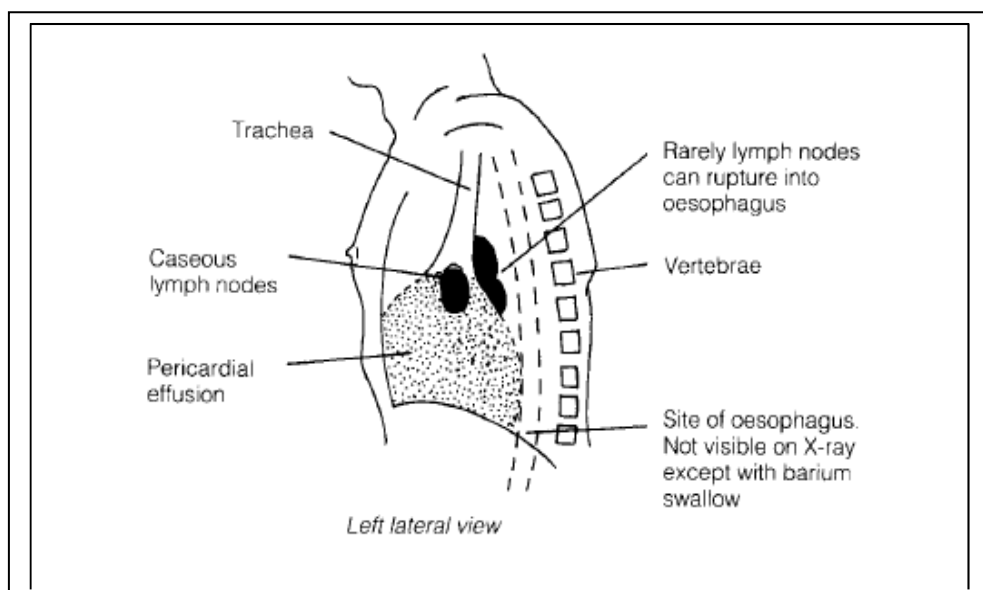


Figure 10 : Epanchement péricardique par rupture d'un ganglion lymphatique tuberculeux (Crofton, 2009).

2.5.4.5.1 La péricardite constrictive

La péricardite constrictive est une inflammation qui peut entraîner un épaissement et même une calcification du péricarde. Cette calcification peut être visible sur une radiographie sous la forme d'un fin liseré blanc et irrégulier le long du contour de l'ombre cardiaque (Comme le montre la figure 11 ci-dessous). Le résultat est que le cœur ne peut pas recevoir suffisamment de sang provenant des veines (Crofton, 2009).

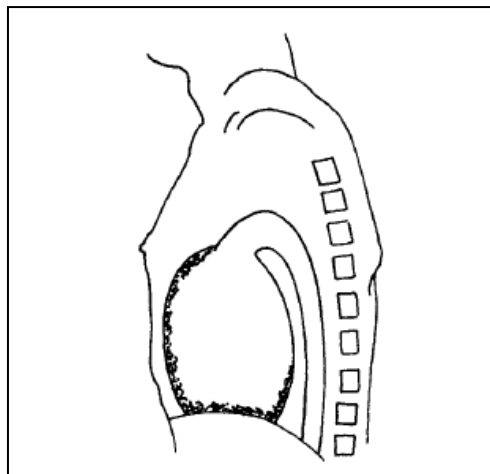


Figure 11 : Péricardite constrictive. Radiographie latérale montrant l'épaississement et la calcification du péricarde (Crofton, 2009).

2.5.4.6 La tuberculose ganglionnaire

La (TB) ganglionnaire est une localisation fréquente après la (TBP). Elle se manifeste généralement par un gonflement des ganglions lymphatiques du cou (voir figure 12), mais peut également affecter ceux des aisselles ou de l'aîne, et indiquer une lésion primaire dans la zone de drainage. Les ganglions cervicaux situés au-dessus de la clavicule peuvent également être touchés, soit par propagation des ganglions médiastinaux dans la poitrine par les vaisseaux lymphatiques, soit par la circulation sanguine, en cas de présence d'un foyer primaire de la tuberculose dans le poumon (Crofton, 2009).

Des signes cliniques spécifiques peuvent être observés :

- L'élargissement des ganglions dans la (TB) est généralement progressif et indolore, mais peut parfois être douloureux s'il est rapide.
- Les ganglions sont individuellement fermes et distincts, mais peuvent ultérieurement fluctuer à mesure que la caséification centrale se développe et qu'ils se matent.

Malgré des échantillons de biopsie plus importants, le taux de culture positive n'est que de 50%–70% (Campbell et Dyson, 1977; Committee, 1988, 1992; Huhti et *al.*, 1975).

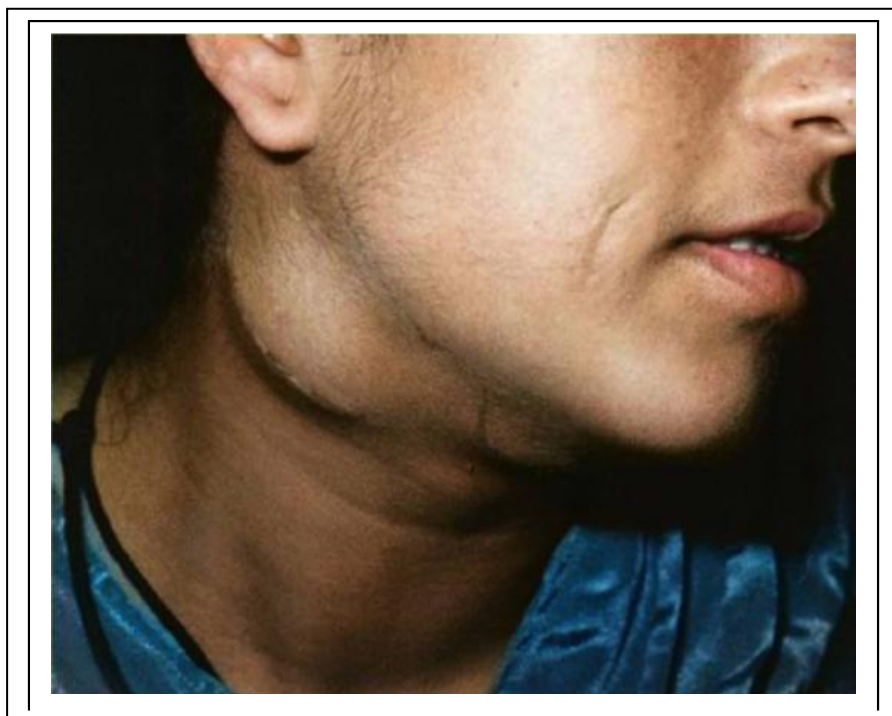


Figure 12 : Lymphadénopathie cervicale chez une femme asiatique présente depuis trois mois (Barnes et al., 2014).

2.5.4.7 Tuberculose osseuse et articulaire

La tuberculose peut se propager aux os et aux articulations, principalement chez les enfants plus jeunes. Les maladies osseuses ou articulaires peuvent survenir jusqu'à 3 ans après la première infection, avec une préférence pour les grandes articulations qui supportent le poids du corps, en particulier la colonne vertébrale, la hanche, le genou, et les os du pied, du bras ou de la main, des doigts (dactylite). Cette forme de (TB) se présente généralement trois à cinq ans après l'infection respiratoire initiale (Wallgren, 1948).

Le gonflement articulaire dans la tuberculose se manifeste par une progression lente et sans douleur aiguë ni chaleur, contrairement à une infection septique. En palpant l'articulation, une légère augmentation de la température peut être détectée par rapport à l'articulation non affectée. Par conséquent, la présence d'un gonflement osseux ou articulaire progressif devrait faire penser à une possible (TB) (Crofton, 2009).

2.5.4.7.1 La tuberculose de la colonne vertébrale

C'est la forme la plus courante de la (TB) osseuse et articulaire, affectant environ (50 %) des sites (Davies et al., 1984 ; Hodgson et Ormerod, 1990). Cette maladie se propage par la circulation sanguine. Elle se caractérise par une absence ou un rétrécissement de l'espace discal. Chez environ (70 %) des patients, deux corps vertébraux sont affectés ; chez (20 %) des patients, trois corps vertébraux ou plus sont atteints (Crofton, 2009).

La région thoracique de la colonne vertébrale peut être touchée par la maladie, entraînant une raideur du dos chez les patients. Dans les stades avancés, une bosse ou une courbure de la colonne vertébrale (gibbosité) peut se développer, indiquant un effondrement des corps vertébraux (figure 13) (Crofton, 2009). La présence d'un abcès (Figure 14) qui exerce une pression sur la moelle épinière peut être identifiée facilement par le biais d'une radiographie de la colonne vertébrale (Crofton, 2009).

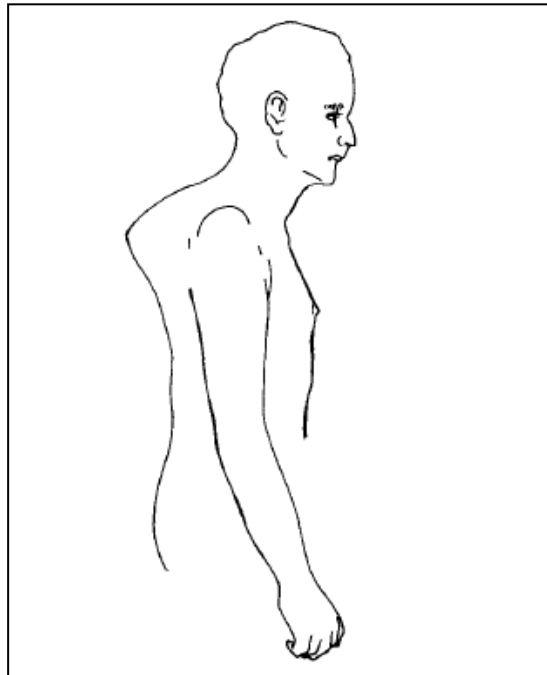


Figure 13 : Tuberculose de la colonne vertébrale : 'gibbus' (Crofton, 2009) .

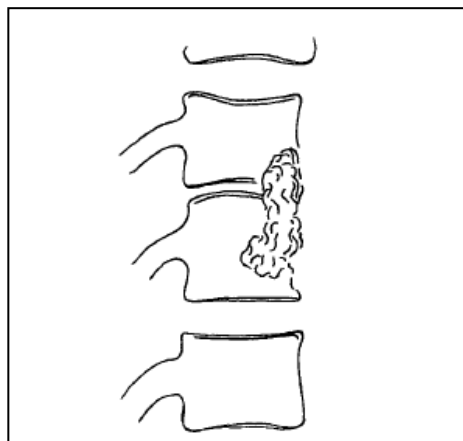


Figure 14 : Diagramme de radiographie. Notez la destruction des vertèbres adjacentes et la perte d'espace discal (Crofton, 2009).

2.5.4.7.2 Autres sites osseux / articulaire

Toutes les articulations ou os du corps peuvent être touchés, (comme illustré dans la figure 15) Il y a une tendance à une augmentation du nombre de cas dans les pays développés, notamment chez les populations plus jeunes, ethniques minoritaires et immigrantes (Houshian et *al.*, 2000).

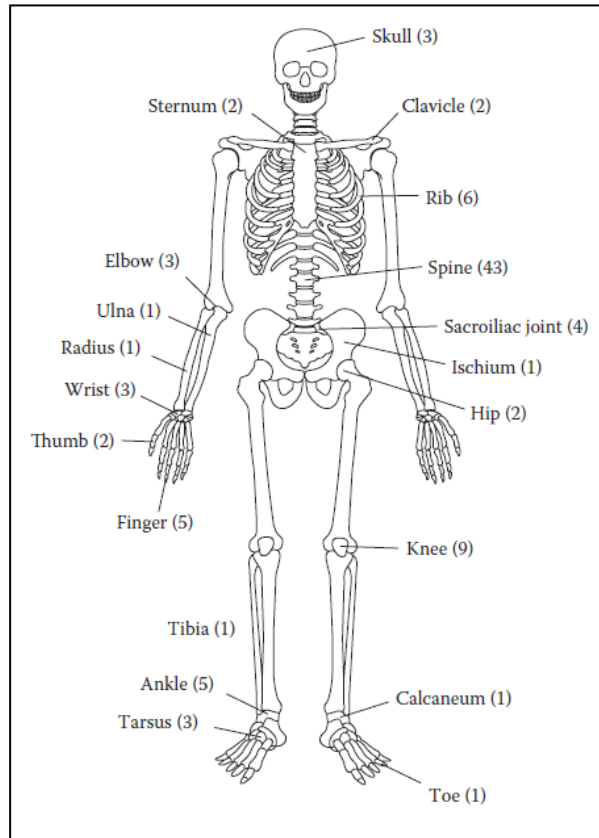


Figure 15 : (TB) osseuse chez les patients asiatiques. Nombre de patients pour chaque site entre parenthèses (Hodgson et Ormerod, 1990).

2.5.4.8 Tuberculose intestinale/péritonéale/abdominale

Cette forme de tuberculose est rare chez les populations indigènes des pays développés. Au Royaume-Uni, en 1993, seulement 6% des maladies non pulmonaires chez les Blancs étaient dans le tractus gastro-intestinal (Kumar et *al.*, 1997).

Les patients atteints de (TBP) peuvent également avaler leurs crachats, ce qui peut entraîner une infection de la paroi de l'intestin (habituellement l'iléon) ou de la région autour de l'anus, causant des ulcérations, des sinus ou des fistules. Cette propagation peut également conduire à une infection de la cavité abdominale et à une accumulation de liquide anormal dans l'abdomen (ascite) (Crofton, 2009). Dans les cas de TB péritonéale (voir figure 16), une forme affecte la muqueuse du péritoine dans la cavité abdominale (Crofton, 2009).



Figure 16 : Aspect laparoscopie de la tuberculose péritonéale avec de multiples dépôts granulomateux sur les surfaces séreuses (Barnes et al., 2014)

2.5.5 Tuberculose rénale et des voies urinaires

La localisation rénale est courante et peut être asymptomatique pendant une longue période avant de causer des symptômes génito-urinaires tels que la dysurie, la pollakiurie, la nycturie, les douleurs lombaires ou abdominales, l'œdème des testicules ou de l'épididyme, ou l'hématurie. L'état général des patients reste souvent inchangé, bien que 20 % d'entre eux présentent des symptômes constitutionnels. Chez les femmes, l'appareil génital peut être contaminé par voie hématogène, tandis que chez les hommes, la localisation génitale est généralement secondaire à une localisation rénale (Varaine et Rich, 2014).

2.5.6 Tuberculose miliaire

Maladie causée par la propagation généralisée de *M. tuberculosis*, dans différents organes du corps. Conduisant à la formation de petites lésions granulomateuses appelées "miliums", qui sont des nodules ou granules parfois aussi petits qu'une tête d'épingle et peuvent se former dans divers organes tels que les poumons, le foie, la rate, les os, la peau et le cerveau, résultant de l'accumulation de cellules immunitaires telles que les macrophages et les lymphocytes autour des bactéries. Elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets Immun déficients (Sharma et al., 2005).

2.6 Transmission

La transmission de toute maladie infectieuse nécessite une source, un nouveau potentiel hôte susceptible et le passage du pathogène, par contact direct, ou indirect (par exemple, par des objets contaminés ou un milieu environnemental tel que l'eau) ou par voie aérienne. La tuberculose est l'archétype des maladies infectieuses transmises par voie aérienne, avec *M. tuberculosis* comme agent causal (Roy *et* Milton, 2004). Des particules de gouttelettes sont libérées du tractus respiratoire pendant toutes les activités respiratoires. Les variables pertinentes pour la contagiosité des gouttelettes comprennent leur nombre, leur vitesse initiale et leur trajectoire, leur taille et leur composition (Turner *et* Bothamley, 2015). Pour la tuberculose humaine, la source de la majorité des nouvelles infections est d'autres humains atteints de maladies pulmonaires. La tuberculose zoonotique, principalement due à *M. bovis* provenant des bovins et de leurs produits alimentaires, est importante dans certains contextes mais ne représente qu'environ 1,4% des cas de tuberculose humaine dans l'ensemble (Müller *et al.*, 2013). Par conséquent, pour la majorité des cas, *M. tuberculosis* doit sortir des voies respiratoires du cas source, survivre aux rigueurs de l'aérosolisation et de la dessiccation dans l'environnement extérieur, être inhalé dans le poumon du nouveau potentiel hôte et échapper aux défenses immunitaires pour provoquer une nouvelle infection (comme illustré dans la figure 17), Les particules respiratoires produites par la toux ont probablement un diamètre médian plus élevé que celles libérées lors de la parole et de la respiration normale, dans lesquelles une plus grande proportion a un diamètre inférieur à 1 µm (Morawska *et al.*, 2009).

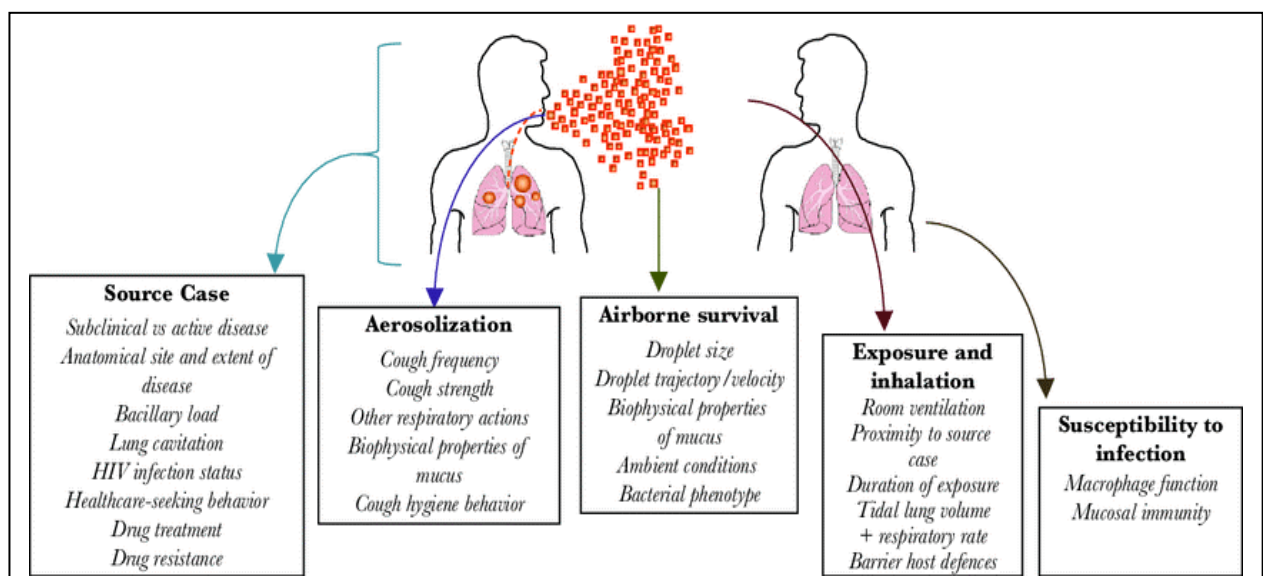


Figure 17 : Schéma théorique illustrant certaines étapes et variables importantes pour la transmission de la tuberculose (Turner *et al.*, 2017).

2.7 Pathogénèse

Le développement d'une réponse immunitaire cellulaire acquise à *M. tuberculosis*, 6 à 8 semaines après l'infection initiale (voir figure 18) et la dissémination, facilite le contrôle efficace de germe au sein des granulomes (Cadena et *al.*, 2016). Cela se manifeste par des résultats positifs d'un test cutané à la tuberculine (TST) ou d'un test d'analyse de la libération d'interféron- γ (IGRA). La véritable étendue de la quiescence de cet état d'infection latente est mal comprise. De même, on en sait peu sur le point de transition de cet état à la tuberculose (Esmail et *al.*, 2014).

Le processus de l'échec de contenir les bacilles dans les granulomes a été récemment démontré dans un modèle de primate non-humain, entraînant une consolidation pulmonaire et une propagation bronchogène de l'infiltrat cellulaire (Lin et *al.*, 2014). Dans des études d'autopsie humaines, une infiltration pneumonique similaire a été observée comme premier signe pathologique de la maladie pulmonaire. Le nombre initial de mycobactéries augmente considérablement à mesure que la nécrose se développe (Welsh et *al.*, 2011). Des études cliniques d'imagerie à haute résolution ont également identifié une consolidation pulmonaire chez certaines personnes asymptomatiques avec un diagnostic conventionnel d'infection latente à *M. tuberculosis*, corrélant avec un risque plus élevé de maladie symptomatique (Esmail et *al.*, 2016).

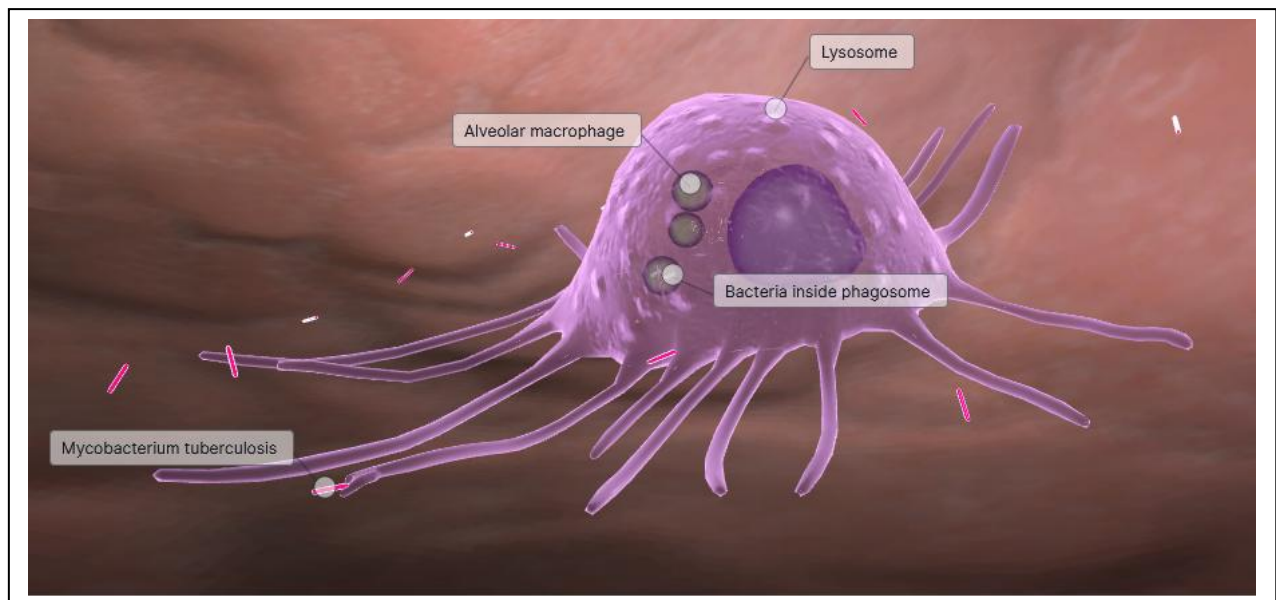


Figure 18 : Défense immunitaire contre *M.tuberculosis* (Tuberculosis: Infected Alveolar Macrophage (BioDigital, 2016).

2.8 *Diagnostic de la tuberculose*

2.8.1 Diagnostic clinique

2.8.1.1 L'intradermo-réaction (IDR)

Le test de Mantoux, également connu sous le nom d'intradermoréaction à la tuberculine, un examen cutané qui explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens tels que le (MTC), (BCG) et certaines mycobactéries atypiques. Lors de l'administration de tuberculine à une personne précédemment exposée à *M.tuberculosis*, une réaction inflammatoire locale se produit au site d'injection. Cette réponse immunitaire spécifique est due à la migration de cellules phagocytaires et de (LT) sensibilisés vers la zone d'injection, suivie d'une libération de produits chimiques qui provoque une diminution de l'oxygène et des conditions acides dans la zone. Ces activités peuvent entraîner la destruction des tissus hôtes et se produisent généralement dans un délai de 24 à 72 heures. Ainsi, cette réponse est appelée une réaction d'hypersensibilité retardée, largement utilisé pour diagnostiquer la TB et d'autres maladies mycobactériennes, ainsi que pour surveiller l'efficacité du traitement chez les patients atteints de ces maladies. Les résultats de ce test peuvent être interprétés à l'aide de diverses techniques pour déterminer la présence ou l'absence d'une infection mycobactérienne et surveiller la réponse immunitaire des patients (Finer et Alcamo, 2003).

2.8.1.1.1 *Déroulement du test*

Le test de dépistage de la tuberculose peut être effectué de deux manières : soit à l'aide d'un dispositif à multiples piqûres (test tine) comme (illustré dans la figure 20), soit par injection d'une quantité spécifique de tuberculine sous la peau (test de Mantoux). Le (test tine) est composé d'une poignée en plastique avec des pointes en métal qui introduisent la tuberculine de manière régulière dans la peau. La réaction produite doit être mesurée dans les 48 à 72 heures et une carte peut être remise au patient pour interpréter les résultats. Les avantages du test tine sont la facilité et la courte durée d'administration, ainsi que la stabilité de la préparation. Les inconvénients incluent la difficulté de standardiser la quantité de tuberculine délivrée, le contrôle de la profondeur de la piqûre et la durée de contact du dispositif avec la peau (Finer et Alcamo, 2003).

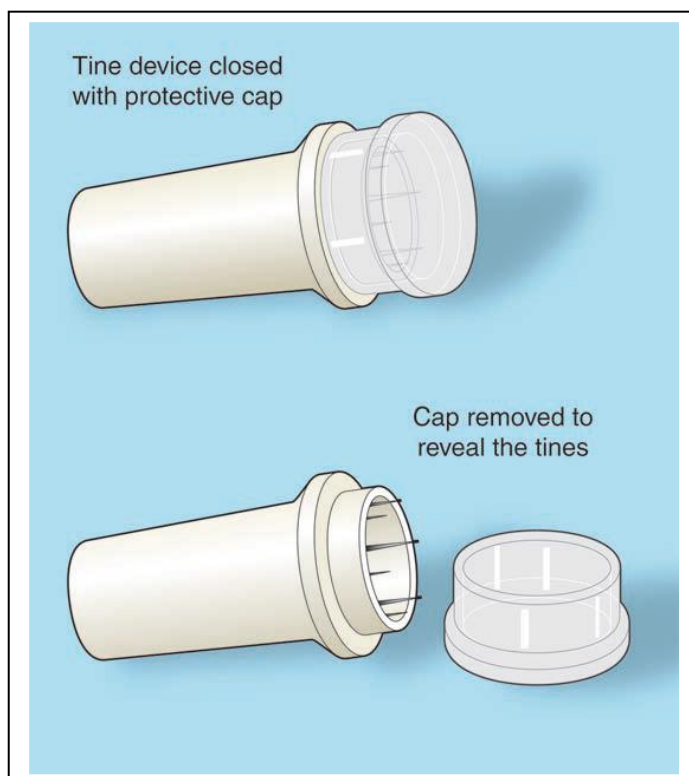


Figure 19 : Le test tine pour le dépistage de la tuberculose (Finer et Alcamo, 2003).

Désormais il est recommandé de réaliser tous les dépistages de la (TB) en utilisant la méthode Mantoux. Dans cette technique, cinq unités de tuberculine ($0,1 \mu\text{g}$ de PPD administrées dans $0,1 \text{ ml}$ de liquide) sont injectées juste sous la peau à l'aide d'une aiguille courte et émoussée. L'injection est généralement effectuée sur la face inférieure de l'avant-bras en plaçant l'aiguille, côté plat vers le haut, dans la peau à un angle peu profond (voir Figure 20). Lorsque le liquide est administré, il doit produire une papule, une bulle remplie de liquide pâle de six à dix millimètres sous la peau. Cette bulle disparaîtra finalement et la zone doit être évaluée dans les 48 à 72 heures (Finer et Alcamo, 2003).

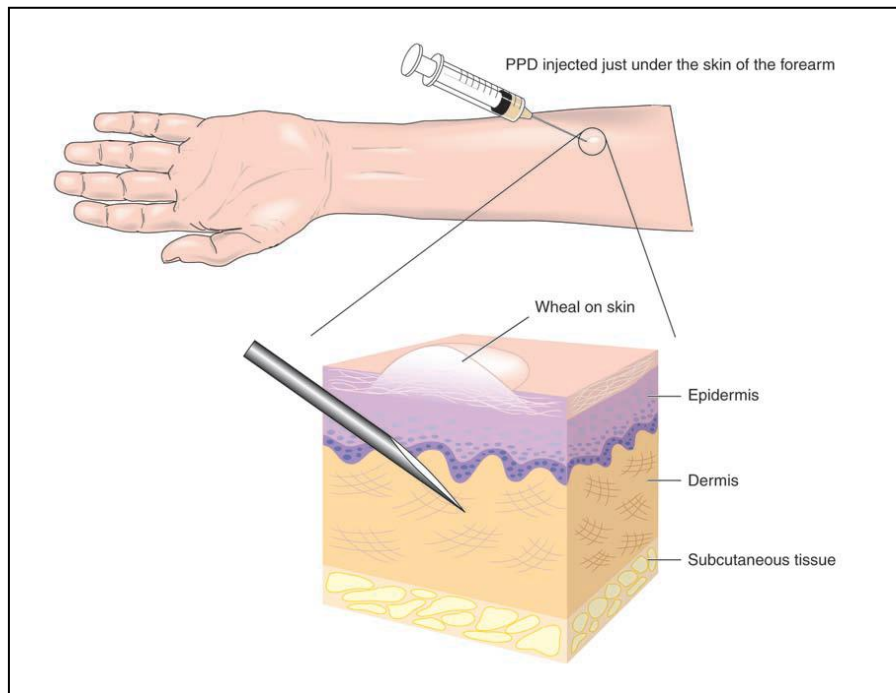


Figure 20 : Administration de la tuberculine selon la méthode Mantoux (Finer et Alcamo, 2003).

Lors de l'interprétation, seule la zone dure et élevée, appelée induration (voir figure 21), doit être mesurée. Toute rougeur entourant l'induration ne doit pas être incluse dans la mesure. L'interprétation (voir tableau 5) des résultats doit être réalisée en fonction des antécédents vaccinaux (Bouklata, 2016).



Figure 21 : Technique d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine (Finer et Alcamo, 2003).

Tableau 4 : Interprétation du test à la tuberculine (Bouklata, 2016).

| Diamètre (mm) | Signification clinique de l'infection tuberculeuse |
|---------------|---|
| < 5 | Négative |
| 5 à 10 | Possible mais peu probable aux mycobactéries atypiques Où <i>M.bovis-BCG</i> à répéter le test 2 mois plus tard |
| >10 | Positive : infection tuberculeuse probable |

2.8.2 Diagnostic clinico-radiologique

La radiologie joue un rôle crucial dans le diagnostic de la tuberculose (TB). La radiographie thoracique est l'élément clé pour diagnostiquer la TB pulmonaire primaire, tandis que la tomodensitométrie (TDM) est plus sensible pour détecter la lymphadénopathie (Skoura et *al.*, 2015). La TDM thoracique peut aider à identifier les résultats radiologiques les plus fréquents de la TB pulmonaire et à déterminer ceux présentant le plus haut degré de corrélation (Carlesi et *al.*, 2019). La familiarité avec les caractéristiques d'imagerie, cliniques et de laboratoire de la TB est essentielle pour le diagnostic et la gestion (Nachiappan et *al.*, 2017). Les radiologues et les médecins devraient être conscients des manifestations radiologiques de la TB pour contribuer à une suspicion et un diagnostic précoces (Alshoabi et *al.*, 2022). Il convient de noter que l'apparence de la radiographie diffère dans la tuberculose primaire (voir figure 22) de même pour ses complications (voir figure 23). et la tuberculose de réactivation (illustré dans la figure 24) (Holden et *al.*, 1971).



Figure 22 : Tuberculose primaire chez un adulte. On observe une infiltration du lobe inférieur droit avec une adénopathie hilaires bilatérale (Lyon et Rossman, 2017).

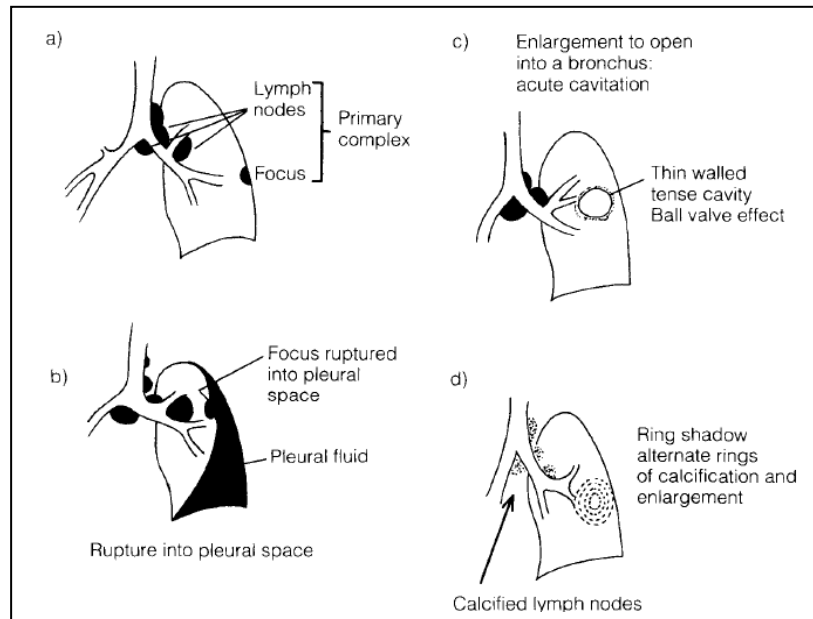


Figure 23 : complication de la tuberculose primaire (Crofton, 2009).

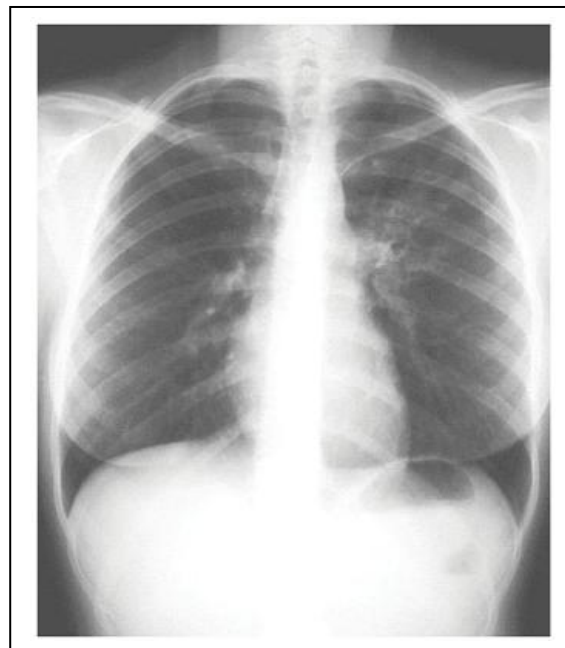


Figure 24 : Tuberculose du lobe supérieur gauche. Le motif typique de la tuberculose de réactivation avec des opacités fibreuses et nodulaires et des densités linéaires s'étendant vers le hile gauche est montré (Lyon et Rossman, 2017).

2.8.3 Diagnostic bactériologique

La coloration des espèces du genre *Mycobacterium* par la méthode de Gram est difficile en raison de leur propriété tinctoriale particulière : l'aptitude à conserver la coloration malgré l'action combinée de l'alcool et des acides dilués : elles sont dites acido-alcool-résistantes (Chiali, 2014). Ainsi, la coloration est effectuée par des méthodes telles que :

2.8.3.1 Coloration de Ziehl-Neelsen

Le frottis est soumis à une coloration à la fuchsine phéniquée et chauffé, suivi d'une décoloration en utilisant de l'acide sulfurique et de l'alcool. Il est important que l'intégralité du frottis soit complètement décoloré avant d'être soumis à une recoloration avec du bleu de méthylène. Le bacille responsable de la (TB) est coloré en rouge grâce à la fuschine, et cette coloration persiste malgré l'exposition à l'acide et à l'alcool, d'où le terme de (BAAR). Lorsqu'ils sont observés au microscope optique, les bacilles tuberculeux se présentent sous la forme de bâtonnets fins et légèrement incurvés (figure 25), qui peuvent être plus ou moins granuleux, et apparaissent soit isolés par paires, soit regroupés en amas, se distinguant clairement du fond bleu de la préparation (Coulibaly, 2011).

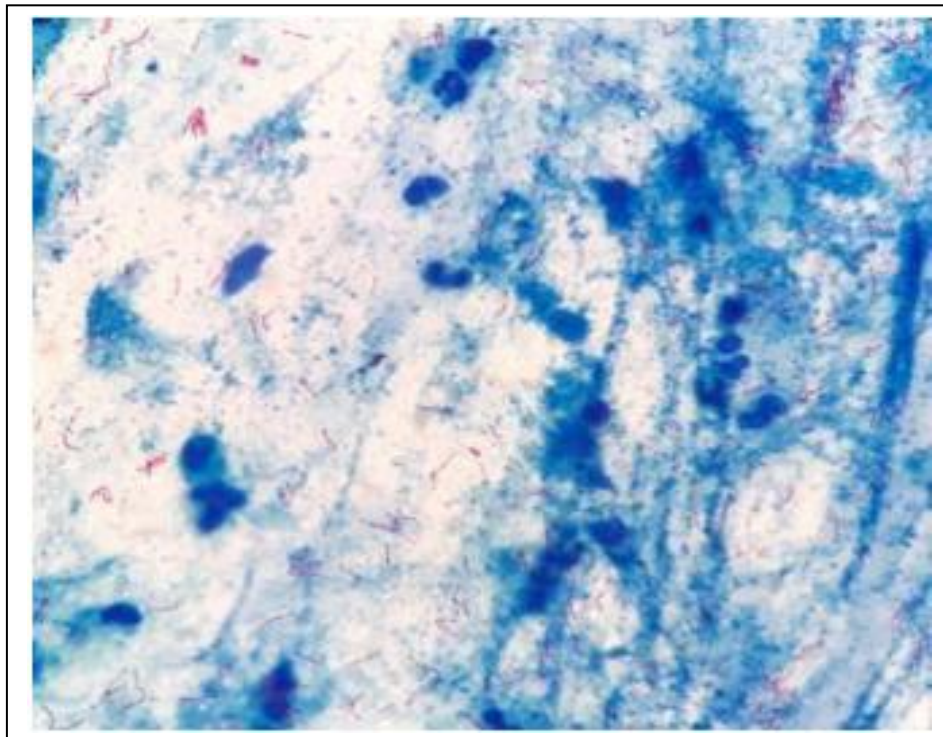


Figure 25 : Aspect des BAAR après coloration (Widhyasih et al., 2019).

2.8.3.2 Coloration à l'auramine

Le principe de cette méthode est similaire, mais au lieu de la fuschine, l'auramine est utilisée pour la coloration. En observant les échantillons sous un microscope à fluorescence avec une lumière bleue ou un rayonnement UV, les (BAAR) se présentent sous la forme de bâtonnets jaune-vert brillants sur un fond sombre (voir figure 26) L'observation se fera à l'aide d'un objectif de faible grossissement (x25). Cette méthode permet d'observer une surface 16 fois plus grande que celle observée avec un objectif à immersion (x100), ce qui rend l'examen microscopique plus rapide, plus facile et plus sensible (Coulibaly, 2011).

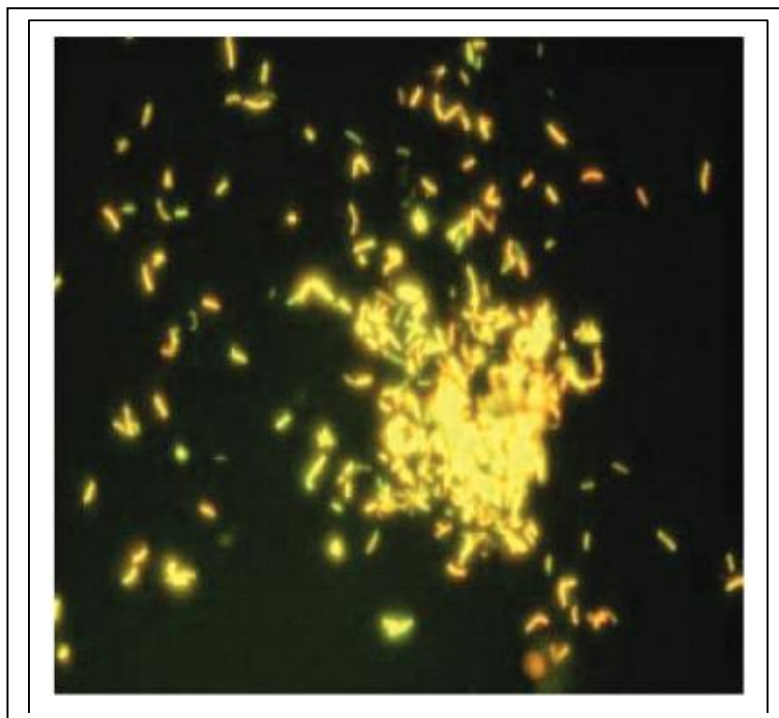


Figure 26 : Aspect des BAAR après coloration à l'auramine (OĞUZ et al., 2011).

2.8.4 Diagnostic après culture

La culture est considérée comme la méthode de référence ou "gold standard" pour le diagnostic de la tuberculose. Elle a une sensibilité de 60 à 90 %, ce qui est deux à trois fois supérieur à celle de l'examen microscopique, et une spécificité de (100 %). La culture permet également d'établir un antibiogramme. Il convient de distinguer les cultures réalisées sur milieu solide et celles réalisées sur milieu liquide (Jabri et *al.*, 2016).

2.8.5 Antibiogramme

La méthode courante pour mesurer la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* aux antibiotiques est appelée méthode des proportions. Elle consiste à semer des dilutions de la suspension bactérienne sur des milieux de culture contenant ou non des antibiotiques afin de mesurer la proportion de bactéries résistantes à des concentrations spécifiques d'antibiotiques (Canetti et al., 1963; Rastogi et al., 1989).

Les concentrations critiques des antibiotiques sont établies en fonction des doses habituelles administrées aux patients. Pour certains antibiotiques, il n'existe qu'une seule concentration critique pour déterminer la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes, alors que pour d'autres, plusieurs concentrations sont utilisées (Cattoir et al., 2016).

Pour mesurer la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* aux antibiotiques, on utilise une méthode qui consiste à tester la culture initiale sur un milieu solide ou liquide automatisé. Pour cela, on sélectionne 5 à 10 colonies de bactéries sur un milieu solide non contaminé, puis on les homogénéise dans un tube contenant des billes de verre et de l'eau stérile (voir figure 27) (Cattoir et al., 2016).

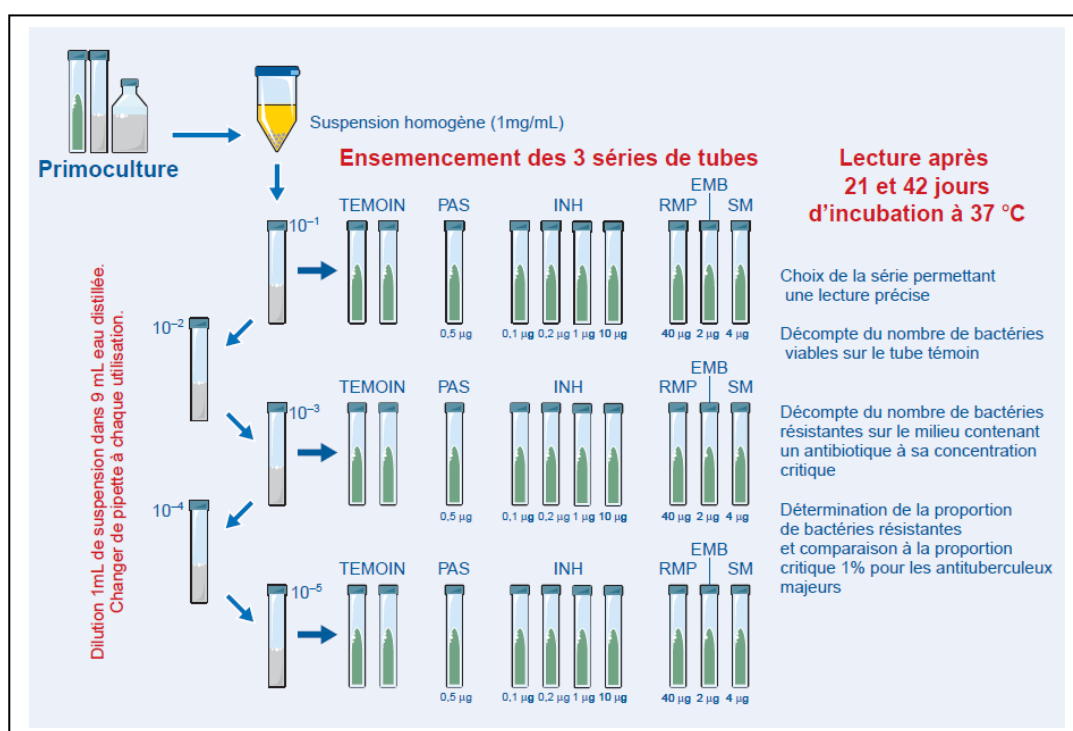


Figure 27 : Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries tuberculeuses sur milieux solides (L-J) : méthode des proportions (Canetti, Rist, Grosset) (Cattoir et al., 2016).

La suspension ainsi obtenue est diluée à plusieurs reprises et ensemencée dans des tubes de culture contenant le milieu de culture approprié. Les tubes sont incubés à 37°C et scellés hermétiquement après 48 heures. On effectue une lecture précoce au 21^{ème} jour pour détecter les résistances franches en comparant les cultures des tubes témoins et des tubes contenant des antibiotiques. La lecture définitive est

effectuée au 42^{ème} jour pour déterminer la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes (Cattoir et *al.*, 2016).

Pour interpréter les résultats, on compte le nombre de colonies sur les tubes pour calculer la proportion de bactéries résistantes dans la souche. Si cette proportion est supérieure ou égale à une valeur critique (1% pour les principaux antibiotiques), la souche est considérée comme résistante (Cattoir et *al.*, 2016).

2.9 Lutte contre la tuberculose

2.9.1 Prévention par le BCG

Le vaccin (BCG) est un vaccin vivant atténué produit à partir d'une souche de *M. bovis*. Cette souche a été atténuée par Calmette et Guérin à l'Institut Pasteur de Lille et a été administrée pour la première fois en 1921 (Ninet et *al.*, 2011). Bien qu'il ne soit pas efficace pour prévenir l'infection par le bacille tuberculeux, il est efficace pour protéger les enfants contre les formes graves de la maladie telles que la méningite et les formes disséminées. Cependant, la protection chez les adultes est controversée, avec une efficacité d'environ un cas sur deux. Par conséquent, le (BCG) a peu d'impact sur l'épidémiologie de la maladie (Traore, 2005).

Le vaccin (BCG) ne doit pas être administré en cas de déficits immunitaires acquis ou congénitaux affectant l'immunité cellulaire. De plus, il est temporairement contre-indiqué chez les personnes atteintes de maladies dermatologiques étendues et évolutives, telles que l'eczéma en période suintante (Aitouslimane, 2017).

2.9.2 Traitement curatives par les chimiothérapies

Le traitement curatif de la tuberculose implique l'utilisation d'antibiotiques (ATBs) des substances naturelles ou synthétiques qui inhibent la croissance des mycobactéries tuberculeuses pour soigner les patients atteints de cette maladie. Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS reposent sur une gamme restreinte d'(ATBs) ayant des effets bactéricides et bactériostatiques, qui agissent sur les bacilles en croissance ainsi que sur les formes dormantes. Toutefois, en raison de l'augmentation de la fréquence de la (TB) multi résistante (TB-MDR) et ultra résistante (XDR), les combinaisons thérapeutiques limitées permises par la vingtaine d'antituberculeux disponibles ne sont pas toujours efficaces (Emane, 2016).

On peut classer les antituberculeux en deux catégories, les antibiotiques de première ligne, qui sont généralement utilisés en premier lieu chez les patients atteints de tuberculose, et les antituberculeux de seconde ligne, qui sont réservés pour une utilisation en seconde intention (voir tableau 6) (Woods et *al.*, 2011).

Tableau 5 : Liste des antituberculeux disponible (Woods et al., 2011).

| Antituberculeux de première ligne | Antituberculeux de seconde ligne |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Isoniazide (INH) | Aminosalicilyque (PAS) |
| Rifampicine (RIF) | Ethionamide (ETH) |
| Pyrazinamide (PZA) | Cyclosérine (CS) |
| Ethambutol (EMB) | Amikacine (AN) |
| Streptomycine (SM) | Kanamycine (KM) |
| | Capréomycine (CM) |
| | Fluoro quinolones |
| | Bedaquiline(BDQ) |
| | Linezolid (LZD) |

2.9.2.1 Chimiothérapie standardisée de première intention

Les patients atteints de tuberculose à germes sensibles reçoivent un traitement de première ligne qui s'étend sur une période de 6 mois et se compose de deux phases distinctes.

- La première phase, dite intensive, dure 2 mois et implique l'utilisation simultanée de la (RIF), L'(INH), le (PZA) et l'(EMB).
- La seconde phase, dite de continuation, dure 4 mois et ne comprend que la (RIF) et l'(INH).

La décision d'utiliser quatre antibiotiques lors de la phase intensive d'un traitement est basée sur la présence d'une forte population de bactéries au site de l'infection, dont certaines peuvent être résistantes à un seul antibiotique. L'objectif de la quadrithérapie est d'empêcher la sélection de ces bactéries résistantes. Toutefois, lors de la phase de continuation, seulement deux antibiotiques sont utilisés car le risque de développement de résistances est moins élevé en raison de la réduction significative de la population bactérienne qui a été obtenue lors de la phase intensive (Emane, 2016).

2.9.2.2 Chimiothérapie standardisée de seconde ligne

La chimiothérapie de seconde ligne est utilisée pour traiter les formes de tuberculose multi résistantes (MDR), qui sont des bactéries qui ont acquis une double résistance aux deux médicaments antituberculeux de première ligne les plus couramment utilisés, la (RIF) et (INH). Pour traiter ces infections, plusieurs combinaisons de médicaments spécifiques ont été développées, optimisées pour cibler les germes MDR et les germes XDR (résistants à encore plus de médicaments). Ces régimes de traitement combinent différents types d'antibiotiques des groupes deux (agents injectables), trois (les

fluoroquinolones ou FQ), quatre (les agents oraux bactériostatiques de seconde ligne) et cinq (agents dont le rôle est indéterminé dans le traitement de la tuberculose). Ces combinaisons sont conçues pour cibler les bactéries résistantes et sont optimisées pour offrir le meilleur traitement possible pour les patients atteints de TB (MDR) (Emane, 2016).

materiel

et

methode

3 Partie matériel et méthode

3.1 Présentation de l'établissement d'accueil et de la durée d'étude

Pour la réalisation de cette étude, j'ai effectué un stage pratique à l'unité de recherche des (BAAR) au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Saïda de Janvier 2021 à Décembre 2022. Durant cette période, j'ai eu l'opportunité de travailler au sein de cette unité et d'approfondir mes connaissances dans ce domaine passionnant.

3.1.1 Historique

Le laboratoire d'hygiène de Saïda a été mis en marche en 1974 en vue de l'ouverture du secteur sanitaire de Saïda, placé sous le contrôle de la direction de la santé publique.

3.1.2 Structure

Il est situé au sein du secteur sanitaire de Saïda et est financé en termes de matériel et de réactifs par l'établissement publique hospitalier de Saïda. Cette structure comprend les éléments suivants :

- 5 salles de manipulation :
 - Salle 1 : Différents examens cyto bactériologiques (urine, pertes, spermoculture, examens des crachats, pus, liquide céphalorachidien, etc.).
 - Salle 2 : Coproculture et parasitologie des selles.
 - Salle 3 : Recherche de BK directe + culture.
 - Salle 4 : Recherche de la leishmaniose cutanée.
 - Salle 5 : Surveillance des eaux. Il est regrettable de constater que la surveillance des eaux n'est pas prise en compte dans les activités de cet établissement
- Salle de ménage et mais absence de salle stérilisation.
- Salle de stockage des produits.
- Chambre froide.
- Réception il convient de noter que l'établissement ne réalise pas actuellement de prélèvement.

3.1.3 Activités

Le Laboratoire d'hygiène de Saïda (L.H.W.S) effectue des analyses bactériologiques sur différents prélèvements acheminés par les secteurs de l'établissement public hospitalier de la wilaya de Saïda. Il assure également le contrôle des 16 communes de la wilaya ainsi que des services de sécurité.

Les effectifs du laboratoire comprennent :

- 1 médecin chef.
- 1 surveillant médical.

- 4 laborantins.
- 3 biologistes.
- 2 femmes de ménage.
- 1 agent de sécurité.

3.1.4 Horaires

Le laboratoire assure ses activités de 8h à 15h, absence de permanence en ce qui concerne les weekends et les jours c'est fermer

3.2 *Matériel biologique*

Mon étude c'est concentré sur chaque échantillon que j'ai collecté à partir des patients présumés atteints de (TBP). L'échantillon prélevé est une expectoration bronchique, également connue sous le nom de crachat, qui est une accumulation de sécrétions des bronches expulsées lors d'un effort de toux vigoureux après une inspiration profonde.

Selon l'institut pasteur il est recommandé de collecter l'échantillon au réveil chaque matin pendant trois jours consécutifs. Cette approche m'a permis d'augmenter les chances de détecter les bacilles de la tuberculose dans les échantillons, étant donné qu'il est plus probable d'en trouver dans plusieurs échantillons de crachats distincts plutôt que dans un ou deux échantillons seulement.

3.2.1 Prélèvement

Pour établir le diagnostic de (TB), il est nécessaire de réaliser des prélèvements, dont le site varie en fonction de l'emplacement de la maladie. Dans le cas de la tuberculose pulmonaire, différents échantillons peuvent être prélevés, tels que les expectorations spontanées ou induites (crachats), le tubage gastrique, les aspirations bronchiques et le lavage broncho-alvéolaire (liquide broncho-alvéolaire) (Minion et *al.*, 2011).

Afin de collecter des échantillons d'expectoration pour le dépistage de la (TB), agents de la santé du L.H.W.S mon demander d'expliquer aux patients suspects les raisons de l'examen et de leur fournir des instructions sur la technique de toux permettant de produire de l'expectoration des régions profondes des poumons. Ainsi, les patients seront instruits de tenir le crachoir près de leur bouche et d'expectorer dans celui-ci pendant la procédure de collecte (voir figure 28).



Figure 28 : Mode de recueil des prélèvements (Adalbert et al., 2000).

- **Type d'échantillon :** Pour obtenir un échantillon valide, il est nécessaire de prélever au moins 3 ml de crachat, car la salive n'est pas considérée comme un échantillon adéquat.
- **Critères de rejet :** Les échantillons doivent avoir une apparence mousseuse et un aspect liquide clair, sans présence de particules ou d'inclusions visibles.
- **Stérilité :** Il n'est pas obligatoire d'utiliser une coupelle à crachat. Cependant, si on en utilise une, il est important d'utiliser une coupelle propre et jetable plutôt qu'une réutilisable.

3.2.2 Réception des échantillons

D'après les instructions de l'Institut Pasteur d'Algérie, il est recommandé de transporter les échantillons au laboratoire dans des contenants particuliers appelés "crachoirs" (illustrés dans la figure 29). Ces récipients doivent être faits de plastique opaque et résistant aux chocs, avoir une large ouverture et être munis d'un couvercle visible pour prévenir toute contamination. Chaque crachoir doit également être étiqueté avec une étiquette collée sur le corps du récipient, comportant le nom, le prénom, l'âge et la date de collecte du patient (Adalbert et al., 2000).



Figure 29 : Récipient de prélèvement des expectorations bronchiques (L.H.W.S).

3.2.3 Enregistrement des échantillons

Lors de la réception des échantillons, il faut enregistrer les informations relatives à chaque échantillon sur le registre du laboratoire (annexe 1), en respectant le numéro d'ordre interne, le nom et le prénom du patient, son âge, le service, l'examen demandé ainsi que la séquence des prélèvements (premier, deuxième ou troisième prélèvement).

Pour chaque année, il faut attribuer un numéro d'ordre aux patients du laboratoire, commençant à 1 et s'incrémentant pour chaque patient jusqu'à la fin de l'année. Cette numérotation permet de quantifier le taux de cas présentant un résultat positif à la bacilloscopie parmi les patients suspects, facilitant ainsi la réalisation d'études épidémiologiques pour une population donnée (Adalbert et *al.*, 2000).

3.2.4 Conservation des échantillons

En dépit des précautions prises lors du prélèvement, les échantillons respiratoires sont souvent contaminés par la microflore présente dans le rhino-pharynx et la cavité buccale. Si l'examen des échantillons ne peut être effectué immédiatement, il est impératif de les conserver à une température de 4°C afin d'empêcher la prolifération de ces micro-organismes nuisibles à la survie des bacilles (Adalbert et *al.*, 2000).

3.3 Examen microscopique

L'examen microscopique des frottis d'expectoration est une étape importante dans le diagnostic de la tuberculose. La méthode de choix pour la bacilloscopie des frottis est la coloration de (Z-N). Cette technique de coloration à chaud permet de mettre en évidence la présence de (BAAR) dans les échantillons de crachats des patients suspects de tuberculose (Adalbert et *al.*, 2000).

3.3.1 Préparation des frottis

Avant de procéder à la réalisation du frottis, il est impératif que de préparer la lame de microscope en le nettoyant soigneusement pour éliminer les graisses, suivie d'un séchage. Ensuite, l'identification de la lame se fait en y inscrivant le numéro du patient sur le registre du laboratoire, au moyen d'une pointe de diamant (Adalbert et *al.*, 2000).

Le prélèvement se fait à l'aide d'une anse de platine préalablement flambée sous la hotte microbiologique une parcelle purulente ou hémorragique de crachat. Celle-ci est ensuite étalée sur la lame de verre en effectuant un mouvement continu de rotation, en partant du centre et en couvrant une surface de 2 cm de longueur sur 1 cm de largeur (voir figure 30) (AIS et AIS, 2018).

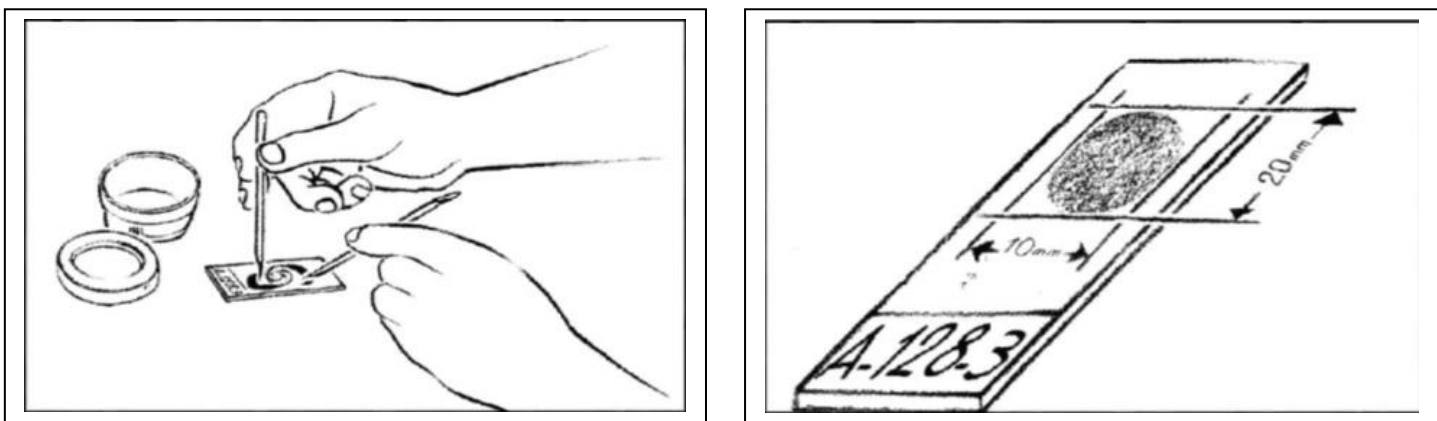


Figure 30 : Etalement du prélèvement sur lame identifiée (Adalbert et *al.*, 2000).

Après séchage des lames à l'air ambiant, puis je fixés les frottis à la chaleur à l'aide d'une flamme de bec Bunsen. Cette fixation s'effectue par de courts passages de la lame au-dessus de la flamme, répétés de trois à quatre fois (comme illustré dans figure 31) (Adalbert et *al.*, 2000)

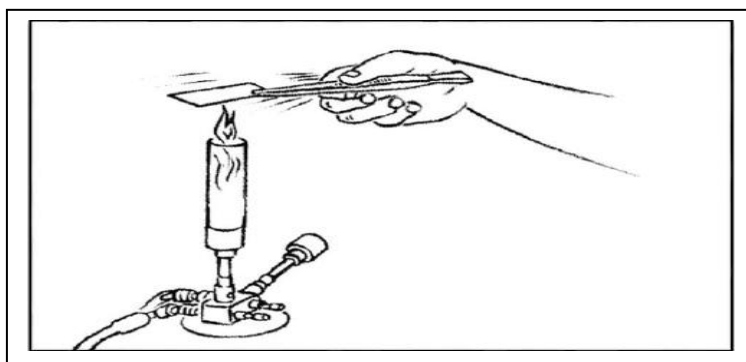


Figure 31 : fixation des lames sur la flamme (Adalbert et *al.*, 2000).

3.3.2 Coloration de Ziehl-Neelsen

3.3.2.1 Coloration par la Fuschine phénique

- Placer la lame contenant l'échantillon bactérien sur un support en verre ou en métal.
- Appliquer la teinture de (Z-N) filtrée sur la lame pour la recouvrir complètement (voir figure 32).



Figure 32 : Coloration et fixation par chaleur

- Chauffer la lame avec un coton-tige imbibé d'alcool et préalablement flambé, en passant la flamme sous la lame sans provoquer d'ébullition ou de dessèchement du colorant. Répéter cette étape trois fois en laissant agir la teinture pendant trois minutes à chaque fois. Si nécessaire, ajouter de la teinture pendant l'étape de coloration.
- Après la dernière étape de chauffage, rincer la lame à l'eau du robinet en évitant tout frottement ou jet trop fort qui pourraient altérer le frottis bactérien.

3.3.2.2 Décoloration :

- D'abord, couvrir la lame d'une solution diluée d'acide sulfurique à 1/4, et la laisser en contact pendant trois minutes (voir figure 33).



Figure 33 : Décoloration par l'acide sulfurique dilué au $\frac{1}{4}$.

- Ensuite, rincer la lame de la même manière que précédemment, puis recouvrir d'alcool à 95% pendant 5 minutes (voir figure 34).



Figure 34 : Décoloration à l'alcool 90 %.

- Après cela, rincer la lame à nouveau et le frottis, devient légèrement teinté de rose ou devient incolore.

3.3.2.3 Contre coloration

- Recouvrir la lame avec une solution de bleu de méthylène. Puis laisser agir la solution pendant une minute (voir figure 35).
- Rincer la lame à l'eau courante puis sécher la lame à l'air libre.

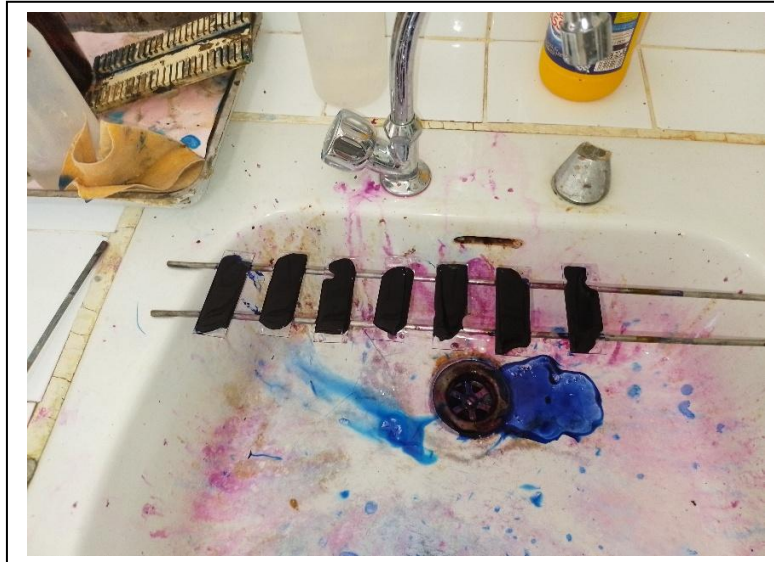


Figure 35 : Contre coloration au bleu de méthylène

3.3.3 Qualité de l'étalement et de la coloration

Lors de la coloration d'un frottis correctement exécuté (voir figure 36) avec du bleu de méthylène présente une teinte bleu clair caractéristique. Toutefois, si la couleur observée est bleue foncé, cela indique que le frottis est trop épais. Dans de telles circonstances, la lecture de tout texte à travers la lame devient impossible. (voir figure 37) (Adalbert et *al.*, 2000).

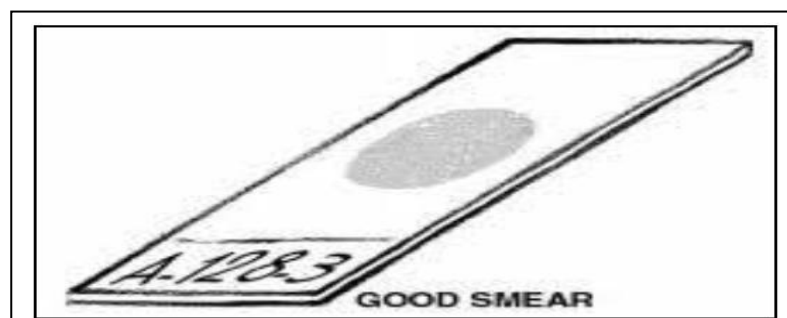


Figure 36 : Exemple d'un bon frotti (Adalbert et *al.*, 2000).

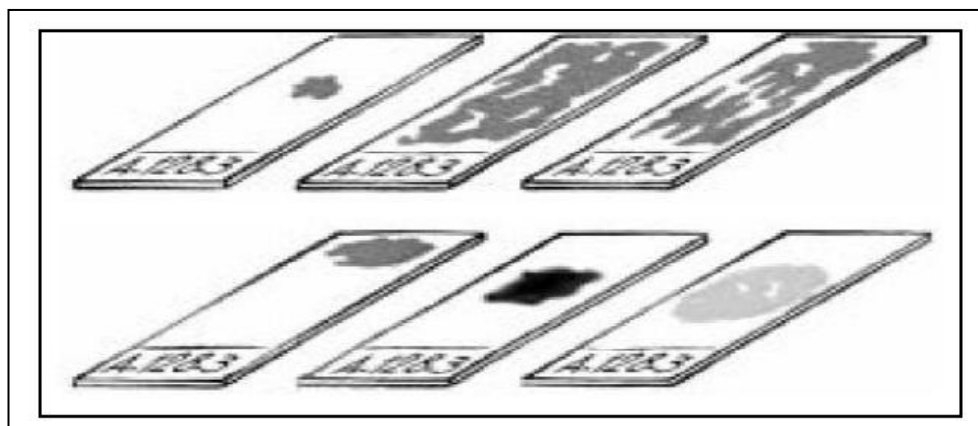


Figure 37 : Exemple d'un mauvais frottis (Adalbert et al., 2000).

3.3.4 Observation microscopique

La technique de coloration de (Z-N) m'a permis de détecter les BAAR lors de l'examen microscopique direct de prélèvements. Les lames sont observées au microscope à immersion (X100) et j'examinées champ par champ de gauche à droite en suivant la longueur de la lame. Pour déclarer une lame comme négative, on compte le nombre de BAAR présents sur 20 à 300 champs microscopiques en fonction de la densité du frottis. Cette lecture de la lame se fait en créneau (illustrée dans la figure 38) et dure environ 20 minutes (AIS et AIS, 2018).

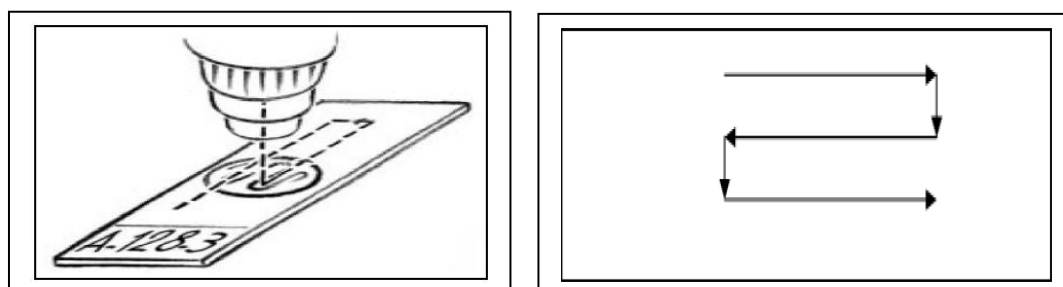


Figure 38 : lecture en créneau (Adalbert et al., 2000).

En observant la lame de bacilloscopie colorée selon la méthode de (Z-N), j'ai pu mettre en évidence la présence de (BAAR). Le bacille apparaît sous la forme d'un fin bâtonnet rose, légèrement incurvé, nettement visible sur un fond bleu (voir figure 39). Le bacille peut être isolé, en paire ou en amas, en fonction de l'échantillon.

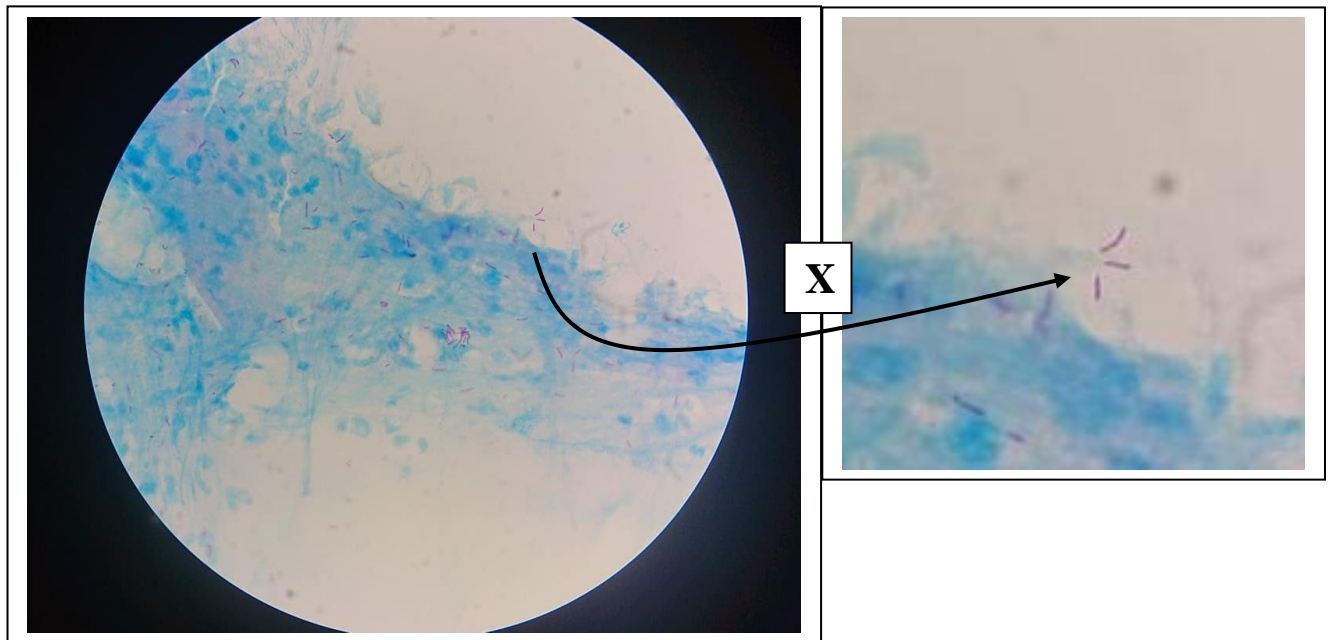


Figure 39 : Résultats de l'examen microscopique des frottis après coloration de Z.N
Grossissement x100, Microscope (Microscope binoculaire OPTIKA série-B159) Photographie prise par appareil photo SAMSUNG au niveau du L.H.W.S ; lame positive (présence plus de 10 BAAR/champ).

La détection de ces BAAR est significative de la présence possible de *M. tuberculosis* dans l'échantillon, en particulier si les résultats sont positifs. Cette observation est cohérente avec l'objectif de mon étude, qui vise à identifier la présence de cette bactérie chez les patients suspectés de tuberculose. Ces résultats confirment l'intérêt de la méthode de culture de BAAR pour le diagnostic de la tuberculose et illustrent l'importance de la coloration de (Z-N) pour visualiser les BAAR en microscopie.

3.3.5 Interprétation des résultats

Les informations sur le nombre de bacilles détectés dans les échantillons d'expectoration sont cruciales pour évaluer la gravité de la maladie et le risque de contagion pour les patients atteints de tuberculose. Pour obtenir une évaluation complète de ces résultats, il est important d'utiliser une méthode d'analyse semi-quantitative en plus d'une approche qualitative (Adalbert et *al.*, 2000).

Les recommandations du programme national de lutte contre la tuberculose fournissent des indications précises sur l'interprétation des résultats de la bacilloscopie en fonction du nombre de bacilles observés. Cette approche permet de mieux comprendre la pathologie et de fournir des informations précises pour une prise en charge efficace des patients.

Tableau 6 : Interprétation des résultats de la Bacilloscopie (Nihad ,2018).

| BAAR observés par nombre de champs microscopiques | Résultats | Interprétation |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| 0 bacille sur 300 champs | Négatif | Frottis négatif |
| 1 à 9 bacilles sur 300 champs | Noter le nombre exact | Frottis douteux |
| 10 à 99 bacilles sur 100 champs | + | Frottis faiblement positif |
| 1 à 10 bacilles par champs | ++ | Frottis moyennement positif |
| > à 10 bacilles par champs | +++ | Frottis fortement positif |

Après la fin de la lecture, les résultats sont enregistrés sur le registre en utilisant la ligne correspondant au numéro d'ordre interne des patients, puis ils sont transcrits sur les feuilles de réponse qui seront remises au médecin traitant.

3.3.6 Destruction des lames négatives et stockage des lames positives

Après la fin de la lecture des lames, jeter les lames négatives dans un récipient en plastique destiné à l'incinération. En revanche, les lames positives sont recouverts d'un papier contenant les coordonnées du patient la date de l'examen microbiologique de l'échantillon et le nombre de BAAR observés par champ, puis elles sont stockées dans des boîtes spéciales pour servir de référence.

3.4 Culture

Actuellement, l'obtention d'une culture bactérienne est considérée comme la méthode la plus fiable pour établir un diagnostic bactériologique précis de la (TB), deux catégories des échantillons prélevés sont distinguées :

- Les prélèvements réalisés au niveau de sites stériles, tels que les liquides d'épanchement, sont supposés ne pas contenir de germes extérieurs lorsqu'ils sont prélevés dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Ainsi, ils peuvent êtreensemencés directement ou après une étape de centrifugation pour concentrer les bacilles.
- En revanche, les prélèvements effectués dans des sites non stériles peuvent être contaminés par d'autres germes et nécessitent une décontamination préalable (Lebel, 2005).

Pour cela, deux méthodes sont couramment utilisées :

3.4.1 La méthode Kubica

Moins utilisée les laboratoires algériens pour décontaminer les échantillons provenant de sites non stériles. Elle consiste en plusieurs étapes ci-dessous :

1. La solution de décontamination, composée d'une solution de soude et de N-acétyl-L-cystéine en présence de citrate de sodium, est mélangée à une quantité égale d'échantillon pathologique.
2. Le mélange est agité à l'aide d'un agitateur de type Kahn pendant 25 minutes.
3. La décontamination est arrêtée par neutralisation avec un tampon phosphate (pH 6,8).
4. Le mélange est centrifugé à 3000 tours /mn pendant 30 minutes, permettant d'obtenir le culot après élimination du surnageant.
5. Une goutte du culot est déposée sur deux lames en vue de l'examen direct.
6. Le culot est remis en suspension dans 1 ml d'eau distillée stérile ou de tampon PBS, puis mis en culture sur des milieux solides tels que (L-J), ou dans des milieux liquides.

Ces étapes ont également été résumées sous forme de schéma pour une visualisation plus claire et pratique (voir figure 40) (Cattoir et *al.*, 2016).

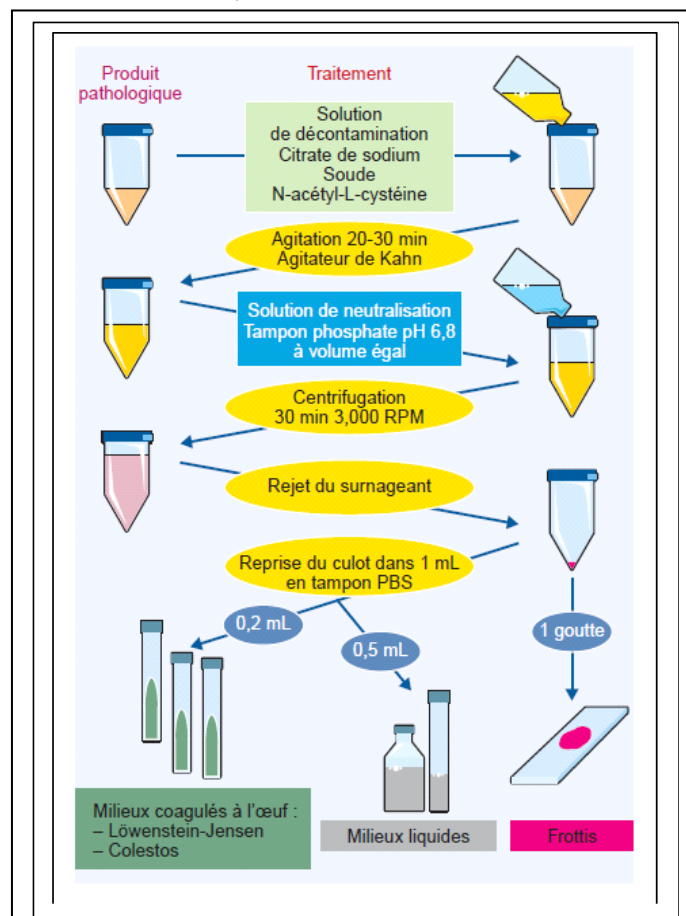


Figure 40 : Schéma des étapes de la méthode de décontamination de Kubica pour les échantillons provenant de sites non stériles (Cattoir et *al.*, 2016).

3.4.2 La méthode modifiée de Petroff

Plus fréquemment utilisée, dans le L.H.W.S consiste en les étapes suivantes (Cattoir et *al.*, 2016) :

1. Mélanger un volume égal d'expectoration et de solution de NaOH à 4%.
2. Incuber le mélange sous agitation de type Kahn pendant 20 minutes.
3. Neutraliser la solution de soude par l'ajout d'eau distillée stérile.
4. Centrifuger la solution à 3000 tours /mn pendant 20 minutes.
5. Répéter l'étape de neutralisation deux fois.
6. Après décontamination remettre la suspension dans 1 ml d'eau distillée stérile et je l'utilise pour l'ensemencement de deux tubes (L-J) (Gomgnimbou et *al.*, 2020).

D'autres méthodes de décontamination moins agressives sont utilisées dans les laboratoires qui n'effectuent pas de culture en milieu liquide. Parmi ces méthodes, certaines combinent le lauryl-sulfate de sodium et la soude. Les caractéristiques de différentes méthodes de décontamination sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Caractéristiques des méthodes de décontamination pour la recherche de mycobactéries (Cattoir et *al.*, 2016).

| Méthode | Agent décontaminant | Agent fluidifiant | Neutralisation | Culture milieux liquides | Remarques |
|---------------|------------------------|---|---------------------|--------------------------|--|
| Tacquet-Tison | Soude 1 % Soude 2 % | Lauryl sulfate | Acide sulfurique | (-) | Activité Bactériostatique de L'agent fluidifiant |
| Kubica | Soude 1 % | N-acétyl-cystéine 0,5% Citrate de sodium | Tampon phosphate | (+) | Recommandée si milieux Liquides |
| Petroff | Acide oxalique | Soude 2 % | Acide chlorhydrique | (+) | Moindre sensibilité |

3.4.3 Ensemencement en milieu solide

Pour réaliser la culture de mycobactéries, on ensemence 3 à 4 tubes de gélose de (L-J) à partir de prélèvements obtenus sur des sites stériles ou potentiellement contaminés. Une fois que décontamination est faite, le culot du prélèvement est étalé sur la surface des tubes en utilisant une pipette Pasteur ou un écouvillon stérile. Les tubes sont ensuite incubés à 37°C avec des bouchons légèrement fermés (AIS et AIS, 2018).

Après 48 heures, les tubes sont examinés puis fermer hermétiquement, puis contrôlés une fois par semaine pendant 10 semaines. En général, les colonies de mycobactéries commencent à se former entre 18 et 21 jours d'incubation. Ces colonies ont une couleur crème beige, une texture sèche et rugueuse, et une forme de chou-fleur (voir figure 41) Toutefois, il est important de laisser les cultures se développer jusqu'à 72 jours, avant de procéder à une deuxième lecture au 42ème jour et une dernière lecture au jour en cas de culture négative. Cette procédure est essentielle pour détecter les mycobactéries présentes dans l'échantillon et peut être utilisée pour diagnostiquer des maladies telles que la tuberculose. (AIS et AIS, 2018).



Figure 41 : Colonies de *M. tuberculosis* sur milieu de Lowenstein-Jensen (Cattoir et al., 2016).

3.4.4 Ensemencement en milieu liquide

Les techniques de culture en milieu liquide sont plus sensibles d'environ (10%) que celles en milieu solide. Elles ont permis de réduire le délai de diagnostic de 10 à 14 jours en moyenne, tout en offrant la possibilité d'obtenir rapidement un profil d'antibiogramme pour les médicaments anti-bacillaires de première ligne, soit en 2 à 8 jours. Toutefois, pour réaliser ces cultures en milieu liquide, l'échantillon doit êtreensemencé à l'aide d'une seringue, et les flacons de culture contiennent des produits radioactifs qui peuvent être difficiles et coûteux à éliminer. Plusieurs techniques de détection de croissance non radioactives en milieu liquide ont été mises au point. Parmi celles-ci : (MGIT), Méthode BacT/Alert, Méthode Versa TREK (Rabichi, 2011).

3.4.5 Désinfection du site de travail

Une fois terminé de lire les lames de tuberculose, il est essentiel de suivre les étapes appropriées pour garantir une manipulation sûre des équipements et des échantillons, ainsi que pour maintenir un environnement de travail propre. Tout d'abord, nettoyer soigneusement le microscope utilisé pour l'examen. Utiliser un chiffon propre et imprégner un désinfectant approprié pour essuyer toutes les

surfaces du microscope, y compris les oculaires, les objectifs et les platines. Veiller à suivre les protocoles spécifiques établis par le laboratoire pour le nettoyage et la désinfection des microscopes.

En ce qui concerne mes gants, retirerai les de manière appropriée en évitant tout contact direct avec la peau, en les retournant à l'envers. Jeter les gants usagés dans un conteneur prévu à cet effet, tel qu'un sac à déchets médicaux résistant à la perforation. Après avoir retiré mes gants, laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes, en veillant à frotter toutes les surfaces de mains, y compris les espaces entre les doigts et sous les ongles. Essuie ensuite les mains avec des essuie-mains à usage unique ou un sèche-mains à air chaud.

Quant à la blouse de laboratoire, retirerai la et placer la dans un bac à linge spécifique pour les vêtements de protection. Veillez à suivre les procédures de lavage et de désinfection recommandées par l'établissement. Si une blouse jetable est utilisée, jeter la dans un conteneur approprié après usage, conformément aux réglementations locales.

La paillasse utilisée pour l'examen des lames doit être nettoyée et désinfectée. Utiliser un désinfectant approprié pour essuyer toute surface de travail, y compris la paillasse, les porte-objets et les autres équipements utilisés pendant l'examen. Veillez à laisser suffisamment de temps pour que le désinfectant agisse conformément aux recommandations du fabricant avant de manipuler à nouveau la paillasse ou les équipements.

En ce qui concerne les lames négatives, éliminer les de manière appropriée. Placer les dans un récipient en plastique résistant à la perforation destinée à l'incinération. Etiqueter clairement le récipient comme étant destiné à l'incinération des déchets médicaux s'assurerai de le remettre à un service ou à une entreprise spécialisée dans l'élimination des déchets biomédicaux, conformément aux réglementations locales.

Pour compléter cela, malheureusement, toutes ces étapes de base d'hygiène ne sont pas toujours respectées de manière méticuleuse. Car en suivant ces étapes après avoir terminé le travail de lecture des lames de tuberculose, contribuera à maintenir un environnement de travail sûr et propre, en garantissant une manipulation appropriée des équipements et des échantillons, ainsi qu'une élimination correcte des déchets biomédicaux.

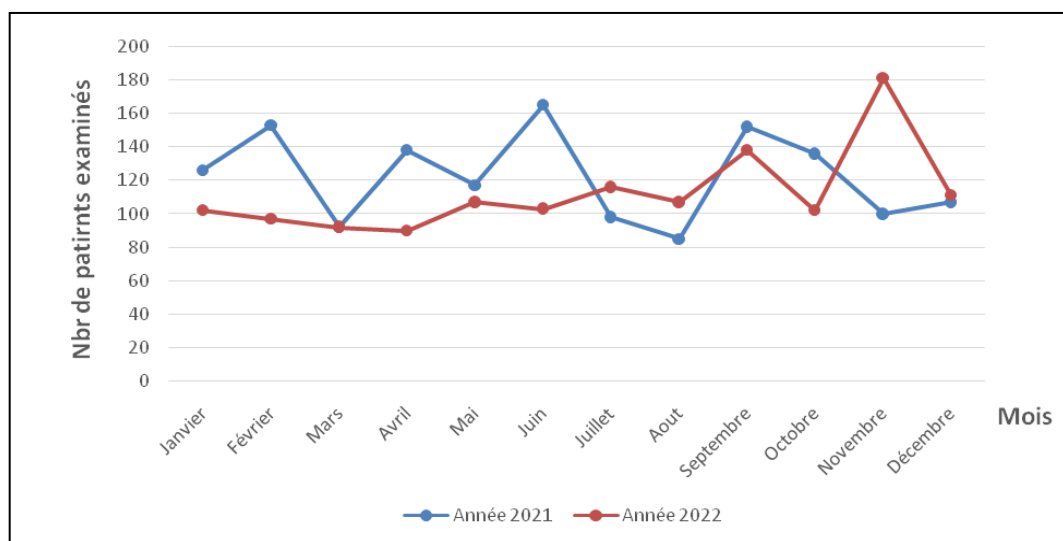
Résultats et discussion

4 Partie résultat et discussion

Dans le cadre de la préparation de mon Master, j'ai mené une étude qui porte sur deux axes à savoir : une étude pratique portant sur des échantillons de prélèvement de crachats de patient présumé atteint de tuberculose, et d'une étude rétrospective sur une période de deux ans, allant du 1^{er} Janvier 2021 au 31 décembre 2022, portant sur l'ensemble des échantillons destinés au diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire. L'analyse statistique des données a consisté en un calcul des paramètres en utilisant le logiciel Excel version 2016.

A partir des registres de L.H.W.S, j'ai pu colliger 2815 dossiers de patients nécessitant une analyse bactériologique des crachats. Pour l'année 2021, l'unité a réalisé 1469 examens soit un pourcentage de 52,18%. Durant l'année 2022 en dénombre 1346 examens soit 47,82%.

La figure 42 illustre la distribution mensuelle des échantillons examinés au sein du L.H.W.S sur la période de deux ans considérée dans l'étude



. Figure 42 : Répartition mensuelle des échantillons examinés au niveau du L.H.W.S sur une période de deux ans

En générale le L.H.W.S reçoit un nombre variable d'échantillons par mois allant de 85 à 181 échantillons. Cependant en comparant les données de deux années différentes, on peut remarquer que les mois de Novembre, Janvier, Février présentent le plus grand nombre d'échantillons examinés. Toutefois, il est important de souligner que les chiffres varient légèrement d'une année à l'autre. À titre d'exemple, en 2021, il y avait 100 échantillons examinés en Novembre, tandis qu'en 2022, ce nombre s'élevait à 181. Il est donc possible que les chiffres exacts pour chaque mois puissent varier.

On peut expliquer cette observation par la demande de certaines administrations de procéder à l'examen microscopique des crachats pour diverses raisons, telles que le recrutement d'employés, le contrôle des employeurs pendant le travail (comme les cuisiniers), les inscriptions dans les universités pour les étudiants résidents et les concours professionnels (comme le concours de recrutement de la police).

4.1 Paramètre épidémiologique de la population étudiée

4.1.1 Répartition des cas positifs selon les mois

L'objet de mon étude est de démontrer le nombre mensuel de patients suspectés positifs pendant une période de deux ans.

Ci-dessous est présenté le graphique illustrant le nombre de cas positifs de tuberculose pulmonaire détectés par examen direct

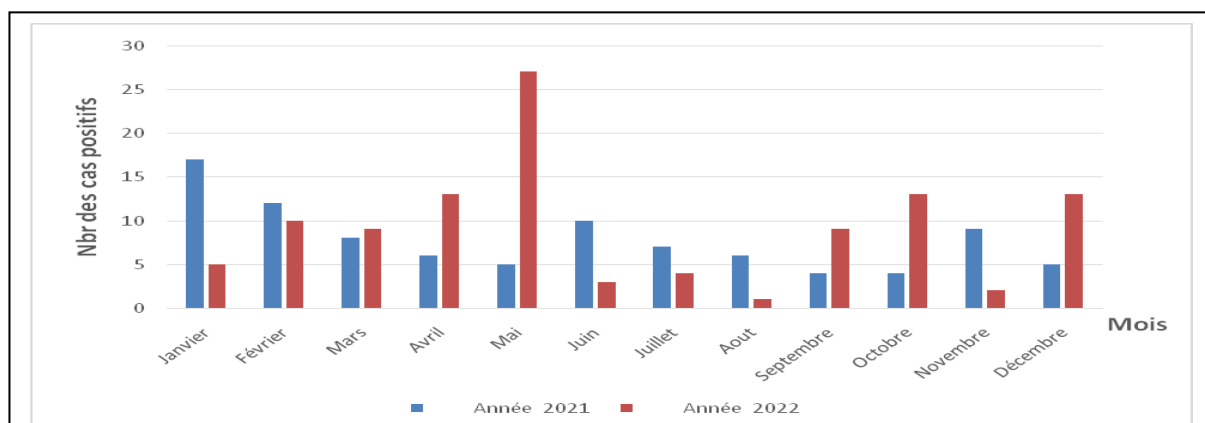


Figure 43 : Répartition mensuelle des patients positifs à BAAR durant deux années consécutives

Après analyse des données, il est évident que le nombre de patients testés positifs varie considérablement d'un mois à l'autre, ainsi que d'une année à l'autre. En 2021, la tendance montre un nombre de patients positifs relativement stable, avec une légère hausse enregistrée en avril et juin, tandis qu'une diminution est observée en septembre et novembre. Pour l'année 2022, les résultats montrent une tendance différente, avec une augmentation significative des cas en mai et juin, suivie d'une forte baisse en juillet, août et septembre.

4.1.2 Répartition des cas positifs selon le sexe

L'objet de la présente étude consiste à mettre en évidence, selon le sexe, le nombre mensuel de patients suspectés sur une période de 2 ans, en mettant particulièrement l'accent sur les cas avérés. Les résultats obtenus sont synthétisés dans la figure présentée ci-dessous.

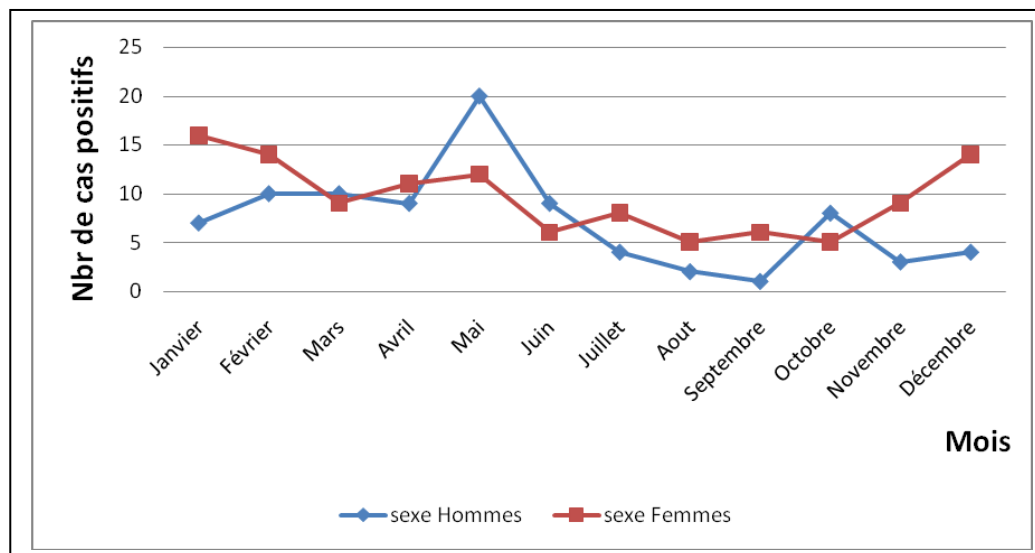


Figure 44 : Répartition mensuelle des cas de tuberculose positifs par sexe sur deux ans.

Les résultats de mon étude indiquent qu'un total de 87 patients de sexe masculin ont été diagnostiqués positifs pour la tuberculose pulmonaire après avoir été soumis à un examen direct du bacille de Koch, tandis que pour le sexe féminin, 115 cas positifs ont été enregistrés grâce à une bacilloscopie positive. Ces résultats soulignent l'importance de surveiller et de diagnostiquer rapidement les cas de tuberculose, en particulier chez les femmes, qui semblent être plus susceptibles de développer la maladie que les hommes.

Cette observation peut suggérer que les femmes sont plus susceptibles de contracter la maladie, peut-être en raison de facteurs biologiques ou socio-économiques tels que l'accès limité aux soins de santé, la pauvreté ou les inégalités de genre. En outre, les femmes peuvent être plus susceptibles d'être diagnostiquées car elles sont plus enclines à chercher des soins de santé que les hommes, qui peuvent être plus réticents à consulter un médecin.

Cependant, il est important de noter que ces chiffres ne reflètent qu'une partie de l'incidence de la tuberculose dans la population, et que des études supplémentaires seraient nécessaires pour mieux comprendre les facteurs de risque et les stratégies de prévention et de traitement appropriées.



Figure 45 : Répartition des cas positifs par sexe sur une période de deux ans.

4.1.3 Répartition des cas positifs selon la tranche d'âge

Le tableau ci-dessous illustre la distribution des patients ayant une bacilloscopie positive en fonction de leur groupe d'âge. On peut constater que la tuberculose peut affecter des personnes de tous les âges.

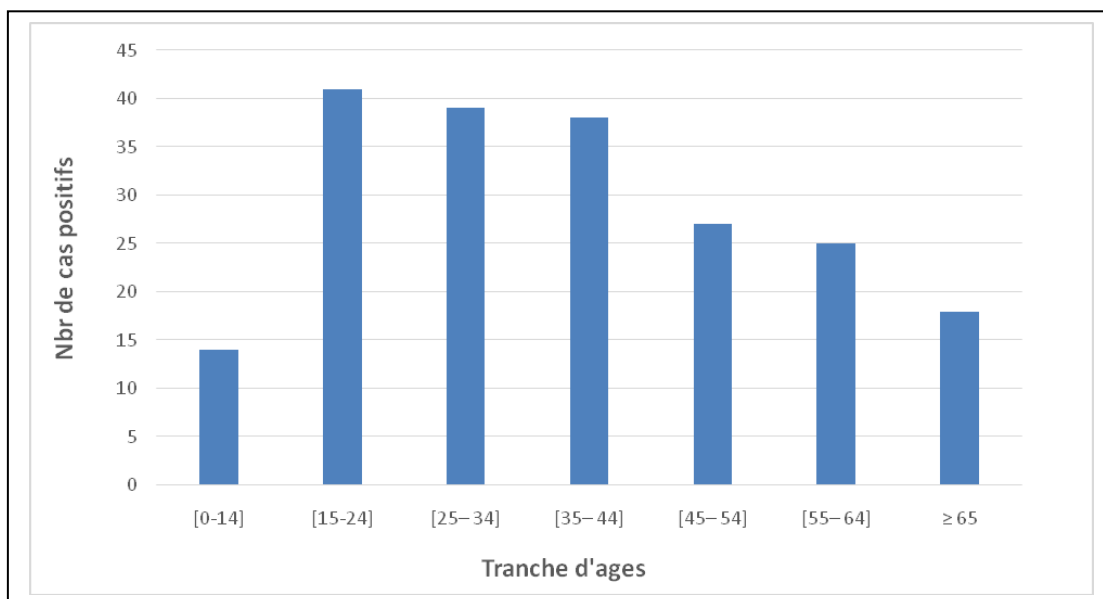


Figure 46 : Répartition des cas de tuberculose en fonction de l'âge des patients.

Selon les données fournies, il semble que les enfants âgés de moins de 14 ans ont été les moins touchés par la tuberculose, avec seulement 14 cas positifs enregistrés. Cependant, il convient que la faible exposition aux sources d'infection, les pratiques d'hygiène, ainsi que la couverture vaccinale par le BCG peuvent également jouer un rôle important dans la diminution des cas chez les enfants.

Ces résultats ont montré aussi que les sujets âgés de 15 à 24 ans et de 25 à 34 ans ont été les plus touchés avec des pourcentages de (20,79 %) et (19,30 %). Cette tendance est cohérente avec la littérature scientifique, qui montre que la tuberculose est plus fréquente chez les adultes jeunes, en particulier chez

ceux qui ont des facteurs de risque tels que le VIH/SIDA, le tabagisme, l'alcoolisme, la malnutrition, le diabète et les contacts avec des cas de tuberculose.

Les sujets âgés de 35 à 44 ans et de 45 à 54 ans ont également été touchés par la tuberculose, avec respectivement (18, 81%) et (13,36%) des cas positifs. Cette tendance peut être expliquée par le fait que cette tranche d'âge représente la force la plus active de la population et peut être exposée à des facteurs de risque tels que les migrations, l'exposition professionnelle ou domestique, et des comorbidités telles que le VIH/SIDA ou le diabète.

Les patients âgés de 55 à 64 ans et ceux de plus de 65 ans ont représenté respectivement (12,37%) et (8,41%) des cas positifs diagnostiqués. Il est important de souligner que ces groupes d'âge sont considérés comme vulnérables et à risque, en raison de la diminution de l'efficacité du système immunitaire liée au vieillissement et des comorbidités fréquentes associées à ces tranches d'âge.

4.1.4 Répartition des cas positifs selon la tranche d'âge et le sexe

La tuberculose est une maladie infectieuse qui affecte les deux sexes et peut toucher toutes les tranches d'âge. Les données de l'étude sont présentées dans le tableau 11, qui fournit des informations sur la répartition de la maladie en fonction de l'âge et du sexe.

Les résultats de notre étude ont montré que les patientes enregistrées étaient âgées de 14 à 76 ans, tandis que les patients masculins étaient âgés de 15 à 79 ans.

Les femmes représentent la majorité des cas de tuberculose avec une prédominance de (55,44 %), tandis que les hommes représentent (44,55 %) (Figure 47). La tranche d'âge la plus touchée est celle située entre 15 et 64 ans pour les deux sexes. Je note aussi que la maladie est rare chez les enfants âgés moins de 14 ans et plus ou moins rare chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Selon les résultats, la tuberculose touche principalement la catégorie des jeunes adultes actifs âgés de 15 à 34 ans. Cette prévalence peut être attribuée à la dynamique de cette tranche d'âge et à leur niveau de productivités élevées, et des conditions de travail défavorables et un niveau de vie bas, ainsi qu'à leur exposition importante à la contamination.

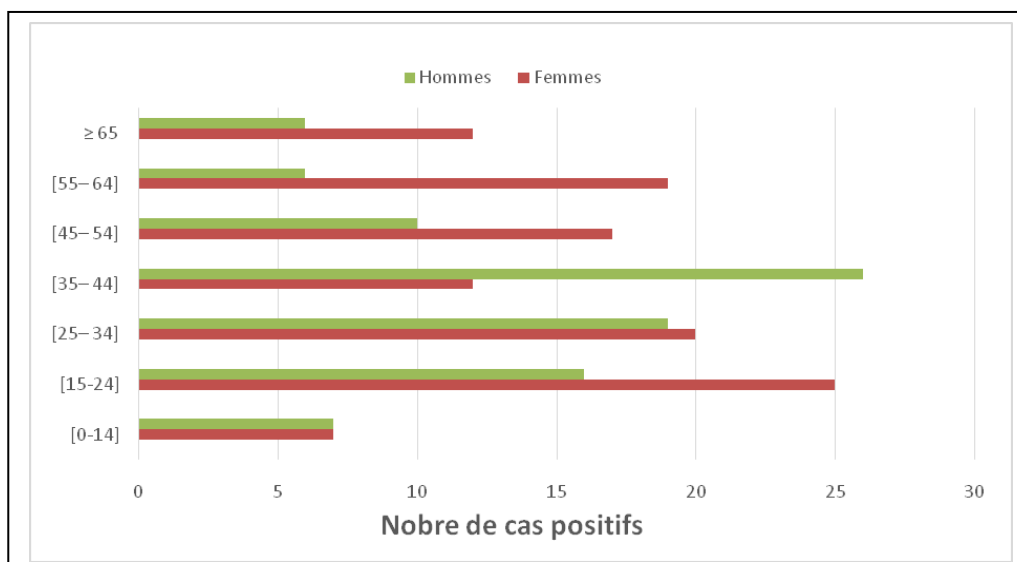


Figure 47 : Représentation des cas positifs selon l'âge et le sexe.

4.1.5 Répartition des cas positifs selon la charge des BAAR

La figure représente la répartition des patients à bacilloscopie positive selon la charge en BAAR dans les frottis. Le (figure 48) permet de montrer que les patients à BAAR +++ (34 %) et BAAR ++ (44 %) sont les plus fréquentes, alors que la fréquence des patients BAAR + est moindre avec un pourcentage de (22%),

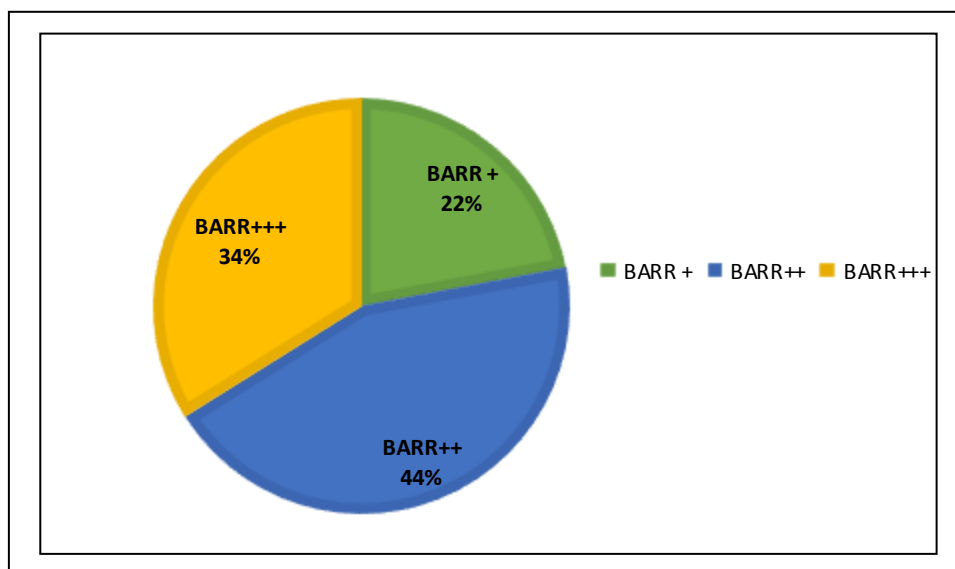


Figure 48 : Répartition des cas de tuberculose pulmonaire en fonction de la charge en BAAR dans les frottis.

La quantité de bacilles présents dans les frottis d'examen direct permet de déterminer la charge bactérienne chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. Dans cette étude, les patients présentant une charge bactérienne élevée, tels que ceux à BAAR+++ et à BAAR++, représentent (78%) des cas. Ces patients présentent un risque plus élevé de transmission du bacille et de propagation de la maladie à leur entourage.

Ce qui peut indiquer une évolution avancée de la maladie et une plus grande contagiosité. Cette situation peut être attribuée à un mauvais suivi du traitement ou à des difficultés d'accès aux soins de santé pour les patients concernés.

La proportion de patients présentant une charge bactérienne faible BAAR+ dans cette étude était de (22%), ce qui peut être associé à un stade précoce de l'infection tuberculeuse ou à une diminution de la charge bactérienne due à un traitement antituberculeux.

conclusion

5 Conclusion

La tuberculose est une maladie infectieuse qui reste un défi important pour la santé publique, malgré la mise en place de programmes de lutte. Cette maladie demeure particulièrement répandue dans les pays en voie de développement. Toutefois, certains pays, tels que l'Algérie, ont montré une volonté précurseur de lutter contre cette maladie, en mettant en place des mesures préventives et curatives.

Au cours de mon stage, j'ai mené une étude rétrospective à partir du 1 janvier 2021 allant 31 décembre 2022 qui a porté sur l'analyse bactériologique de 2815 dossiers de crachats provenant de différentes structures de soins.

Les résultats ont montré que les mois de Novembre, janvier, février ont enregistré un nombre élevé d'échantillons examinés. Sur l'ensemble des échantillons analysés, 202 patients ont été testés positifs, ce qui correspond à une prévalence d'environ (7,17 %). Ce taux est relativement élevé et suggère une incidence importante de la maladie dans la population étudiée.

Il convient également de noter la prédominance féminine (56,93%) par rapport à la prédominance masculine (43,06%), avec un sexe ratio (M/F) de (0,75%). Cette information peut être utile pour cibler les campagnes de prévention et de sensibilisation auprès de la population féminine.

Enfin, il faut constater que la maladie touche majoritairement les groupes d'âge allant de 15 à plus de 65 ans. Cette observation peut également aider à orienter les efforts de prévention et de dépistage vers ces groupes d'âge particuliers.

En parallèle, mon étude a permis de suivre l'évolution de la maladie chez les 202 patients ayant été testés positifs à la bacilloscopie, en évaluant la charge bactérienne à l'examen microscopique. Mes résultats ont souligné l'importance des techniques conventionnelles d'examen microscopique et de culture pour le diagnostic de certitude de la tuberculose maladie. Bien que la culture ait été réalisée avec succès dans cette étude, il est important de noter que l'absence de tests de résistance bactérienne demeure une limite à cette approche diagnostique.

Cependant, il est important de souligner que cette étude présente quelques limites, notamment la taille de l'échantillon et l'absence de tests de résistance bactérienne, qui pourraient limiter la généralisation des résultats. Ainsi, il est nécessaire de mener d'autres études plus approfondies pour confirmer ces résultats et élargir la compréhension de l'épidémiologie de la tuberculose dans la wilaya de Saida.

Toutefois, il convient de souligner que cette étude ne peut être généralisée à l'ensemble du pays, et que des études plus approfondies seront nécessaires pour mieux comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. Par ailleurs, l'avènement des nouveaux outils moléculaires dans la pratique

clinique de routine pourrait être utile pour optimiser la lutte contre la tuberculose en diminuant le délai du diagnostic, allant même jusqu'à la détection rapide de la résistance aux antituberculeux. En tout cas, cette étude montre la volonté de l'Algérie de lutter contre la tuberculose et de mettre en place des mesures préventives et curatives pour cette maladie infectieuse

Références

Bibliographique

6 Listes des références bibliographiques

A

- ❖ Adalbert, L., Mohammed, A., Gisela, B., Fadila, B., David, D., Lanfranco, F., Knut, F., et Thomas, F. (2000). Diagnostic de la tuberculose par examen microscopique direct des expectorations dans les pays à faibles revenus : Guide technique (5e éd.). Paris, France : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoire.
- ❖ Adams, F. (1849). Adams, F. (1849). The Genuine Works of Hippocrates (Vol. 17). London: The Sydenham Society. Book 1 - Of the epidemics. Hippocrates (460-370 BCE).
- ❖ AIS, S., et AIS, K. (2018). Bacilloscopie direct dans le diagnostic de la Tuberculose pulmonaire. Mémoire de fin d'études en Biotechnologie microbienne. Université Akli Mohand oulhadj – bouira. P : 4-16 ; 19 ; 20 ; 21.
- ❖ Aït-Khaled, N., Alarcón, E., Armengol, R., Bissell, K., Boillot, F., Caminero, J. A., Chiang, C. Y., Clevenbergh, P., Dlodlo, R., et Enarson, D. A. (2010). Prise en charge de la tuberculose. Guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. Paris, France : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, p 84.
- ❖ Aitouslimane, Y. (2017). Aspect épidémiologique et clinique de la tuberculose extra pulmonaire. Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknes (à propos de 16 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Maroc : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, p 150.
- ❖ Alihalassa, S. (2018). Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *Revue des Maladies Respiratoires*, (N° 35), A234-A235.

B

- ❖ Barnes, P., Davies, P. D. O., et Gordon, S. B. (2008). Clinical Tuberculosis. CRC Press.
- ❖ Bishop, P. J., et Neumann, G. (1970). The history of the Ziehl-Neelsen stain. *Tubercle*, 51(2), 196- 206.

- ❖ Böddinghaus, B., Rogall, T., Flohr, T., Blöcker, H., et Böttger, E. C. (1990). Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *Journal of clinical microbiology*, 28(8), 1751- 1759.
- ❖ Bouheraoua, H. (2013). La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'Établissement public de santé national de Fresnes (EPSNF) [Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en médecine : Médecine générale.].
- ❖ Bouklata, N. (2016). Les bacilles tuberculeux circulants au Maroc pendant la période 2010-2012 : caractérisation phénotypique de la résistance et typage moléculaire. Thèse de doctorat : Microbiologie et Biologie Moléculaire. Maroc : Université Mohammed V, p 165.
- ❖ Brosch, R., Gordon, S. V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutierrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L. M., Pym, A. S., Samper, S., van Soolingen, D., et Cole, S. T. (2002). A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 3684-3689. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>

C

- ❖ Campbell, I. A., et Dyson, A. J. (1977). Lymph node tuberculosis : A comparison of various methods of treatment. *Tubercle*, 58(4), 171- 179.
- ❖ Canetti, G., Froman, S., Grosset, J. al, Hauduroy, P., Langerova, M., Mahler, H. T., Meissner, G., Mitchison, D. A., et Šula, L. (1963). Mycobacteria : Laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, 29(5), 565.
- ❖ Carbonelle, B., Dailloux, M., Lebrun, L., Maugein, J., et Pernot, C. (2003). Biologie médicale. Mycobactéries, Mycobactérioses. *Cahier de Formation*, 29, 158.
- ❖ Cattoir, V., Denis, F., Martin, C., Ploy, M.-C., et Poyart, C. (2016). Bactériologie médicale : Techniques usuelles (3ème édition). Elsevier Health Sciences. ISBN 978-2-294-74712-0. 600 pages
- ❖ Chaisson, R. E., et Martinson, N. A. (2008). Tuberculosis in Africa—Combating an HIV-Driven Crisis. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1089- 1092. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0800809>
- ❖ Chiali, A. (2014). Apport de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans le diagnostic de la tuberculose cutanée. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en

sciences médicales : Dermatologie. Algérie : Université d'Oran, p 220.

- ❖ Committee, B. T. S. R. (1988). Short course chemotherapy for lymph node tuberculosis : Final report at 5 years. *British Journal of Diseases of the Chest*, 82, 282- 284.
- ❖ Committee, B. T. S. R. (1992). Six-months versus nine-month chemotherapy for tuberculosis of lymphnodes : Preliminary results. *Respiratory medicine*, 86(1), 15- 19.
- ❖ Coulibaly, A. (2011). Étude descriptive des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive dans le district sanitaire de selingue du 1 er juillet 2009 au 30 juin 2010. Thèse de doctorat. Mali : Université de Bamako, p 116.
- ❖ Crofton, J. (2009). *Crofton's clinical tuberculosis* Third edition. Third edition. Oxford : Macmillan. ISBN 978-1-4050-9737-6.

D

- ❖ Daniel, T. M. (2006). The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(11), 1862- 1870. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
- ❖ Davies, P. D. O., Humphries, M. J., et Byfield, S. P. (1984). Bone and joint tuberculosis in a national survey in England and Wales in 1978/9. *J Bone Joint Surg*, 66, 326- 330.
- ❖ Désire, I., Cyrille, B., Florencia, D., Souba, D., Albert, Y., Valerie, B. J., Rebecca, C., Charlemagne, G., Tamboura, D., et Rémy, M. (2015). Molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* complex resistant to isoniazid and rifampicin in Burkina Faso. *The Pan African Medical Journal*, 21, 73- 73.
- ❖ Dormandy, T. (1999). *The White Death : A History of Tuberculosis*. Eweb:198480. <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/918928>
- ❖ Dumont, G.-F. (2011). Les six enjeux de l'évolution démographique chinoise (China : Six Issues of Population Dynamics)(SSRN Scholarly Paper No 2361063). <https://doi.org/10.2139/ssrn.2361063>
- ❖ Dye, C., et Williams, B. G. (2008). Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *Journal of the Royal Society, Interface*, 5(23), 653-662. <https://doi.org/10.1098/rsif.2007.1138>

E

- ❖ Emame, A. K. A. (2016). *Les infections à mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à Libreville : profil des résistances aux antibiotiques et diversité génétique*. Thèse de doctorat : Microbiologie et Parasitologie. Paris : Université Sorbonne Paris

Cité, p 164.

- ❖ Esmail, H., Barry, C. E., Young, D. B., et Wilkinson, R. J. (2014). The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1645), 20130437. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0437>
- ❖ Esmail, H., Lai, R. P., Lesosky, M., Wilkinson, K. A., Graham, C. M., Coussens, A. K., Oni, T., Warwick, J. M., Said-Hartley, Q., Koegelenberg, C. F., Walzl, G., Flynn, J. L., Young, D. B., Barry Iii, C. E., O'Garra, A., et Wilkinson, R. J. (2016). Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nature Medicine*, 22(10), 1090- 1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161>

F

- ❖ Ferrari, G., Langen, H., Naito, M., et Pieters, J. (1999). A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. *Cell*, 97(4), 435- 447.

G

- ❖ Global Tuberculosis Programme. (2016). Consulté le 9 mars 2023, à l'adresse <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>. World Health Organization
- ❖ Gomgnimbou, M. K., Faye, B., Tranchot-Diallo, J., Kaboré, A., Belem, L. R., Zingué, D., Sanou, A., Hien, H., et Sangaré, L. (2020). Milieu sélectif de Lowenstein-Jensen à base de vancomycine pour la réduction des contaminations de cultures de mycobactéries par les bactéries sporulantes. *The Pan African Medical Journal*, 37, 345. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.345.23016>
- ❖ Gradmann, C. (2001). Robert Koch and the pressures of scientific research : Tuberculosis and tuberculin. *Medical History*, 45(1), 1- 32. <https://doi.org/10.1017/s0025727300000028>
- ❖ Griffith, D. E., Aksamit, T., Brown-Elliott, B. A., Catanzaro, A., Daley, C., Gordin, F., Holland, S. M., Horsburgh, R., Huitt, G., et Iademarco, M. F. (2007). An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(4), 367- 416.
- ❖ Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omaïs, B., Marmiesse, M., Supply, P., et Vincent, V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of

Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathogens, 1(1), e5.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010005>

H

- ❖ Hamada, Y., Glaziou, P., Sismanidis, C., et Getahun, H. (2019). Prevention of tuberculosis in household members : Estimates of children eligible for treatment. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(8), 534-547D.
<https://doi.org/10.2471/BLT.18.218651>
- ❖ Hassani, D., et Laalouani, I. (2014). Tuberculose pulmonaire de l'adulte dans la ville de Béjaia. *Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du doctorat en médecine, Université Abd Errahmane Mire, Faculté de Médecine, Bejaia.*
- ❖ Hodgson, S. P., et Ormerod, L. P. (1990). Ten-year experience of bone and joint tuberculosis in Blackburn 1978-1987. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 35(4), 259-262.
- ❖ Holden, M., Dubin, M. R., et Diamond, P. H. (1971). Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 285(27), 1506- 1509.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197112302852704>
- ❖ Houshian, S., Poulsen, S., et Riegels-Nielsen, P. (2000). Bone and joint tuberculosis in Denmark : Increase due to immigration. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 71(3), 312-315.
- ❖ Huhti, E., Brander, E., Paloheimo, S., et Sutinen, S. (1975). Tuberculosis of the cervical
- ❖ Lymph nodes : A clinical, pathological and bacteriological study. *Tubercle*, 56(1), 27-36.

I

- ❖ Indrigo, J., Hunter Jr, R. L., et Actor, J. K. (2003). Cord factor trehalose 6, 6'-dimycolate (TDM) mediates trafficking events during mycobacterial infection of murine macrophages. *Microbiology*, 149(8), 2049- 2059.

J

- ❖ Jabri, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., et Afif, H. (2016). Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*, 72(5), 320-325.
- ❖ Jasmer, R. M., Bozeman, L., Schwartzman, K., Cave, M. D., Saukkonen, J. J., Metchock, B., Khan, A., et Burman, W. J. (2004). Recurrent tuberculosis in the United

States and Canada : Relapse or reinfection? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(12), 1360- 1366.

K

- ❖ Kapur, V., Whittam, T. S., et Musser, J. M. (1994). Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *The Journal of Infectious Diseases*, 170(5), 1348-1349. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.5.1348>
- ❖ Kim Renee Finer et I. Edward Alcamo. (2003). *Tuberculosis (Deadly Diseases and Epidemics)* (éd. indet.). Chelsea House Publishers. (Finer et Alcamo, 2003)
- ❖ Klebs, E. (1891). Über Wirkung des Koch'schen Mittels auf Tuberkulose der Thiere, nebst Vorschlage eines unschuldlichen Tuberkulins. *Wiener med. Wochenschr*, 15.
- ❖ Knutson, K. L., Hmama, Z., Herrera-Velit, P., Rochford, R., et Reiner, N. E. (1998). Lipoarabinomannan of *Mycobacterium tuberculosis* Promotes Protein Tyrosine Dephosphorylation and Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase in Human Mononuclear Phagocytes: ROLE OF THE Src HOMOLOGY 2 CONTAINING TYROSINE PHOSPHATASE 1. *Journal of Biological Chemistry*, 273(1), 645-652.
- ❖ Konno, K., OIZUMI, K., Shimizu, Y., Tamagawa, S., et Oka, S. (1966). Niacin Metabolism in *Mycobacteria*: Mechanism of Excess Niacin Production by Human Tubercle Bacilli. *American Review of Respiratory Disease*, 93(1), 41-46.
- ❖ Kumar, D., Watson, J. M., Charlett, A., Nicholas, S., et Darbyshire, J. H. (1997). Tuberculosis in England and Wales in 1993 : Results of a national survey. Public Health Laboratory Service/British Thoracic Society/Department of Health Collaborative Group. *Thorax*, 52(12), 1060-1067.

L

- ❖ Lebel, C. D. (2005). *Epidémiologie moléculaire de la tuberculose : Étude des souches de *Mycobacterium tuberculosis* par la technique IS6110-RFLP*. Thèse en doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy 1. Page 120.
- ❖ Lin, P. L., Ford, C. B., Coleman, M. T., Myers, A. J., Gawande, R., Ioerger, T., Sacchetti, J., Fortune, S. M., et Flynn, J. L. (2014). Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nature Medicine*, 20(1), 75-79. <https://doi.org/10.1038/nm.3412>
- ❖ Luca, S., et Mihaescu, T. (2013). History of BCG Vaccine. *Maedica*, 8(1), 53- 58.
- ❖ Lyon, S. M., et Rossman, M. D. (2017). Pulmonary Tuberculosis. *Microbiology*

Spectrum, 5(1), 5.1.24. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016>

M

- ❖ Maiga, A. (2012). *Etude des Facteurs conduisant les tuberculeux bacillifères à une consultation tardive*. <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1382>
- ❖ Marsollier, L., Aubry, J., Saint-André, J.-P., Robert, R., Legras, P., Manceau, A.-L., Bourdon, S., Audrain, C., et Carbonnelle, B. (2003). [Ecology and transmission of *Mycobacterium ulcerans*]. *Pathologie-Biologie*, 51(8-9), 490-495. [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(03\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(03)00151-2)
- ❖ Minion, J., Pai, M., Ramsay, A., Menzies, D., et Greenaway, C. (2011). Comparison of LED and conventional fluorescence microscopy for detection of acid fast bacilli in a low-incidence setting. *PLoS One*, 6(7), e22495.
- ❖ Morawska, L., Johnson, G. R., Ristovski, Z. D., Hargreaves, M., Mengersen, K., Corbett, S., Chao, C. Y. H., Li, Y., et Katoshevski, D. (2009). Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *Journal of Aerosol Science*, 40(3), 256-269. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.11.002>
- ❖ Morse, D., Brothwell, D. R., et Ucko, P. J. (1964). TUBERCULOSIS IN ANCIENT EGYPT. *The American Review of Respiratory Disease*, 90, 524-541. <https://doi.org/10.1164/arrd.1964.90.4.524>
- ❖ Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C. J. M., Parsons, S. D. C., van Helden, P. D., et Zinsstag, J. (2013). Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 899- 908.
- ❖ <https://doi.org/10.3201/eid1906.120>
- ❖ Mwinga, A. (2005). Challenges and hope for the diagnosis of tuberculosis in infants and young children. *The Lancet*, 365(9454), p 97-98.

N

- ❖ N. C. C. for C. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), (2006). Tuberculosis-Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. *Royal College of Physicians, London*, 187-189.
- ❖ Nachiappan, A. C., Rahbar, K., Shi, X., Guy, E. S., Eduardo J. Mortani Barbosa, J., Shroff, G. S., Ocazonez, D., Schlesinger, A. E., Katz, S. I., et Hammer, M. M. (2017). Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management.

RadioGraphics. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160032>

- ❖ Nihad, L. (2018). Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine : Étude rétrospective de trois ans. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques, Spécialité en Ecologie Microbienne. Département de Microbiologie, Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- ❖ Ninet, B., Roux-Lombard, P., Schrenzel, J., et Janssens, J.-P. (2011). Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Revue des maladies respiratoires*, 28(6), 823-833.

O

- ❖ OĞUZ, V., SEZAK, N., ÖZTOP, A., YAPAR, N., SÜRÜCÜOĞLU, S., et YÜCE, A. (2011). A comparison of two different fluorochrome stains for the detection of acid-fast bacilli in sputum specimens*. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(3), 411-417. <https://doi.org/10.3906/sag-1005-79>
- ❖ Ordway, D. J., Costa, L., Martins, M., Silveira, H., Amaral, L., Arroz, M. J., Ventura, F. A., et Dockrell, H. M. (2004). Increased Interleukin-4 production by CD8 and gammadelta T cells in health-care workers is associated with the subsequent development of active tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*, 190(4), p 756-766.

R

- ❖ RABICHI, O. (2011). Etude comparative des cultures des mycobactéries en milieu solide et en milieu liquide dans le diagnostic de la tuberculose à l'hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V Rabat. P : 55-64.
- ❖ Rastogi, N., Goh, K. S., et David, H. L. (1989). Drug susceptibility testing in tuberculosis: A comparison of the proportion methods using Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 and 7H11 agar media and a radiometric method. *Research in microbiology*, 140(5), 405-417.
- ❖ Roy, C. J., et Milton, D. K. (2004). Airborne transmission of communicable infection—The elusive pathway. *The New England Journal of Medicine*, 350(17), 1710-1712. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048051>
- ❖ Russell, D. G. (2011). Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection. *Immunological reviews*, 240(1), 252-268.

S

- ❖ Saeed, B. W. (2006). Malignant tuberculosis. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 18(3), 1- 2.
- ❖ Sharma, S. K., Mohan, A., Sharma, A., et Mitra, D. K. (2005). Miliary tuberculosis : New insights into an old disease. *The Lancet infectious diseases*, 5(7), 415-430.
- ❖ Skoura, E., Zumla, A., et Bomanji, J. (2015). Imaging in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 32, 87- 93. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.007>
- ❖ Sreevatsan, S., Pan, X. I., Stockbauer, K. E., Connell, N. D., Kreiswirth, B. N., Whittam, T. S., et Musser, J. M. (1997). Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(18), 9869-9874.

T

- ❖ Tortoli, E. (2003). Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy : The new mycobacteria of the 1990s. *Clinical microbiology reviews*, 16(2), 319-354.
- ❖ Traore, B. Y. (2005). Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative au service de Pneumo-physiologie de l'hôpital du point G. TheseMed. Bamako : FMPOS, 33-34.
- ❖ *Tuberculosis : Infected Alveolar Macrophage | BioDigital Human Platform*. 2016. Consulté 10 avril 2023, à l'adresse https://human.biodigital.com/view?id=production/maleAdult/tuberculosis_v02etlang=en
- ❖ Turner, R. D., Chiu, C., Churchyard, G. J., Esmail, H., Lewinsohn, D. M., Gandhi, N. R., et Fennelly, K. P. (2017). Tuberculosis Infectiousness and Host Susceptibility. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(Suppl 6), S636-S643. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix361>
- ❖ Turner, R. D., et Bothamley, G. H. (2015). Cough and the transmission of tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(9), 1367-1372. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu625>

V

- ❖ Varaine, F., et Rich, M. L. (2014). Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de Santé. Édition : Médecins sans frontières et Partners in Health. ISBN 2-906498-95-5.

- ❖ Velayati, A. A., et Farnia, P. (2016). *Atlas of Mycobacterium Tuberculosis* (1st éd). Elsevier Science. <https://international.scholarvox.com/catalog/book/88835154>
- ❖ Vergne, I., Chua, J., et Deretic, V. (2003). Tuberculosis toxin blocking phagosome maturation inhibits a novel Ca²⁺/calmodulin-PI3K hVPS34 cascade. *The Journal of experimental medicine*, 198(4), 653-659.
- ❖ Villemin, J. A. (1865). Cause et nature de la tuberculose. *Bull Acad Med*, 37, 211-216

W

- ❖ Wallgren, A. (1948). The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 29(11), 245-251.
- ❖ Welsh, K. J., Risin, S. A., Actor, J. K., et Hunter, R. L. (2011). Immunopathology of post primary tuberculosis : Increased T-regulatory cells and DEC-205-positive foamy macrophages in cavitory lesions. *Clinical et Developmental Immunology*, 2011, 307631. <https://doi.org/10.1155/2011/307631>
- ❖ Widhyasih, R., Hanifah, A., Chairlan, C., et Inderiati, D. (2019). Detection of Mycobacterium tuberculosis by Microscopic Technique of Sputum AFB and ICT (Cocktail Antigen) TB. *Medical Laboratory Technology Journal*, 5. <https://doi.org/10.31964/mltj.v0i0.246>
- ❖ Woods, G. L., Brown-Elliott, B. A., Conville, P. S., Desmond, E. P., Hall, G. S., Lin, G., Pfyffer, G. E., Ridderhof, J. C., Siddiqi, S. H., Wallace, R. J., Warren, N. G., et Witebsky, F. G. (2011). *Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes* (2nd éd.). Clinical and Laboratory Standards Institute. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/>

Z

- ❖ Zangger, E., Zuberbuhler, D., Gehri, M., et Zellweger, J. P. (2000). Impact épidémiologique et social d'un cas de tuberculose d'une adolescente de la région de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr*, 130, 143.
- ❖ Zida, S., Tarnagda, Z., Kaboré, A., Zingué, D., Hien, H., Sanou, A., Michel Gomgnimbou, K., Nouctara, M., Ouédraogo, M., Ouédraogo, O., Godreuil, S., et Méda, N. (2014). Etat des lieux des mycobactérioses atypiques au Burkina Faso : Résultats d'une enquête régionale. *The Pan African Medical Journal*, 17, 188. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.188.3639>

- ❖ Zimmerman, M. R. (1979). Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 55(6), 604-608.

