



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Microbiologie **قسم :** الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Ecologie Microbienne

Intitulé

La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à l'unité de BK laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.Constantine). Étude rétrospective de trois ans

Présenté et soutenu par : BEHNAS Haoua
SALEM Amani

Le : 27/06/2018

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHABBI Rabeh (M.A.A - UFM Constantine)
Rapporteur : OULMI Lamia (M.C.B - UFM Constantine)
Co-encadreur : MEZIANI Ahmed Amine (M.A en microbiologie - HMRU Constantine)
Examineur : DIABI-REGHIOUA Sihem (M.A.A - UFM Constantine)

Année universitaire
2017 - 2018

REMERCIEMENTS

Nos sincères remerciements vont à Monsieur CHABBI Rabeh, (Maître assistant A à l'Université des frères Mentouri Constantine I) de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Qu'il trouve ici toute notre reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur Madame OULMI Lamia (Maître des conférences classe B à l'Université des frères Mentouri Constantine I) pour avoir dirigé ce travail, pour son aide, ses précieux conseils, sa compréhension et son soutien moral lors de la réalisation de ce travail.

Nos remerciements à Monsieur MEZIANI Ahmed Amine (Maître assistant en microbiologie à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine) qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté, malgré ses multiples occupations, de Co-encadrer ce travail.

Nous remercions également Madame DIABI-REGHIOUA Sihem (Maître assistant A à l'Université des frères Mentouri Constantine I) qui nous a fait l'honneur d'examiner notre modeste travail.

Nos remerciements s'adressent également, à Mr. KHEMISSI Salim chef de l'unité de microbiologie dans (H.M.R.U.C) et à Mr. GUIT Walid Médecin microbiologiste au niveau de (H.M.R.U.C) pour l'encadrement technique au laboratoire et leurs précieuses aides.

Dédicaces

À tous les patients qui souffrent silencieusement, à tous
ceux qui n'ont pas la capacité de soigner sa maladie, à
toutes les âmes qui sont perfides à cause d'une maladie
incurable.

À nos chers Parents

À nos chères Familles

À nos chers Amis

À nos chers Amoureux présents ou absents

Amani et Haoua

Nom et Prénom : BEHNAS Haoua, SALEM Amani

Titre : La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire au laboratoire de microbiologie de l'unité BK (H.M.R.U.Constantine). Étude rétrospective de trois ans.

Résumé

La tuberculose est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Malgré les efforts fournis en termes de politique de santé en Algérie, elle reste une affection répandue. Ces dernières années, on note une fréquence accrue de tuberculose pulmonaire et même extra pulmonaire. Le délai de prise en charge conditionne l'évolution et le pronostic de cette affection. Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire central de microbiologie (l'unité de BK) de l'Hôpital Militaire Universitaire Régional de Constantine. Nous avons réalisé une étude prospective de trois mois, basée sur un total de 428 échantillons, dont 14.49 % cas ont présenté une infection tuberculeuse. La catégorie la plus touchée a été les jeunes adultes dont 77.53 % ont été des hommes. 62.90 % des cas positifs sont des atteintes pulmonaires et 37.10 % ont été à localisation extra-pulmonaires avec une prédominance de la tuberculose urogénitale (69.57 %). Une étude rétrospective descriptive sur dossiers colligés sur une période de trois ans (2015 à 2017) a concerné 485 cas de tuberculose toute forme. Elle a révélé les mêmes estimations. Le rapport sex-ratio a été de 3.36 et la forme pulmonaire a représenté 83.91 %.

Mots clés : Tuberculose pulmonaire, tuberculose extra-pulmonaire, épidémiologie, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnostic bactériologique.

Name and Surname: BEHNAS Haoua, Salem Amani

Title: Pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis at BK unit microbiology laboratory (H.M.R.U.Constantine). Three-year retrospective study.

Abstract:

Tuberculosis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Despite the efforts made in terms of policy health in Algeria, it remains a widespread affection. In recent years, there has been an increased incidence of pulmonary tuberculosis and even extra-pulmonary tuberculosis. The delay of management conditions the evolution and the prognosis of this affection. Our study was carried out in the central microbiology laboratory (the BK unit) of the Constantine University Military Hospital. We conducted a three-month prospective study, based on a total of 428 samples, of which 14.49% had tuberculous infection. The most affected category was young adults, 77.53% of whom were men. 62.90% of positive cases are pulmonary and 37.10% were extra-pulmonary localization with predominance of urogenital tuberculosis (69.57%). A descriptive retrospective study of cases collected over a three-year period (2015 to 2017) involved 485 cases of all forms of tuberculosis. She revealed the same estimates. The sex-ratio was 3.36 and the lung form accounted for 83.91%.

Key words: Pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis, epidemiology, *Mycobacterium tuberculosis*, bacteriological diagnosis.

الإسم واللقب: بهناس حواء ، سالم أمانى.

العنوان الخاص بالمذكرة: السل الرئوي وغير الرئوي في وحدة BK بالمخبر المركزي للأحياء الدقيقة للمستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة. دراسة وبائية استيعادية لثلاثة سنوات.

التلخيص:

يعتبر السل من الأمراض الأولى عالميا المسببة للموت. رغم كل الجهود المبذولة من طرف الهيئة الصحية الجزائرية، يبقى السل من الأمراض المعدية المتكررة في بلادنا. في السنوات الأخيرة لوحظ أن هنالك زيادة في نسبة السل بنوعيه، الرئوي وغير الرئوي وهذا راجع إلى غياب التشخيص المبكر بالإضافة إلى غياب التحسيس بهذه العدوى.

تم إجراء دراستنا على مستوى المخبر المركزي للأحياء الدقيقة (وحدة BK) على مستوى المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة، حيث تم إجراء دراسة استباقية لفترة ثلاثة أشهر شملت حوالي 428 عينة، حيث تبين أن نسبة الأشخاص المصابين بالسل قد بلغت 14.49%. إن الفئة الأكثر إصابة هي الشباب البالغين المقدر نسبتهم بحوالي 77.53% حيث كان معظمهم ذكورا، قدرت نسبة الإصابات المؤكدة بالسل الرئوي بحوالي 62.90% وعادت النسبة المتبقية إلى السل الغير رئوي بنسبة 37.10% والإصابة بالسل على مستوى الجهازين التناسلي والبولي هي الأعلى بنسبة 69.57%.

كشفت الدراسة الاستيعادية لمدة ثلاث سنوات (2015-2017)، كشفت عن وجود مرض السل بكل أشكاله في 485 عينة من أصل 3260، أظهرت بالتقريب نفس التقديرات المتحصل عليها في الدراسة الاستباقية. قدرت نسبة الذكور على الإناث بـ 3.36 ولوحظ أن السل الرئوي هو الأكثر شيوعا بنسبة 83.91%.

الكلمات المفتاحية: السل الرئوي، السل الغير رئوي، دراسة وبائية، *Mycobacterium tuberculosis*، التشخيص البكتيري.

Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AG** : Arabinogalactane
- BAAR** : Bacille Acido-Alcool Résistant
- BCG** : vaccin Bilié de Calmette et Guérin
- BK** : Bacille de Koch
- CC** : Culture Contaminé
- CND** : Culture non demandé
- DOTS** : Directly Observed Treatment Short
- H.M.U.R.C** : Hôpital militaire Universitaire de Constantine
- HRZE** : Isoniade (H), Rifampicine (R), Pyrazianamide (Z), Ethanol (E)
- IUATLD** : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
- JC** : Jésus-Christ
- LA** : Liquide d'Ascite
- LAB** : Liquide Broncho-Alvéolaire
- LC** : Liquide Cervicale
- LCR** : Liquide Céphalo Rachidien
- LJ** : Lowenstein Jensen
- LP** : Liquide Pleural
- LS** : Liquide Synoviale
- MAC** : *Mycobacterium avium* Complexes
- MDO** : Maladie à Déclaration Obligatoire
- MAGP** : Mycolyl-Arabinogalactane-Peptidoglycane
- MNT** : Mycobactéries Non Tuberculeux
- MTB** : *Mycobacterium tuberculosis* *M. tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis*
- MTC** : *Mycobacterium tuberculosis* Complex
- MR** : Multi- Resistance
- NAG** : N-acétyl-glucosamine
- NAM** : acide N-acétyl-muramique
- NT** : Non trouvable
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PCR** : Polymérase Chain Réaction
- PG** : Peptidoglycane

PNTB : Programme National de lutte antituberculeuse

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

TA : Traitement Ambulatoire

TB : Tuberculose

TBEP : Tuberculose Extra-Pulmonaire

TBP : Tuberculose Pulmonaire

TTF : Tuberculose de toute forme

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organization

XR : Ultra Résistance

ZN : Ziehl Neelsen

La liste des tableaux

Tableau 01 : La hiérarchie taxonomique du <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7
Tableau 02 : Le code de lecture des frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen.....	26
Tableau 03 : La répartition des échantillons reçus par mois selon le type de tuberculose. Résultats du premier quadrimestre de l'année 2018	30
Tableau 04 : La répartition des échantillons confirmés positifs reçu selon leur nature pendant le premier quadrimestre de l'année 2018.....	31
Tableau 05 : Répartition des cas de TBP selon la charge des frottis durant le premier quadrimestre de l'année 2018.....	32
Tableau 06 : Répartition des cas de TBEP selon la charge des frottis durant le premier Quadrimestre de l'année 2018.....	32
Tableau 07 : Répartition des patients avec TBP en fonction des résultats des cultures et examens directs durant le premier quadrimestre de l'année 2018.....	36
Tableau 08 : Répartition des patients avec TBEP en fonction des résultats des cultures et examens directs durant le premier quadrimestre de l'année 2018.....	36
Tableau 09 : Fréquence des mycobactérioses durant les trois années 2015, 2016 et 2017.....	38
Tableau 10 : Les résultats de la bacilloscopie et de la culture des produits pathologiques pulmonaires durant les trois ans.....	43
Tableau 11 : Les résultats du diagnostic microbiologique de la TBEP.....	49

La liste des figures

Figure 01 : Les plus fréquentes localisations anatomiques de la tuberculose	3
Figure 02 : Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants.....	5
Figure 03 : Évolution du taux de la tuberculose.....	6
Figure 04 : Composition membranaire de l'enveloppe mycobactérienne.....	8
Figure 05 : La transmission de la tuberculose pulmonaire par voie aérienne.....	11
Figure 06 : Le schéma explicatif du devenir de <i>M.tuberculosis</i> dans l'hôte.....	13
Figure 07 : L'histoire d'une tuberculose post-primaire non traité.....	17
Figure 08 : Photographie qui représente les différents aspects du crachat acceptés ou refusés pour l'analyse microbiologique.....	21
Figure 09 : Schémas qui représentent le récipient idéal pour collecter les échantillons.....	23
Figure 10 : Photographies des étapes de la coloration à la fuchsine phéniquée prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C)	25
Figure 11 : Photographies des étapes de la décoloration à l'acide – alcool, prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C)	25
Figure 12 : Photographies des étapes de la contre-coloration au Bleu de Méthylène, prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C).....	26
Figure 13 : Schéma qui explique la technique de lecture en créneau d'un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen.....	26
Figure 14 : Photographies des résultats de l'examen microscopiques de différent frottis (grossissement $\times 100$)	29
Figure 15 : L'incidence de TBP et TBEP pendant le premier quadrimestre de l'année 2018.....	30
Figure 16 : La répartition des cas positifs selon les services. Premier quadrimestre de l'année 2018.....	33
Figure 17 : Les différents aspects des milieux Löwenstein Jensen après contaminations.....	34
Figure 18 : Une culture de mycobactéries atypique sur milieu Löwenstein-Jensen après 10 jours d'incubation.....	34
Figure 19 : Cultures sur le milieu Löwenstein Jensen après 42 jours d'incubation.....	35

Figure 20 : Résultats des contrôles des cultures par la technique de ZN à partir des cultures sur le milieu LJ.....	35
Figure 21 : Comparaison entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire.....	37
Figure 22 : Taux de l'incidence de la tuberculose pulmonaire, étude sur trois années.....	39
Figure 23 : Répartition du nombre des cas de la tuberculose pulmonaire déclarés par mois.	40
Figure 24 : Répartition des cas TBP selon le type d'échantillon.....	41
Figure 25 : La répartition des cas positifs diagnostiqués de TBP selon le service (2015-2017).....	42
Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la Richesse du frottis en nombre de BAAR, (2015-2017).....	42
Figure 27 : Distribution des cas de TBP selon le sexe (2015-2017)	44
Figure 28 : La répartition des cas masculins de TBP selon les groupes d'âge (2015 - 2017).....	45
Figure 29 : La répartition des cas féminins de TBP selon les groupes d'âge. (2015-2017).....	46
Figure 30 : L'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire (2015-2017).....	47
Figure 31 : La répartition des échantillons extra-pulmonaires, (2015-2017).....	48
Figure 32 : La répartition des échantillons extra-pulmonaire selon le service, (2015-2017).....	50
Figure 33 : La répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon les sexes. (2015-2017)	51
Figure 34 : La répartition des cas masculins de TBEP selon les groupes d'âge, (2015-2017)	52
Figure 35 : Comparaison des nombres d'échantillons pulmonaire positifs selon leur nature (les premiers quadrimestres des années 2015-2018).....	53
Figure 36 : Comparaison entre le nombre des échantillons de TBEP recueillis selon leur nature pendant le premier quadrimestre, (2015-2018).....	54
Figure 37 : La répartition des échantillons pulmonaire et extra-pulmonaire selon les services, pendant premier quadrimestre de l'année 2018.....	55

Figure 38 : La répartition des patients à TBP et TBEP selon les tranches d'âge, pendant le premier quadrimestre de l'année 2018.....56

Tables de matières

Remerciement	
Dédicaces	
Liste des abréviations.....	i
Liste de tableaux.....	ii
Liste des figures.....	iii
Résumés	
INTRODUCTION.....	1

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1°/ Historique de la tuberculose.....	2
2°/ Définition de la tuberculose	3
3°/ Épidémiologie de la tuberculose	4
3-1 La tuberculose dans le monde	4
3-2 La tuberculose en Afrique	5
3-3 La tuberculose en Algérie.....	5
4°/ Classification des mycobactéries	6
5°/ Caractéristiques de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7
5-1 Structure de l'enveloppe.....	8
5-2 Caractères morphologiques	9
5-3 Caractères cultureux	9
5-4 Caractères biochimiques.....	9
5-5 Caractères génomiques	9
6°/ Transmission de la maladie.....	10
6-1 La voie directe	10
6-2 La voie indirecte	11
7°/ Les facteurs de risque.....	11
8°/ La physiopathologie des mycobactéries.....	12
9°/ Définition des types de la tuberculose	14
9-1 La forme pulmonaire	14
9-2 La forme extra-pulmonaire.....	14
9-2-1 La tuberculose miliaire.....	14
9-2-3 La tuberculose ganglionnaire	14

9-2-2 La pleurite tuberculeuse	15
9-2-3 La tuberculose Abdominale	15
9-2-4 La méningite tuberculeuse	15
9-2-5 La tuberculose ostéo-articulaire	15
9-2-6 La tuberculose urogénitale	15
9-2-7 La péricardite tuberculeuse	16
10°/ Les stades de la maladie	16
10-1 La primo-infection (tuberculose poste–primaire).....	16
10-2 La tuberculose secondaire	17
11°/ Diagnostic de la tuberculose	18
11-1 La tuberculose active	18
11-1-1 Techniques de coloration	18
11-1-2 Culture mycobactérienne	18
11-1-3 Méthodes moléculaires.....	19
11-2 La résistance du MTC au traitement	19

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1°/ Lieu et période de l'étude.....	20
2°/ Règles de sécurité biologique au laboratoire de BK	20
3°/ Le matériel biologique	20
3-1 Les échantillons destinés au diagnostic d'une tuberculose pulmonaire	20
3-1-1 Les échantillons prélevés de site non-stérile	20
3-1-2 Les échantillons prélevés de site stérile	21
3-2 Les échantillons destinés au diagnostic d'une tuberculose extra-pulmonaire.....	21
3-2-1 Les échantillons prélevés de site non stérile	21
3-2-2 Les échantillons prélevés de site stérile	22
4°/ La réception des échantillons	22
5°/ La décontamination des échantillons	23
6°/ La recherche des BAAR.....	23
6-1 La préparation des frottis	23
6-2 La coloration de Ziehl-Neelsen à chaud (ZN)	24
6-2-1 La coloration à la fuchsine phéniquée	24
6-2-2 La décoloration à l'acide – alcool	25
6-2-3 La contre-coloration au Bleu de Méthylène	25
6-3 L'examen microscopique	26

7°/ La culture sur milieux solide.....	27
--	----

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1°/ L'étude prospective.....	29
1-1 Résultats de l'examen direct.....	29
1-1-1 La répartition des cas positifs selon le type d'échantillon	31
1-1-2 La répartition des cas positifs selon la structure d'envoi	32
1-2 Résultats des cultures	33
1-3 Résultats du diagnostic microbiologique.....	36
2°/ L'étude rétrospective.....	37
2-1 Les mycobactéries à croissance rapide (les mycobactéries atypiques)	38
2-2 La tuberculose pulmonaire	39
2-2-1 Distribution des cas de TBP selon le type d'échantillon.....	41
2-2-2 Distribution des cas de TBP selon le service	41
2-2-3 Distribution des patients en fonction de la richesse du frottis en nombre de BAAR	42
2-2-4 Répartition des patients de TBP en fonction des résultats des examens directs et cultures	43
2-2-5 Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon le sexe	44
2-2-6 Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon l'âge	45
2-3 Résultats de la tuberculose extra-pulmonaire.....	46
2-3-1 Comparaison entre la progression de la tuberculose extra pulmonaire durant le trio annuel (2015/2016/2017)	46
2-3-2 Distribution des cas de TBEP selon le type d'échantillon	47
2-3-3 Répartition des patients de TBEP en fonction des résultats des examens directs et cultureux.....	49
2-3-4 Distribution des cas de TBEP selon le service.....	50
2-3-5 Distribution des cas de tuberculose extra-pulmonaire selon le sexe.....	50
2-3-6 La répartition des cas TBEP selon l'âge	51
3°/ Comparaison des premiers quadrimestres des années 2018, 2017, 2016 et 2015.....	53
3-1 La répartition des tuberculeux selon le type des échantillons	53
3-2 La répartition des échantillons positifs pulmonaire et extra-pulmonaire selon le sexe	54
3-3 La répartition des échantillons pulmonaire et extra-pulmonaire selon l'âge	55

COCLUSION.....	57
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59
ANNEXES	

La tuberculose (TB) a fait des victimes dans une grande partie de l'histoire humaine connue. La paléo-microbiologie a détecté l'agent de la tuberculose dans des squelettes animal et humains anciens de plusieurs milliers d'années (Hershkovitz *et al.*, 2008).

Le docteur allemand Robert Koch a été le premier microbiologiste qui a signalé l'isolement réussi de l'agent causal de cette maladie, nommé un an plus tard *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Cette découverte immense n'a pas été faite à partir de rien, mais a impliqué la combinaison de plusieurs connaissances scientifiques antérieures. La procédure de coloration utilisée par R. Koch pour observer constamment le nouvel organisme dans les lésions tuberculeuses, et l'utilisation d'un milieu à base de sérum solidifié au lieu de bouillons pour la culture, lui ont permis non seulement d'isoler le germe responsable à partir d'échantillons d'animaux et de patients, mais aussi de reproduire la maladie chez des cobayes expérimentalement. C'est grâce à lui que l'une des maladies les plus meurtrières du monde a pu être diagnostiquée, traitée et guérie.

Aujourd'hui, la TB avec toutes ces formes confondues est devenue la neuvième cause de la mort dans le monde. Selon les dernières estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS, 2017), elle a été responsable de près de 1,7 million de décès chaque année. En Algérie la TB reste une maladie endémique malgré un programme national de lutte antituberculeuse (PNTB) long et bien administré. Notre pays a été également classé par l'OMS dans le groupe des pays ayant une prévalence modérée de la tuberculose, avec une incidence annuelle de 20 à 99 cas pour 100 000 personnes (Ifticene *et al.*, 2015).

La situation qu'elle prend la tuberculose au niveau national et international, nous a motivées à l'étudier et la comprendre. Du fait notre mémoire de fin d'étude englobe deux parties :

Une théorique, qui donne brièvement l'historique de la maladie, une définition et une classification des agents étiologiques, les formes pulmonaires et extra-pulmonaire de la tuberculose etc... et surtout les techniques de diagnostic microbiologique.

Une pratique, qui a pour objectif

- Diagnostiquer la tuberculose dans les produits pathologiques en faisant appel aux méthodes conventionnelles du diagnostic bactériologique.

- Réaliser deux études, l'une prospective l'autre rétrospective afin d'analyser le profil épidémiologique de la tuberculose, ainsi que ses différentes formes cliniques.

1°/ Historique de la tuberculose

La tuberculose (ou TB) est aussi vieille que l'homme lui-même, elle était présente tout au long de l'histoire enregistrée.

Selon une hypothèse, le genre *Mycobacterium* est apparu il y a plus de 150 millions d'années (Hayman, 1984).

Les techniques moléculaires modernes et le séquençage du génome de plusieurs souches de *M. tuberculosis* (MTB) ont pu donner une estimation plus précise du temps d'origine des mycobactéries. Gutierrez et ses collègues ont obtenu qu'un progéniteur précoce de *M. tuberculosis* était présent en Afrique de l'Est il y a 3 millions d'années (Gutierrez *et al.*, 2005). Des fragments du génome de *M. tuberculosis* ont été détectés chez les momies égyptiennes datant entre 3000 et 2400 avant JC (Zink *et al.*, 2006).

Dans la Grèce antique, la tuberculose était bien connue et s'appelait Phtisis. Hippocrate a décrit cette " Phtisis " comme une maladie mortelle, en particulier chez les jeunes adultes, en définissant avec précision ses symptômes et les lésions qui ont caractérisé les poumons tuberculeux (Barberis *et al.*, 2017).

Les médecins byzantins Aetius d'Amida, Alexandre de Tralles et Paul d'Égine ont décrit les formes pulmonaires et glandulaires de la TB, tandis que dans l'Empire arabe, Avicenne a supposé la nature contagieuse de la maladie (Besciu, 2009)

Au cours de la révolution industrielle, l'épidémie de la tuberculose a atteint son pic en raison des mauvaises conditions (Frith, 2014), et les scientifiques ont commencé à se concentrer davantage sur la pathogenèse de la tuberculose.

En 1865, le docteur français Jean Antoine Villemin a montré que la tuberculose pouvait être transmise d'un animal tuberculeux à un animal en bonne santé dans une expérience d'inoculation (Daniel, 2000).

L'histoire de la tuberculose a été radicalement modifiée, lorsqu'Hermann Heinrich Robert Koch a découvert que le MTB est l'agent infectieux réel de la maladie. Il a également développé la première méthode de coloration pour détecter le MTB, en exploitant la propriété acido-résistante des bacilles. Son annonce de cette découverte séminale le 24 mars 1882 est toujours célébrée comme Journée mondiale de la tuberculose (Khan et Starke, 1995).

Dans les décennies qui ont suivi cette découverte, les tests cutanés à la tuberculine Pirquet et Mantoux, le vaccin Albert Calmette et Camille Guérin (BCG), la streptomycine

Selman Waksman et d'autres médicaments antituberculeux ont été développés (Daniel, 2000).

2°/ Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie bactérienne, contagieuse principalement par voie aérienne, elle peut être même mortelle. Elle se transmet d'homme à homme ou de l'animal à l'homme (Ait-Khaled et Enarson, 1999).

Cette infection est provoquée dans la plupart des cas par un micro-organisme (bacille) nommé *Mycobacterium tuberculosis* (Ait-Khaled *et al.*, 2010). La tuberculose est connu comme maladie pulmonaire, mais en réalité le bacille de Koch a montré une capacité d'infecté d'autre tissu dans l'organisme formant une tuberculose extra- pulmonaire qui se manifeste au niveau de la peau, des ganglions, de l'appareil uro-génital, des intestins, des reins, etc. (Mjid *et al.*, 2014). La tuberculose extra-pulmonaire est une forme rare, elle peut être apparié lors d'une tuberculose milliaire ou à partir d'une infection directe de l'organe (tuberculose ganglionnaire) (Ait-Khaled et Enarson, 1999) (figure 01).

La transmission de la maladie se fait généralement de l'homme à l'homme par les gouttelettes de salive des malades dispersé dans l'atmosphère, ou par le lait de vache malade, contaminé, dans le cas de transmission de l'animal à l'homme. (Ait-Khaled et Enarson, 1999).

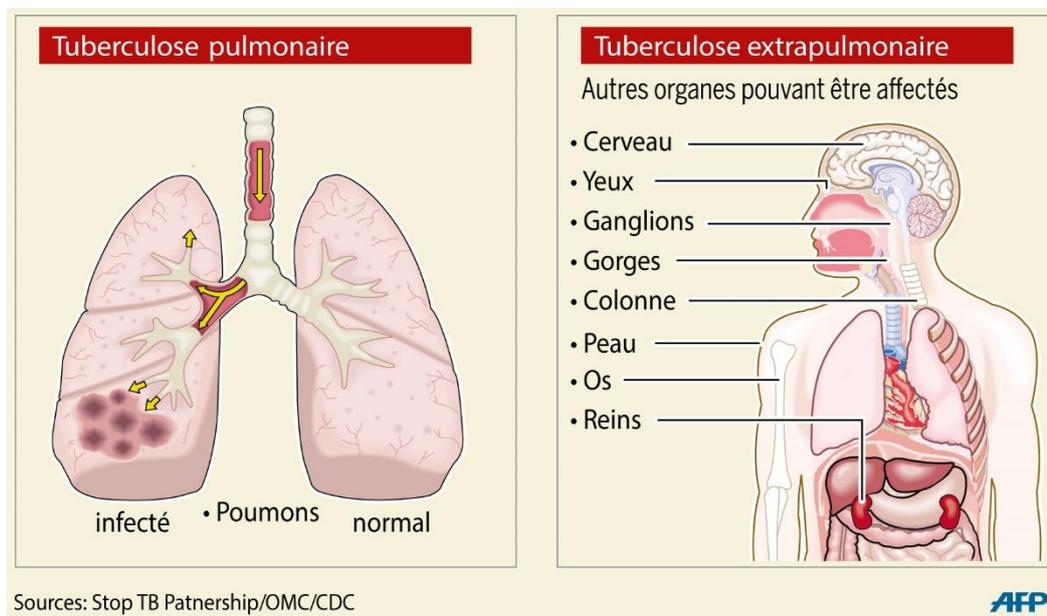


Figure 01 : Les plus fréquentes localisations anatomiques de la tuberculose. (Santecool, 2017).

3°/ Épidémiologie de la tuberculose

3-1 La tuberculose dans le monde

La tuberculose représente jusqu'aujourd'hui un problème de la santé publique pratiquement chez la majorité des pays en développement, en Afrique et en Asie par la haute contagiosité et dernièrement par sa résistance remarquable au médicament, outre les souches opportunistes des mycobactéries nommées mycobactéries atypiques qui touchent généralement les sujets immunodéprimés du VIH (Boulahbal et Chaulet, 2004).

Le taux de mortalité par tuberculose (TB) a diminué de 37 % dans le monde depuis l'année 2000, mais la maladie reste l'une des dix principales causes de décès, selon le dernier rapport mondial de la tuberculose 2017 publié par l'OMS. Un engagement politique accru est nécessaire pour faire face au fardeau de la maladie et atteindre l'objectif de mettre fin à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030.

La tuberculose était la principale cause de décès par un seul agent infectieux en 2016, au-dessus du VIH / SIDA. Dans le monde, 10,4 millions de nouvelles infections tuberculeuses ont été estimées en 2016 (dont 10 % sont survenus chez des personnes vivants avec le VIH) et environ 1,7 million de personnes sont décédées de la maladie. Plus de 600 000 nouveaux cas de TB résistants au traitement de première ligne ont été signalés, dont 490 000 infections tuberculeuses multi-résistantes.

Dans le monde entier, le taux de mortalité par tuberculose diminue d'environ 3 % par an et l'incidence de la tuberculose diminue d'environ 2 % par an. Cependant, la mortalité et l'incidence de la tuberculose doivent encore diminuer pour atteindre les objectifs fixés par la stratégie OMS de lutte contre la tuberculose et les objectifs de développement durable des Nations Unies.

Selon le rapport de l'OMS, la plupart des décès de la tuberculose pourrait être évitée en comblant les grandes lacunes dans le diagnostic et le traitement précoces. (WHO, 2017).

Cette maladie endémique a pratiqué un danger à cause de sa haute contagiosité et ces multiples formes. Pour éviter sa propagation d'un pays à un autre, la tuberculose a été notifiée comme une maladie à déclaration obligatoire (MDO) selon le règlement sanitaire international adoptée en 1969, modifié en 1973 et 1983 successivement. Cette notification a été applicable en Algérie à partir du 17 Novembre 1990 par le ministère de la santé. La liste des MDO est une étape essentielle pour la lutte et l'éradication de l'ensemble des maladies infectieuses transmissibles.

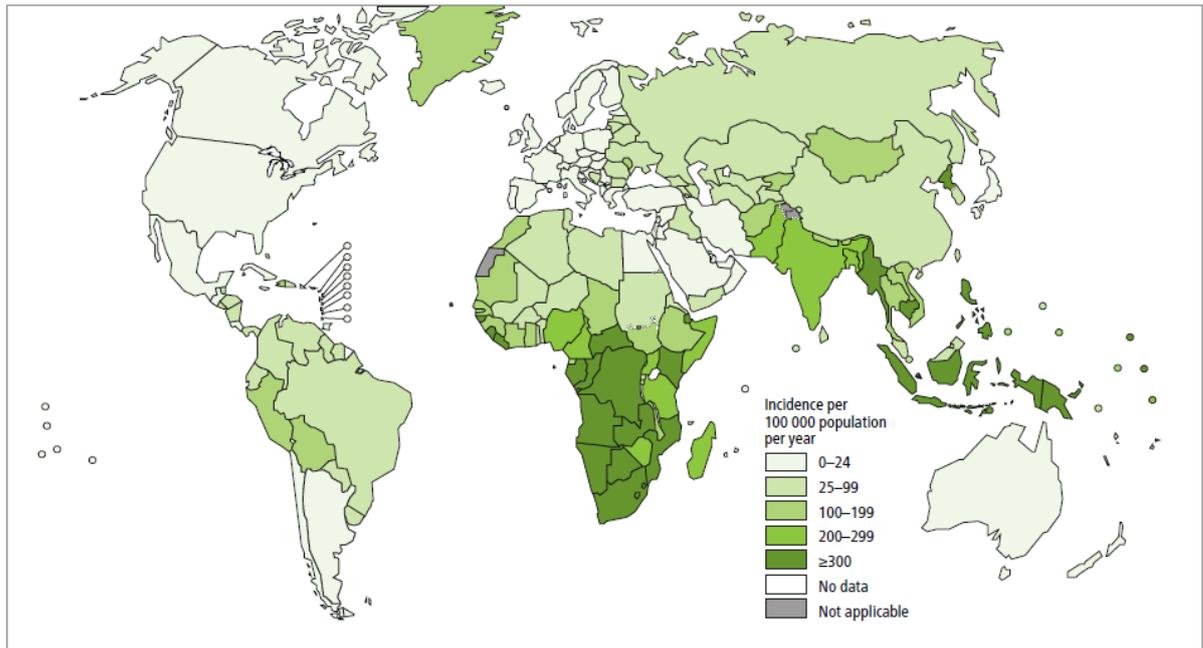


Figure 02 : Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose par 100 000 habitants. (WHO, 2017).

3-2 La tuberculose en Afrique

En 2016, deux millions et demi de personnes ont contracté la tuberculose dans la région africaine, ce qui représente un quart des nouveaux cas de tuberculose dans le monde. Plus de 25 % (417 000 personnes) des décès dus à la tuberculose s'ont produit dans la région africaine, parmi eux 40 % étaient dus à une co-infection avec le VIH. L'OMS a également estimé qu'il y a eu 451 551 nouveaux cas de résistance à la rifampicine et au traitement de la première ligne (WHO | Regional Office for Africa, 2017).

3-3 La tuberculose en Algérie

Avant l'année 1962, l'incidence de la tuberculose était proche de 300 cas pour 100 000 habitants. Juste après l'indépendance il y a eu une réduction considérable du risque annuel de l'infection jusqu'au début des années 90, puis l'incidence de la tuberculose avait augmenté à cause de différents problèmes socio-économiques (Alihalassa, 2018).

À partir du 21^{ème} siècle, et grâce à l'adoption d'un programme national de lutte contre la tuberculose, l'Algérie a remarqué une diminution de la forme contagieuse (TBP) qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016,

malheureusement avec une nette évolution de la forme extra-pulmonaire (Alihalassa, 2018).

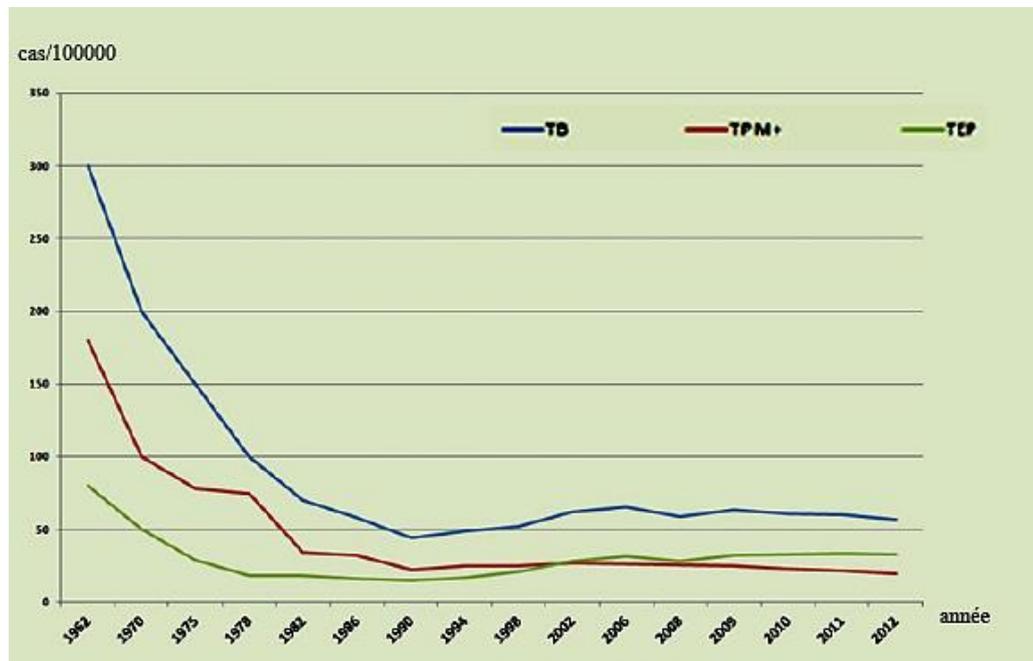


Figure 03 : Évolution du taux de la tuberculose. (Alihalassa, 2018).

4°/ Classification des mycobactéries

Les agents étiologiques de la tuberculose sont des mycobactéries, relatif au genre *Mycobacterium*. Les bacilles de la tuberculose sont des actinobactéries qui s'inscrivent sous l'ordre des Actinomyceales et la famille des Mycobacteriaceae.

Ce genre comprend 150 espèces, deux sont définie pathogènes pour l'homme depuis longtemps *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae*. Les autres espèces sont des espèces opportunistes qui occupent des niches environnementales (Freidlin, 2013).

Le complexe tuberculeux (MTC), est le responsable des multiples formes de tuberculose chez l'homme ou l'animal, il comprend : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii*. Les MTC sont des bactéries caractérisés par un temps de génération long qui peut durer plusieurs semaines (Andréjak *et al.*, 2011).

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ou les mycobactéries atypiques sont présentes à l'état commensal mais peuvent être opportunistes sur un terrain fragilisé et

devenir pathogène, provoquant une mycobactériose. Ils sont définis comme des commensaux de l'environnement qui peuvent être isolés de l'eau ou de sol (Andréjak *et al.*, 2011). Les infections localisées à MNT sont principalement respiratoires. La clinique présente des symptômes proches de ceux d'une tuberculose active.

Parmi ces MNT nous avons : *Mycobacterium triplex*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium celatum*, *Mycobacterium conspicuum*, et le complexe de *Mycobacterium avium* (MAC) identifié par les anglo-saxons (Runyoun EH, 1959).

Ces derniers sont classés par Runyoun en 1959 selon la pigmentation des colonies et la vitesse de croissance qui les distinguent de mycobactéries tuberculeuse en quatre groupes.

Le groupe I des photo-chromogènes regroupe l'ensemble des mycobactéries qui ont des colonies pigmentés à la lumière.

Le groupe II des scoto-chromogènes sont des bactéries qui ont des colonies pigmentés à la fois à la lumière et à l'obscurité.

Le groupe III des bactéries non photo-chromogène avec des colonies non pigmentés.

Le groupe IV regroupe les MNT à croissances rapide (Griffith *et al.*, 2007).

5°/ Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis est l'espèce type du genre *Mycobacterium*. Ce dernier est le seul genre de la famille des Mycobacteriaceae (tableau 01).

Tableau 01 : La hiérarchie taxonomique du *Mycobacterium tuberculosis*. (Koch et Mizrahi, 2018).

Classification du <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Règne	<i>Bacteria</i>
Phylum	<i>Actinobacteria</i>
Classe	<i>Actinobacteria</i>
Ordre	<i>Actinomycetales</i>
Famille	<i>Mycobacteriaceae</i>
Genre	<i>Mycobacterium</i>
Espèce	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

5-1 Structure d'enveloppe

L'enveloppe cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* diffère substantiellement des parois cellulaires des bactéries Gram-négatives et Gram-positives (figure 04). Cette

structure de paroi cellulaire particulière explique sa faible perméabilité inhabituelle et sa résistance aux antibiotiques courants. Le composant structural constitue d'un réseau réticulé de PG (peptidoglycane) dans lequel certains des résidus d'acide muramique sont remplacés par un complexe de polysaccharides, AG (arabinogalactane). Ce dernier est attaché au PG par l'intermédiaire d'une seule unité de liaison, et à son tour est acylé à son extrémité distale à PG avec des acides mycoliques. Le complexe entier est abrégé en mAGP (mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane) et est essentiel à la viabilité de *M. tuberculosis* et d'autres mycobactéries (Dover *et al.*, 2004).

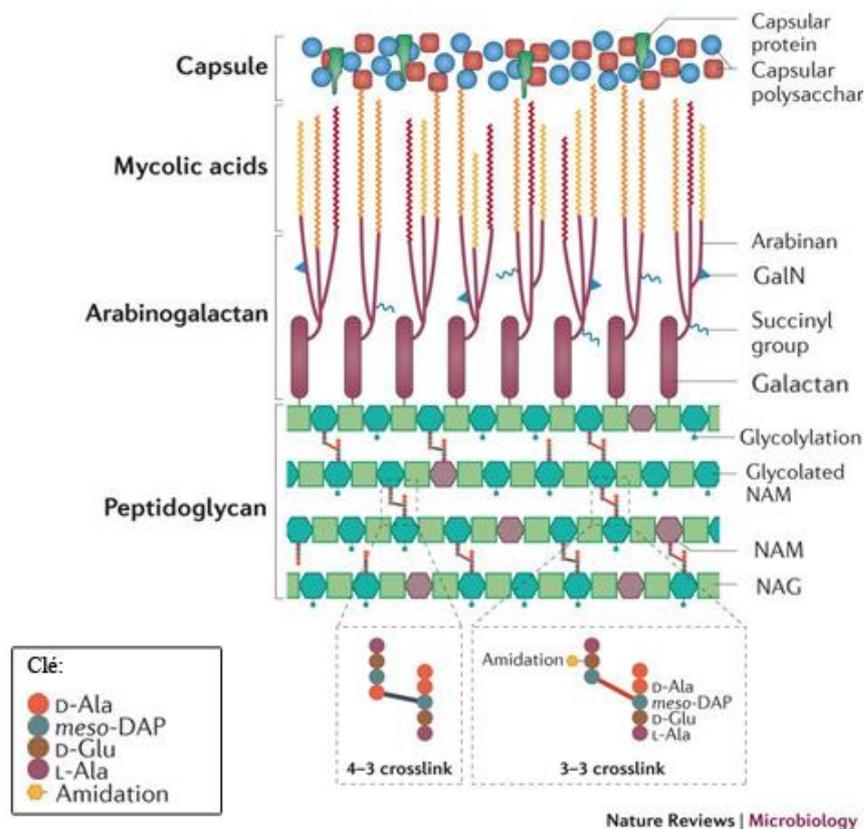


Figure 04 : Composition membranaire de l'enveloppe mycobactérienne. (Shaikh et Sawarkar, 2017).

5-2 Caractères morphologiques

M. tuberculosis est un bacille ($0,3-0,6 \times 1-4 \mu\text{m}$) immobile, asporulé, non capsulé (Denis, 2002), droit ou légèrement incurvé, se présente seul et occasionnellement filiformes. Il est fortement acido-alcool-résistant, sa coloration peut être uniforme ou irrégulière, montrant souvent des formes fragmentaires ou granuleuses (Goodfellow *et al.*, 2012).

5-3 Caractères cultureux

Sur la plupart des milieux solides, les colonies sont rugueuses, surélevées et épaisses, avec une surface nodulaire ou ridée et une mince marge irrégulière. Les colonies peuvent devenir un peu pigmenté (blanc cassé à chamois pâle, voire jaune). La croissance est souvent en forme serpentine, des masses cordiformes dans lesquelles les bacilles montrent une orientation parallèle.

Les colonies sur gélose à l'acide oléique et à l'albumine sont plates, rugueuses, cordées, sèches et généralement non pigmentées.

Dans les milieux liquides dépourvus d'agent dispersant, les souches forment une pellicule qui devient épaisse et ridée avec l'âge.

Le temps de génération *in vitro* sous conditions optimales est de 14-15 h. La température optimale pour la croissance est de 37 °C, une certaine croissance se produit à 30-34 ° C. Le pH optimal est de 6,4 à 7,0. La croissance est stimulée par une incubation dans l'air avec 5 à 10 % de CO₂ ajouté, et par l'inclusion de glycérol [0,5 % (p/v)] dans le milieu (Goodfellow *et al.*, 2012).

5-4 Caractères biochimiques

Les caractères biochimiques gardent toute leur importance dans l'identification des espèces des mycobactéries. *M.tuberculosis* est un germe aérobic strict, Il produit une nitrate réductase et un uréase, ainsi qu'un acide nicotinique qui peut être révélé par le niacine-test. Il synthétise également une catalase thermolabile qui est positive à 22 °C et détruite par la chaleur à 68 °C (Bendadda, 2003). Autres caractères du complexe *M. tuberculosis* sont présentés dans l'annexe.

5-5 Caractères génomiques

En 1998, Cole et ces collaborateurs ont séquencé la totalité du génome de la souche de référence *M. tuberculosis* H37Rv. Ce génome constitués d'un seul chromosome circulaire de 4.4 Mb de taille, il présente un pourcentage élevé en bases guanine-cytosine (G+C : 65.6 %), alors que certaines régions correspondent à un contenu en G+C supérieur à 80 %. Le génome de *M. tuberculosis* possède une capacité codante très importante qui dépasse 90 %, il est constitué de 4411529 paires de bases et de 3 924 gènes codant pour des protéines, tandis que 50 gènes codent pour des ARN stables (annexe 01) (Cole *et al.*, 1998).

6°/ Transmission de la maladie

La transmission de microbes de l'hôte à un autre est le paramètre clé de la persistance d'un parasite humain dans une communauté. Le mécanisme qui tente de maximiser les opportunités de transmission est l'état du porteur. Il s'agit de la personne qui fait passer un organisme dans l'environnement (Simon et Hardy, 2002).

Dans le cas de la tuberculose, la contagiosité est reliée étroitement avec l'évolution de la maladie chez l'hôte. La toux qu'est le symptôme critique, de la tuberculose pulmonaire, control la transmission de la maladie d'un patient à une autre personne ou à son environnement (Ait-Khaled et Enarson, 1999). En effet la circulation de cette affection a deux voies :

6-1 La voie directe

Les malades atteints de tuberculose pulmonaire sont le réservoir principal de bacille tuberculeux non tellurique grâce aux cavernes pulmonaires riche en bacille. Dès que le malade non diagnostiqué ou non traité parle, et surtout lorsqu'il tousse ou éternue, il disperse environ 3500 à un million de gouttelettes de salive appelées également gouttelettes de Flügge. Ces particules infectantes véhiculent de un à cinq bacille par gouttelettes. L'inhalation de ces particules par les personnes à proximité des patients tuberculeux augmente la fréquence d'avoir la maladie surtout s'il y aura une grande charge microbienne (figure 05). Ces dernier vont être positionné au niveau des alvéoles pulmonaire est se multiplier en engendrant une autre infection surtout chez les personnes immunodéprimés (Ait-Khaled et Enarson, 1999).

L'absence des personnes à proximité, ne limite pas l'épidémiologie de l'atteinte car les particules infectantes résistent et restent en suspension dans l'air plusieurs heures (Ait-Khaled et Enarson, 1999).

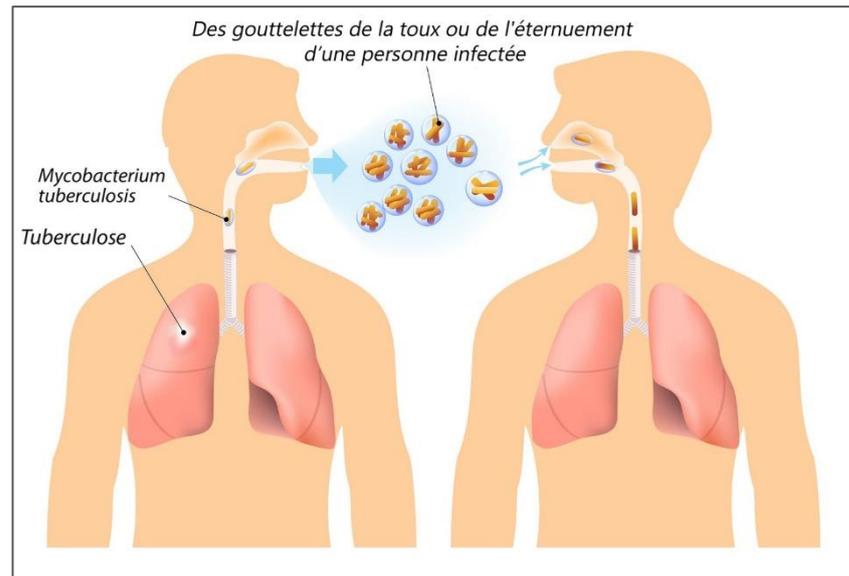


Figure 05: la transmission de la tuberculose pulmonaire par voie aérienne. (HealthXchange,2016).

6-2 La voie indirecte

Le risque de dessèchement des particules infectantes n'exclue jamais l'infection par le bacille qui résiste dans l'environnement plusieurs heures. Ces particules qui se déposent partout autour de l'homme peuvent être ingérées par l'intermédiaire de l'alimentation (viande ou lait contaminés), l'eau, les locaux et les véhicules. (Avril *et al.*, 1992).

7°/ Les facteurs de risque

Il y a deux grandes catégories de risques pour la tuberculose : environnementale et biologique.

Les facteurs de risque environnementaux déterminent l'intensité et la durée de l'exposition d'un individu à d'autres personnes atteintes de tuberculose infectieuse. Parmi les membres de ce groupe, on compte la résidence dans les prisons, les refuges pour sans-abri et les hôpitaux. Des taux de transmission élevés et des éclosions bien documentées ont été signalés dans toutes ces institutions (Farrar *et al.*, 2014).

Cependant, la proximité physique soutenue n'est pas la seule raison pour laquelle ces environnements présentent un risque particulier. Leurs populations possèdent souvent de nombreuses raisons biologiques pour une susceptibilité accrue à la tuberculose. La dépendance à l'alcool, l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont des facteurs de risque biologiques communs au sein des prisons et les refuges pour sans-abri. D'autres facteurs de risque

biologiques importants sont souvent partagés entre les personnes dans les maisons de retraite ou les hôpitaux, sont le diabète sucré, la corticothérapie, la gastrectomie, l'insuffisance rénale terminale, la silicose et la malnutrition. Plus récemment, il a été démontré que le tabagisme était un facteur de risque majeur de maladie et de décès dus à la tuberculose pulmonaire. L'âge influence également la susceptibilité à la tuberculose.

Les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans sont très sensibles, en particulier à la tuberculose disséminée et à la méningite tuberculeuse. Ceux qui ont entre 5 ans et le début de la puberté semblent relativement résistants. Dans les pays en développement, la grande majorité des cas se produisent entre 15 et 59 ans. Les enquêtes menées dans plusieurs pays montrent que les hommes sont plus diagnostiqués avec la TB que de femmes, mais on ne sait pas si cela est causé par des différences liées au sexe, des facteurs de style de vie tels que le tabagisme, ou la possibilité d'accéder à des soins de santé (Farrar *et al.*, 2014).

8°/ La physiopathologie des mycobactéries

En effet la pathogénicité des mycobactéries ou spécifiquement du *M. tuberculosis* ne réside pas dans la sécrétion de toxines ou de différentes enzymes de dégradation. Elle a été liée à sa capacité à résister au pouvoir bactéricides des macrophages qu'est étroitement dépendant de la rapidité de la mise en place d'une réponse immunitaire ex-cellulaire T dépendante.

Lors de la primo-infection les particules véhiculent les germes qui vont être inhalées et généralement parvenir au niveau des alvéoles pulmonaire. Comme un premier pas le corps humain entraîne une sévère réponse immunitaire pour contrôler la propagation des germes et éviter la maladie à l'aide d'une phagocytose par les macrophages alvéolaires. Les caractéristiques de la paroi cellulaire de *M.tuberculosis* vont empêcher sa dégradation et permet sa multiplication à l'intérieure de ces macrophages, en empêchant les lysosomes de déverser leur contenu bactéricide dans la vacuole de phagocytose (pas de fusion membranaire). La production d'une série des enzymes (l'uréase, la catalase, la superoxyde dismutase) par la bactérie bloque les réactions de peroxydation. Ces caractéristiques mycobactériennes ont été démontré chez *M.bovis* et *M.tuberculosis* qui ont la capacité d'échapper à la phagocytose et être libre dans le cytoplasme hors d'atteinte des substances bactéricides produites par la cellule (Berche *et al.*, 1991). Les lymphocytes T CD4+ vont sécréter les IFN γ pour lyser les macrophages infectés (Domingo-gonzalez *et al.*, 2017).

Après la primo-infection, associée à une lésion pulmonaire à une adénopathie satellite ; le corps de l'hôte va initier une réponse immunitaire innée immédiate et une réaction immunitaire adaptative dans une durée de 4 à 6 semaine. Chez la majorité de personnes immunocompétentes l'affection est arrêtée à ce stade (Denis *et al.*, 2011). Les bacilles peuvent rester vivants sous forme latente (bacilles dormants) pendant des années.

Dans le cas opposé (déficience immunitaire dont le système immunitaire adaptatif est trop longue) il y aura une dissémination des macrophages infectés dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique qui provoque des lésions secondaires pulmonaires (nodules, tuberculomes et cavernes) ou extra-pulmonaires (ganglionnaires, ostéo-articulaires, rénales, péricardiques, méningites etc.) dont il y aura une évolution de l'infection à une tuberculose proprement dites (Denis *et al.*, 2011).

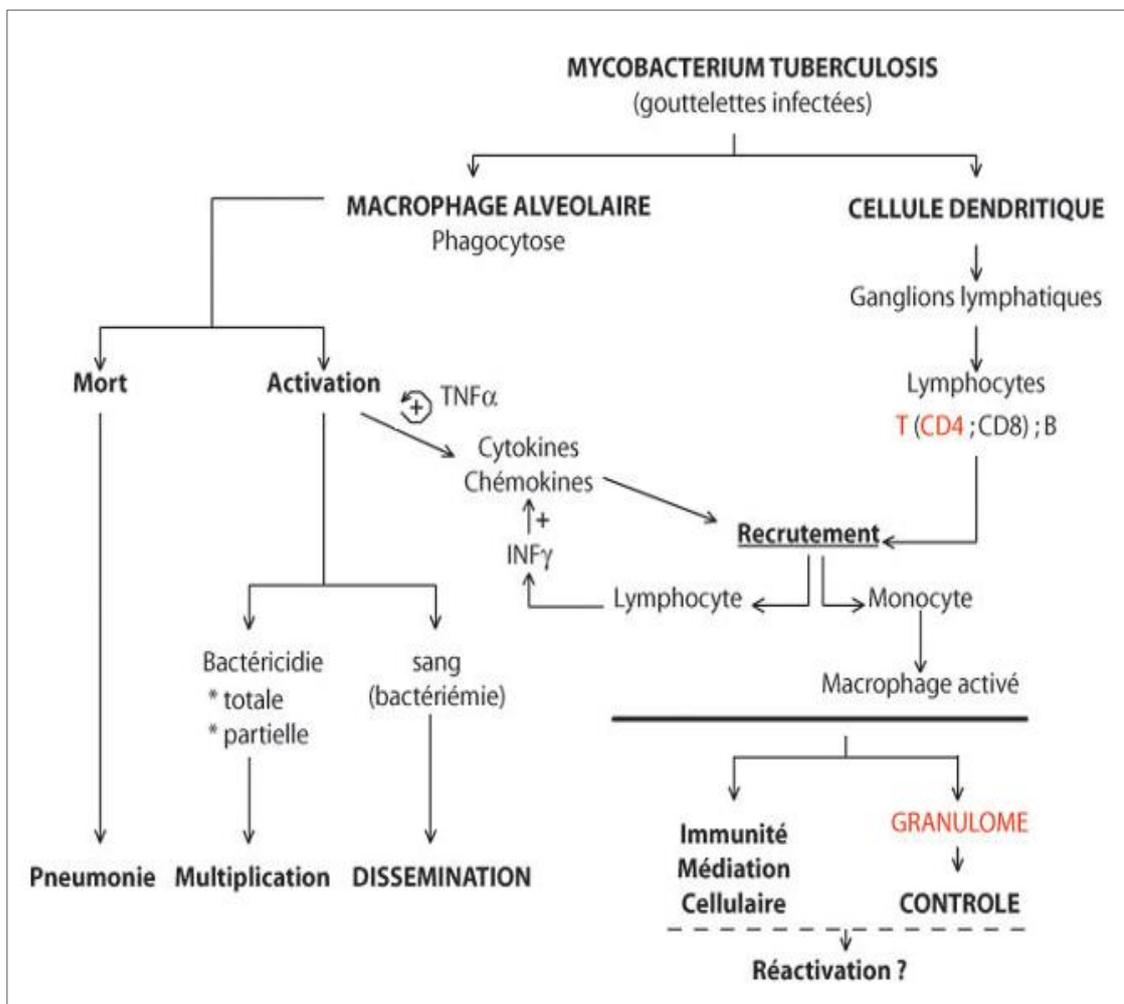


Figure 06: Le schéma explicatif du devenir de *M.tuberculosis* dans l'hôte. (RESPIR, 2005).

9°/ Définition des types de la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse représentée par deux formes :

9-1 La forme pulmonaire

C'est la forme la plus contagieuse, et la plus fréquente de la tuberculose vue le mode de transmission. Comme son nom l'indique, elle touche généralement les poumons et peut même se disséminer en gagnant d'autres organes du corps humain et engendre d'autres formes de la tuberculose. (Ait-khaled *et al.*, 2010).

9-2 La forme extra-pulmonaire

La dissémination hémotogène de *M. tuberculosis* engendre la deuxième forme de la tuberculose (tuberculose miliaire) comme elle peut être le résultat d'un contact direct de bacille avec l'organe (Ait khaled et Enarson, 1999). La TBEP est une infection non contagieuse et la plus difficile à diagnostiquer. Elle touche toutes les localisations de l'organisme situées en dehors du parenchyme pulmonaire (la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les os et les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux, l'abdomen (Ait-khaled *et al.*, 2010).

Les différents types de TBEP sont :

9-2-1 La tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire atteint plusieurs organes en plus de la localisation pulmonaire. Elle est associée à une dissémination hémotogène des bacilles provoquant une pleurésie, une ascite, une splénomégalie, une méningite, une localisation cérébrale. La preuve de la dissémination hémotogène est apportée par l'examen du fond d'œil, qui révèle la présence de tubercules choroïdiens. Le test tuberculique est souvent négatif (Ait-khaled *et al.*, 2010).

9-2-3 La tuberculose ganglionnaire

Les localisations ganglionnaires périphériques surviennent généralement tôt après la primo-infection, la localisation cervicale est la plus fréquente (70 % des cas). Elle se manifeste par une adénopathie qui peut se multiplier, en atteignant toute une chaîne ganglionnaire cervicale, axillaire ou inguinale (Ait-khaled *et al.*, 2010).

9-2-2 La pleurite tuberculeuse

La TB pleurale peut se manifester par l'apparition subaiguë de fièvre, de douleurs thoraciques, de toux accompagnées de symptômes généraux, ou être entièrement asymptomatique. Elle survient classiquement trois à six mois après la primo-infection tuberculeuse ; Lorsque des antigènes de MTB, provenant de foyers pulmonaires sous-pleuraux ou ganglionnaires contigus, se déversent dans l'espace pleural, ils génèrent une réaction d'hypersensibilité retardée avec séquestration de lymphocytes T activés dans l'espace pleural (Mazza-stalder, 2012).

9-2-3 La tuberculose Abdominale

La forme la plus fréquente est la péritonite tuberculeuse. Elle résulte soit de la réactivation d'une TB latente suite à la dissémination hématogène d'un foyer pulmonaire, soit de la rupture d'un ganglion mésentérique, soit encore de l'extension d'une infection urogénitale ou intestinale. Elle se manifeste par des douleurs abdominales et une ascite lymphocytaire (Mazza-stalder, 2012).

9-2-4 La méningite tuberculeuse

Cette forme de TBEP a comme symptôme : fièvre, fatigue, baisse de l'état général, myalgies, et céphalées quelques semaines avant l'apparition d'une irritation méningée. Elle touche les patients immunodéprimés, les enfants et les personnes âgées (Mazza-stalder, 2012).

9-2-5 La tuberculose ostéo-articulaire

Cette forme peut atteindre toutes les articulations, mais surtout les grosses articulations de la hanche, du genou et du coude. Elle se manifeste par une gêne, une limitation au mouvement et un gonflement indolore de l'articulation, due à la formation d'un abcès froid (Ait khaled et Enarson ,1999).

9-2-6 La tuberculose urogénitale

L'atteinte rénale est tardive, elle peut rester longtemps asymptomatique. Mais lors de son évolution le patient se plaint de douleurs rénales sourdes, parfois aiguës, d'hématurie. Elle est souvent consécutive d'une tuberculose génitale qui se manifeste par un nodule de l'épididyme qui peut s'abcéder et se fistuliser à la peau. La tuberculose

génitale chez l'homme touche généralement l'épididyme et la prostate et moins fréquemment les testicules.

Chez la femme, elle est généralement isolée et ne s'accompagne d'une atteinte de l'appareil urinaire que dans 5 % des cas. Elle concerne essentiellement les femmes en âge de procréer et représente la cause la plus fréquente de stérilité car elle peut atteindre les deux trompes de Fallope et l'endomètre. La stérilité peut être également la conséquence des séquelles d'une pelvipéritonite tuberculeuse. La malade présente généralement des douleurs pelviennes et des troubles du cycle Menstruel (Ait khaled et Enarson ,1999).

9-2-7 La péricardite tuberculeuse

La péricardite tuberculeuse est la moins fréquente des localisations séreuses de la maladie, elle se voit plus souvent chez les sujets infectés par le VIH. Elle se manifeste par un syndrome fébrile insidieux à des signes de péricardite ou de tamponnade cardiaque. Le diagnostic de péricardite tuberculeuse est difficile à poser. L'examen direct est rarement positif dans le liquide péricardique, car il s'agit en général d'un liquide à prédominance lymphocytaire pauci-bacillaire, et l'histopathologie peut s'avérer non conclusive (Ait khaled et Enarson ,1999).

10°/ Les stades de la maladie

Dans le corps humain la tuberculose se développe en deux étape :

10-1 La primo-infection (tuberculose poste–primaire)

Elle survient lorsque la personne est infectée après exposition à un bacille contagieux. C'est la maladie des personnes infectés pour la première fois, elle se caractérise par sa légèreté et l'absence des symptômes. Cependant il arrive que la maladie primitive, mais son évolution donne une tuberculose miliaire ou une méningite ou les deux à la fois, dans ce cas la réaction immunologique est absente (Schaechter, 1993).

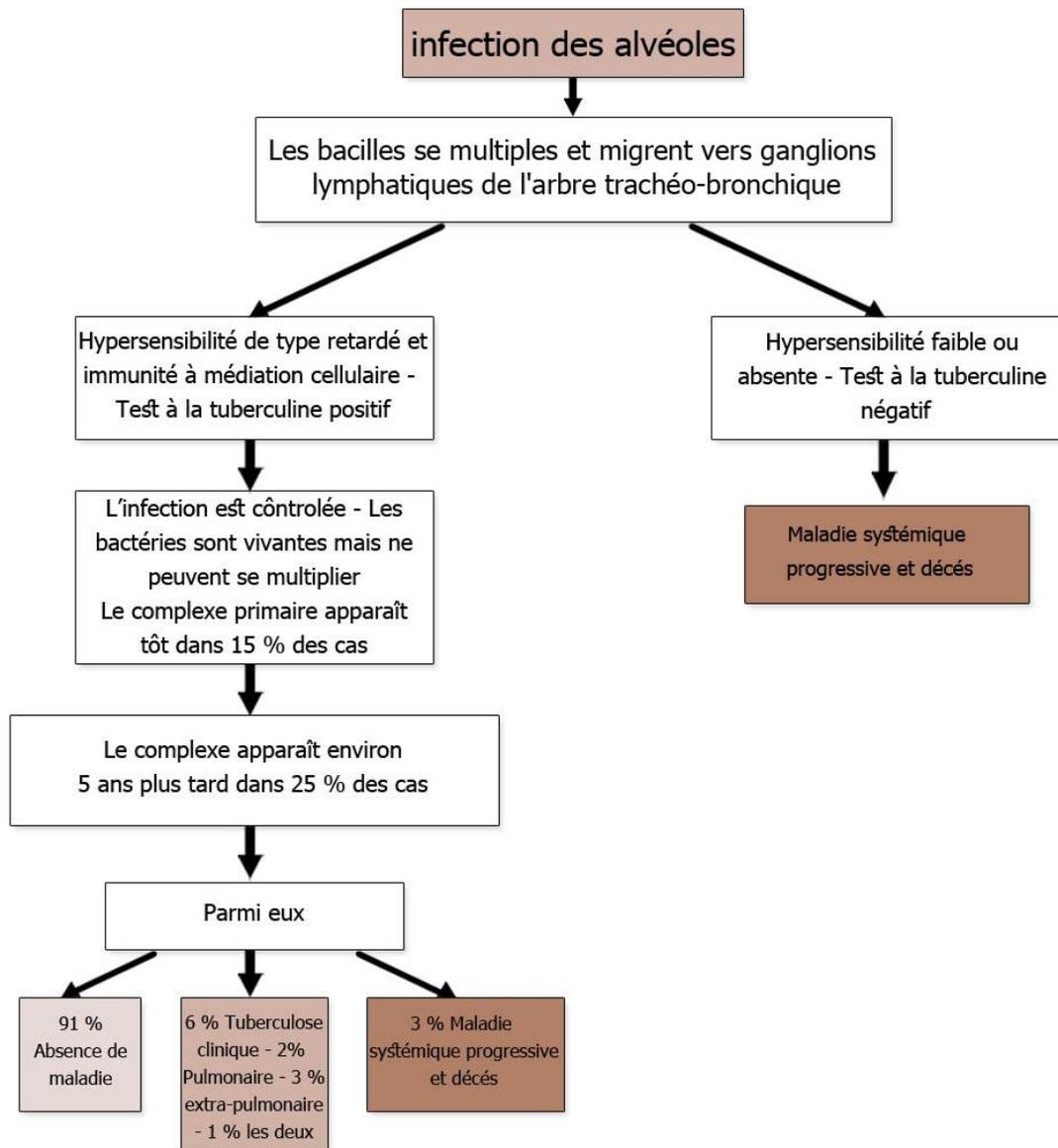


Figure 07 : L'histoire d'une tuberculose post-primaire non traitée. (Schaechter, 1993).

10-2 La tuberculose secondaire

Elle se manifeste lors de l'apparition de la maladie chez une personne infectée. La réactivation de germe quiescent à l'intérieur de l'organisme entraîne la tuberculose chronique, associée à des lésions tissulaires étendues. Dans ce stade évolue l'absence de traitement équitable due à la mort (Schaechter, 1993).

11°/ Diagnostic de la tuberculose

11-1 La tuberculose active

Le diagnostic de la tuberculose repose sur le syndrome clinique et l'identification de *M. tuberculosis* dans des échantillons appropriés prélevés sur le patient suspect d'être tuberculeux.

11-1-1 Techniques de coloration

Les techniques de coloration sont les méthodes les plus largement utilisées pour l'identification et le diagnostic de l'infection à *M. tuberculosis*. Deux méthodes de coloration sont couramment utilisées : la procédure Ziehl-Neelsen (ZN) et la méthode auramine-rhodamine. Les deux techniques dépendent de la capacité de la mycobactérie à retenir le colorant même après traitement avec une solution acide (Kent et Kubica, 1985). Les échantillons traités avec la coloration ZN sont examinés au microscope optique pour mise en évidence de la présence d'organismes et les classés selon les définitions standard (IUATLD, 2000). La méthode auramine-rhodamine nécessite un microscope à fluorescence.

La sensibilité des techniques de coloration est d'environ 50-75 %, mais la spécificité est uniformément élevée, environ 95-99 %. L'avantage de cette technique est qu'elle est peu coûteuse, facilement disponible et facile à réaliser. L'inconvénient est que les taches n'identifient pas les espèces de mycobactéries (Lettow et whalen, 2008).

11-1-2 Culture mycobactérienne

La culture mycobactérienne représente la méthode de référence pour le diagnostic de la tuberculose et devrait compléter les méthodes de coloration si possible. La culture augmente la sensibilité au-dessus des techniques de coloration et permet l'identification des espèces impliquées. La sensibilité et la spécificité de la culture ont été rapportées à 82 % et 98 %, respectivement (Levy *et al.*, 1989).

Deux méthodes générales sont utilisées pour cultiver *M. tuberculosis*. Une méthode utilise un milieu solide, tel que les milieux Middlebrook ou Lowenstein-Jensen (LJ), mais la croissance visible peut prendre de 3 à 8 semaines. L'autre méthode utilise un milieu liquide, ou bouillon, associé à un marqueur radiométrique de croissance bactérienne. Cette approche conduit à une identification plus rapide de *M. tuberculosis*. Des sondes d'acides nucléiques modernes peuvent également être utilisées pour vérifier le diagnostic de *M. tuberculosis* par rapport à d'autres mycobactéries (Lettow et whalen, 2008).

11-1-3 Méthodes moléculaires

Des tests de diagnostic ont été développés dans lesquels une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) est utilisée pour amplifier l'ADN de *M. tuberculosis* dans les expectorations et autres fluides. La sensibilité de cette technique a été rapportée à 90 % ou plus (Eisenach, *et al.*, 1990).

12°/ La résistance du MTC au traitement

Le traitement de l'TBEP est le même que pour la TB pulmonaire, sauf que la durée du traitement est prolongée pour la maladie dans certains sites (12 mois pour la méningite TB, certains recommandent un traitement prolongé pour la TB osseuse). Le traitement antituberculeux standard comprend quatre médicaments : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E) : HRZE est administré pendant une phase intensive de 2 mois, suivi de HR pendant 4 mois (phase de continuation) (Peirse et Houston, 2017).

Au cours de la dernière décennie, la tuberculose pharmaco-résistante (Tuberculose résistance MR et ultra-résistance XR) a émergé le milieu sanitaire. Elle représente une forme très difficile à traiter et nécessite des médicaments plus nombreux et différents pour une période de traitement plus longue.

C'est le résultat de mutation spontanée des bacilles, ou d'une contamination directe par des germes résistants (résistance primaire) à partir d'autres patients.

Le traitement par un seul médicament va tuer uniquement les bacilles tuberculeux sensibles en favorisant la multiplication des bacilles résistants.

La prise en charge des tuberculoses à bacilles résistants nécessite la présence d'un spécialiste compétent qui adopte tous les des programmes de chimiothérapie standardisée et conforme aux recommandations de l'OMS (Ait-khaled *et al.*, 2010 ; Boulahbal et Chaulet, 2004).

1°/ Lieu et période de l'étude

Notre stage de fin d'étude a été effectué durant une période allant du 1 Février à 30 avril 2018 au sein d'un établissement étatique au niveau de la wilaya de Constantine : L'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (H.M.R.U.C).

2°/ Règles de sécurité biologique au laboratoire de BK

Les agents de la tuberculose sont des microorganismes potentiellement dangereux classés parmi les agents infectieux de biosécurité niveau 3. L'unité de la tuberculose est un laboratoire à risque élevé (laboratoire de confinement).

Le personnel qualifié pour travailler dans l'unité de BK doit toujours porter des vêtements de protection : une casaque, un calot, des lunettes, des gants et des surchaussures.

Tous les examens doivent être pratiqués de manière à éviter ou à réduire au minimum la production d'aérosols ou de gouttelettes. Le traitement de tous types d'échantillon destiné à la recherche de BK se fait sous un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type trois. Le pipetage à la bouche est strictement interdit.

Un laboratoire bien conçu et bien construit facilite la protection de tout le personnel qui y travaille et constitue une barrière qui protège la communauté contre les aérosols infectieux qui peuvent être produits dans ses locaux. La manipulation se réalise dans un laboratoire en dépression pour éviter la sortie de tout germe en cas d'ouverture de la porte. L'unité est munie d'un sas d'entrée.

3°/ Le matériel biologique

Les produits pathologiques recueillis au niveau de cette unité sont de différentes natures. Ils ont été prélevés de site stérile et de site non stérile. Les échantillons sont transportés et stockés selon des conditions appropriées et spécifiques à chacun d'eux.

3-1 Les échantillons destinés au diagnostic d'une tuberculose pulmonaire

3-1-1 Les échantillons prélevés de site non-stérile

Les crachats : généralement des expectorations spontanées ou provoquées (chez les enfants) recueillies le matin au réveil et à jeun après une toilette bucco-dentaire par la procédure de toux digérée. Les échantillons non salivaires purulents ou sanguins (figure 08) doivent être prélevés dans des crachoirs durant trois jours successifs.

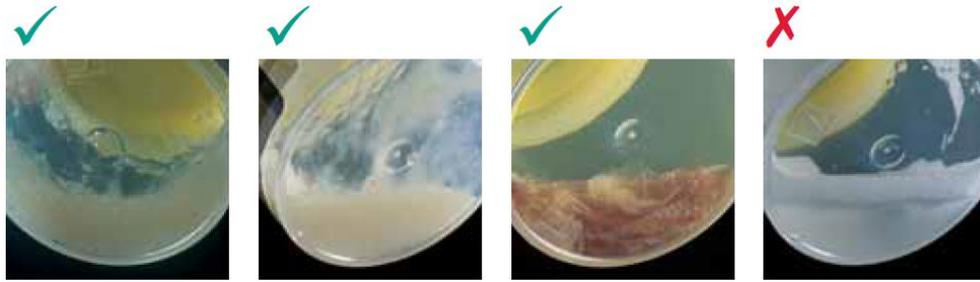


Figure 08 : Photographie qui représente les différents aspects du crachat acceptés ou refusés pour l'analyse microbiologique (Lumb et *al.*, 2005).

Les tubages gastriques : l'aspiration gastrique permet de recueillir les mucosités bronchiques dégluties pendant le sommeil, elle est utilisée lorsque l'examen des crachats est irréalisable (spécifiquement chez les enfants).

Le liquide gastrique doit être prélevé au réveil, à jeun et pendant trois jours de suite. Un tube flexible est doucement placé à travers le nez du patient jusqu'à ce qu'il atteigne l'estomac, l'infirmier utilise une seringue pour enlever un échantillon du contenu de l'estomac et le mis dans une boîte sombre.

3-1-2 Les échantillons prélevés de site stérile

Le liquide d'aspiration bronchique : est prélevé chez les patients hospitalisés et en milieu spécialisé, au cours d'une endoscopie associé généralement à un prélèvement biopsique.

Les prélèvements distaux protégés (PDP) : Aussi sont prélevés chez les patients hospitalisés, le brossage bronchique protégé est basé sur une fibroscopie destinée au site infectieux. La brosse protégée par un double cathéter n'est sorti qu'au niveau de site de prélèvement pour limiter toute contamination par la flore oropharyngée. L'extrémité coupée est placé dans 1ml de liquide stérile.

3-2 Les échantillons destinés au diagnostic d'une tuberculose extra-pulmonaire

3-2-1 Les échantillons prélevés de site non stérile :

Les urines : doivent être collectés tôt le matin après une toilette soignée avec antiseptique. En raison de la contamination et de la détérioration il est nécessaire de prélever plusieurs échantillons (généralement six) pendant plusieurs jours successifs pour obtenir un échantillon positif.

Le pus (d'abcès ouverts et d'adénite suppurée) : lors de la collecte de cet échantillon il faut obtenir le maximum de matière biologique. Il doit être recueilli autant que possible dans une seringue stérile ou bien l'envoyer dans un récipient ordinaire stérile.

Autre prélèvement : selles, sperme, sang de règles...

3-2-2 Les échantillons prélevés de site stérile :

Le sang : cet échantillon doit être prélevé à partir d'une ponction veineuse et mettre dans des tubes avec anti-coagulant liquide. Il est obligatoire de le transporter le même jour de la collecte.

Les liquides d'épanchement : ce sont souvent le liquide céphalo-rachidien, le liquide pleural, liquide cervical, le liquide d'ascite et le liquide articulaire, la moelle osseuse, etc. Un volume de 3 ml de ces liquides est prélevé dans des conditions d'asepsie à partir d'une ponction et recueilli dans un tube stérile.

Les prélèvements chirurgicaux et biopsiques : ce sont des prélèvements tissulaires (à partir des os, des ganglions, de foie, des bronches, ...) obtenus par diverses méthodes (bistouri, pince, trocart...) recueillis stérilement et en quantité suffisante dans des récipients adéquats.

4°/ La réception des échantillons

Le laboratoire est divisé en zones "fonctionnellement propres" et "zones potentiellement contaminées". Les zones propres (bureau de réception) étant réservées à la réception et au contrôle des échantillons mono-microbiens ou poly-microbiens destinés à la recherche de BK.

Les différents échantillons prélevés par l'infirmier au niveau des services de l'hôpital sont généralement envoyés dans des récipients en plastique étiquetés (figure 09) et à l'abri de la lumière. Ils doivent impérativement être accompagnés d'une demande spécifique de la recherche des BAAR avec culture (voir annexe 02) et qui doit obligatoirement contenir les mêmes informations du patient sur l'étiquette.

Chaque échantillon doit être enregistré dans le registre du laboratoire sous un numéro d'ordre, la date du jour de la réception, l'identité du patient, l'âge, le type d'échantillon, le service d'envoi, etc.



Figure 09 : Schéma qui représente le récipient idéal pour collecter les échantillons (Lumb et *al.*, 2005).

Si l'analyse est retardée pour le lendemain, les échantillons sont conservés à des températures appropriées, dans une boîte couverte en noir pour éviter la destruction des germes recherchés.

5°/ La décontamination des échantillons

La technique de décontamination adoptée dans le laboratoire de microbiologie de (H.M.R.U.C) est celle de PETROFF (la décontamination à la soude à 4 %). Cette étape est appliquée aux échantillons polymicrobiens prélevés des cavités ouvertes. Les échantillons mono-microbiens provenant des sites normalement stériles vont passer directement ou après une centrifugation stérile à l'étape suivante.

Dans un tube conique, trois à cinq millilitre de produit biologique sont additionné à un volume égal de soude (NaOH) à 4 % (voir annexe 03). Le tout est centrifugé pendant 30 minutes à 3000 tr/min dans une centrifugeuse de type Jouan GR4.22. Le dépôt récupéré est ensuite neutralisé par l'eau distillée stérile puis centrifugé une deuxième fois pendant 30 minutes à 3000 tr/min.

À partir du sédiment, le milieu Löwenstein–Jensen (LJ) est inoculé et un frottis est réalisé.

6°/ La recherche des BAAR

6-1 La préparation des frottis

À l'aide d'un diamant marqueur, nous avons gravé les numéros d'ordre des échantillons sur des lames neuves préalablement dégraissées et séchées.

Sous PSM (FluFrance BK 2000 ESI), nous avons transféré une partie de l'échantillon décontaminé avec une anse de platine stérile, puis l'étalé sur la lame en faisant des mouvements circulaire afin d'obtenir une couche mince sur une surface de 3 cm × 2 cm. Les lames sont ensuite soigneusement séchées sous l'air du PSM et enfin fixées par trois à quatre passages sur la flamme du bec Bunsen.

Remarque :

Lorsqu'on prépare un frottis, il faut opérer lentement et avec douceur afin de ne pas produire d'aérosol.

Ne pas déplacer un frottis ni le fixer par la chaleur avant qu'il soit complètement séché à l'air.

Pour une bacilloscopie correcte les frottis étalés ne doivent être ni trop épais ni trop fins (bien lisibles et augmenté la chance d'avoir des bacilles).

6-2 La coloration de Ziehl-Neelsen à chaud (ZN)

La coloration ZN reste la méthode la plus rapide et la moins coûteuse. Elle est hautement spécifique pour détecter directement les mycobactéries dans les échantillons cliniques. Elle comprend trois étapes essentielles :

6-2-1 La coloration à la fuchsine phéniquée

Nous avons placé les lames sur la grille de coloration puis nous avons versé de la fuchsine phéniquée sur la totalité des frottis. Chaque trois minute, nous avons chauffé délicatement sous les lames en faisant passer une flamme sous la grille jusqu'à l'émission de vapeur (sans ébullition ou séchage). Après 10 minute de coloration nous avons jeté l'excès la fuchsine puis nous avons rincé les frottis avec de l'eau de robinet jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de couleur dans l'effluent (figure 10).



Figure 10 : photographies des étapes de la coloration à la fuchsine phéniquée prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C). Appareil : téléphone portable Oppo f1s.

6-2-2 La décoloration à l'acide – alcool

Cette étape est une étape cruciale qui se base sur les caractéristiques de la paroi des mycobactéries. Au début, nous avons inondé, pendant 2 à 3 minutes, les frottis par l'acide sulfurique préparé (annexe 03). Ensuite l'acide est rejeté. Sans rinçage, nous avons ajouté de l'alcool, le laisser agir pendant 2 à 3 minutes. Enfin, les frottis sont rincés avec de l'eau de robinet (Figure 11).

Remarque : le rinçage entre les deux étapes de l'acide et de l'alcool n'est pas obligatoire. Il dépend de la qualité des produits utilisés.



Figure 11 : photographies des étapes de la décoloration à l'acide – alcool, prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C). Appareil : téléphone portable Oppo f1s.

6-2-3 La contre-coloration au bleu de méthylène

La contre coloration donne un bon contraste lors de l'examen microscopique. Elle cache le rouge de l'arrière-plan, sans pour autant cacher les BAARs.

Nous avons appliqué la solution de bleu de méthylène sur les frottis pendant 5 minutes. Les lames sont ensuite rincées avec l'eau de robinet et laisser à l'air libre pour séchage.



Figure 12 : photographies des étapes de la contre-coloration au Bleu de Méthylène, prises à l'unité du BK (H.M.R.U.C). Appareil : téléphone portable Oppo f1s.

6-3 L'examen microscopique :

L'examen microscopique se fait à l'immersion au grossissement 10×100 . Le résultat est exprimé d'une façon quantitative (nombre du BAAR/ nombre des champs).

La lecture se fait d'un bout du frottis à l'autre ce qui correspond à 100 champs microscopiques. On note le nombre des BAARs. Si aucun bacille n'est découvert sur la longueur de frottis ou si leur nombre est inférieur à 9 on doit décaler le chariot du microscope d'un cran vers l'avant ou l'arrière pour lire en sens inverse la ligne suivante et ainsi de suite jusqu'on scanne au moins 300 champs (figure 13).

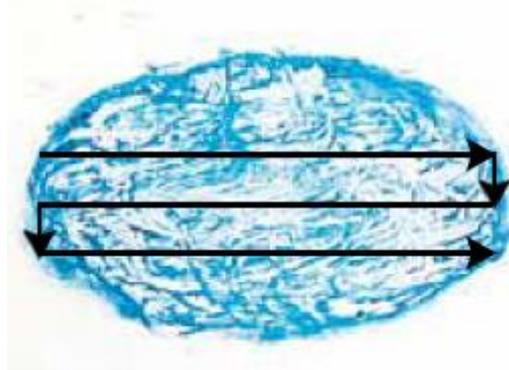


Figure 13 : Schéma qui explique la technique de lecture en crêteau d'un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen.

Le nombre des bacilles présents dans le produit pathologique d'un malade (notamment les expectorations pulmonaires) est en relation directe avec son degré de contagiosité. La lecture des frottis se fait selon le code établi par le Ministère de la Santé Publique (Tableau 02).

Tableau 02 : Le code de lecture des frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen.

STATUT DU FROTTIS	NOMBRE DE BAAR	EXPRESSION
Frotti Négatif	0 BAAR /300 Champs	Négatif
Frotti Douteux	1-9 BAAR/300 Champs	Douteux
Frotti Faiblement Positif	10-99 BAAR/100 Champs	+
Frotti Moyennement Positif	1-10 BAAR/ Champs	++
Frotti Fortement Positif	>10 BAAR/Champs	+++

Les lames à bacilloscopie positive sont recouvertes par une lamelle puis entourées d'un ruban adhésif, afin de les stocker dans l'archive. Les lames à bacilloscopie négative sont jetées dans une boîte appropriée.

7°/ La culture sur milieux solide

Löwenstein-Jensen (LJ) est le milieu le plus largement utilisé pour la mise en évidence des mycobactéries par culture. Il s'agit d'une technique très délicate pour le diagnostic en raison de la croissance lente de l'organisme (temps de génération 18-24 heures).

Ce milieu à base d'œuf contient du glycérol qui favorise la croissance du complexe MTB et les mycobactéries non tuberculeuses (NTM), Le vert de malachite est utilisé en tant qu'inhibiteur des organismes non mycobactériens ainsi qu'un indicateur de pH.

L'ensemencement du milieu LJ se fait au moins sur deux tubes en inoculant deux gouttes (0,1 ml) de la suspension d'échantillon traitée sur chaque pente. Les tubes sont incubés à 37° C pendant 4 à 12 semaines en position inclinée horizontalement et non hermétiquement fermés.

Après 48 heures d'incubation, on procède au contrôle de la qualité de décontamination des échantillons. On cherche, à l'œil nue, la présence de colonies autres que celles des mycobactéries ou/et un virage de couleur vert pomme au jaune ou au bleu. Ainsi les tubes qui présentent une contamination sont notés sur le registre du laboratoire et jetés, les autres sont bien revissés et remis à l'étuve.

Les tubes sont examinés au moins deux fois par semaine jusqu'à la première lecture. Lorsque des colonies apparaissent à la surface du milieu dans une période de 5 à 15 jours on suspecte les mycobactéries atypiques (colonies eugonique).

Après 28 jours d'incubation (première lecture), l'apparition des colonies dans les tubes signifie la présence de *Mycobacterium tuberculosis*. Le résultat de l'examen est confirmé par le médecin. Les cultures positives vont être reprises de l'étuve pour une identification et un stockage. Les tubes des cultures négatives, sont remis à l'étuve pour la deuxième lecture.

Au bout du 42^{ème} jour, les colonies qui apparaissent sur le milieu dans la deuxième lecture appartient au MTC mais autre que l'espèce *M.tuberculosis*. Les tubes qui représentent une culture négative sont remis à l'étuve pour un mois supplémentaire.

La dernière lecture se fait au 72^{ème} jour. Les tubes des cultures négatives, sont détruits et les résultats sont notés sur le registre et déclarés comme résultats négatif.

Le résultat positif est exprimé en nombre de colonies présentes en surface du milieu LJ. Toute culture positive fera l'objet d'une coloration au ZN afin de confirmer

l'appartenance au complexe tuberculeux. Par la suite, les cultures seront conservées pour une identification plus poussée au niveau de l'espèce et un éventuel antibiogramme.

1°/ L'étude prospective

Dans le but d'étudier le profil épidémiologique de la tuberculose (toute formes confondues), nous avons réalisé un stage pratique au niveau de l'unité de BK du laboratoire de microbiologie (H.M.U.R.C).

Durant les trois mois d'étude, nous avons recueilli 428 échantillons de huit natures différentes, dont 277 (64.71 %) étaient d'origine pulmonaires et 151 (35.28 %) d'origine extra-pulmonaires.

Les prélèvements d'origine pulmonaire étaient : expectorations, tubage gastrique, liquide d'aspirations bronchiques et prélèvement distale protégé.

Les échantillons d'origine extra-pulmonaire étaient : urines, pus, liquide pleural, liquide d'ascite, liquide céphalo-rachidien, liquide synovial, liquide cervical et sperme.

Selon le type d'échantillon, les crachats ont représenté la majorité des échantillons reçus avec un pourcentage de 53.22 %, suivie des urines en deuxième place avec 25.80 % puis les tubages gastriques avec 9.67 %.

1-1 Résultats de l'examen direct

Après une coloration des frottis par ZN à chaud, une recherche des BAAR a été réalisée, pour chaque échantillon reçu.

Sur un fond bleu, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets rouges isolés ou en petits amas, plus ou moins granuleux, droits ou légèrement incurvés allant de fragments très courts à des types allongés (figure 14).

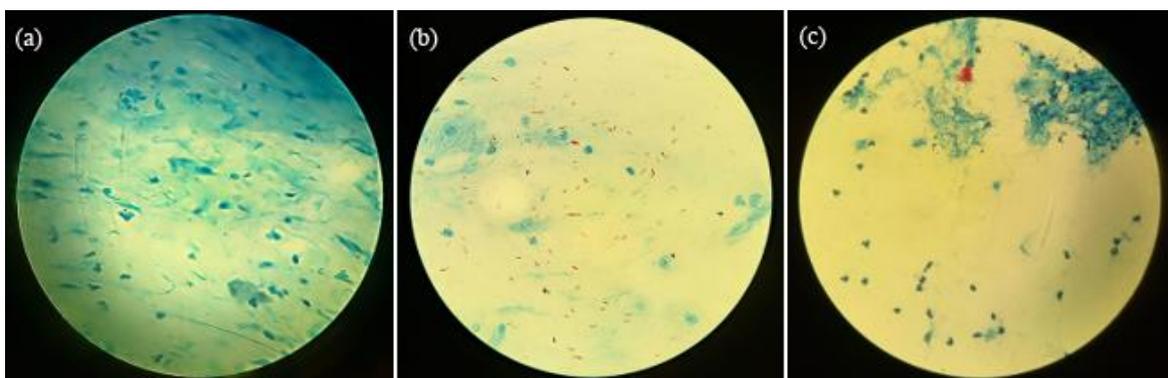


Figure 14 : Photographies des résultats de l'examen microscopiques de différent frottis (grossissement $\times 100$), prise d'un microscope optique (Leica DM 1000) avec un téléphone portable Oppo f1s à l'unité du BK (H.M.R.U.C). (a) : absence de BAAR (lame négative), (b) : présence des BAARs isolés (lame positive), (c) : présence de BAARs en petits amas (lame positive).

Le tableau 03 illustre le nombre d'échantillons positif par rapport au nombre total d'échantillons reçu dans chaque mois d'étude.

Tableau 03 : La répartition des échantillons reçus par mois selon le type de tuberculose. Résultats du premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

Mois	Total	TBP		TBEP	
		Cas positifs	Cas négatifs	Cas positifs	Cas négatifs
Janvier	65	12	31	2	20
Février	111	13	68	5	25
Mars	162	8	98	2	54
Avril	90	6	41	14	23
Total	428	277		151	

Le diagnostic bactériologique nous a permis de confirmer l'atteinte chez 62 (14.49 %) patients, dont 39 (62.90 %) étaient pulmonaires et 23 (37.10 %) étaient extra-pulmonaire. Cette prédominance remarquée de la forme pulmonaire était souvent en raison de la difficulté de diagnostiquer une tuberculose extra pulmonaire par rapport à la forme pulmonaire de la maladie.

La figure 15 présente l'incidence des deux formes de tuberculose à travers le premier quadrimestre de l'année 2018. En général, nous avons remarqué une similitude dans le rythme d'évolution de TBP et TBEP dans les trois premiers mois avec une prédominance de la tuberculose pulmonaire (la forme contagieuse). Par contre pour le mois d'Avril, nous avons observé une diminution du taux de TBP contrairement à celui de la TBEP qui était en progression. Au cours de ce mois le nombre des patients atteints de la tuberculose extra-pulmonaire était nettement plus élevé que celui de la tuberculose pulmonaire.

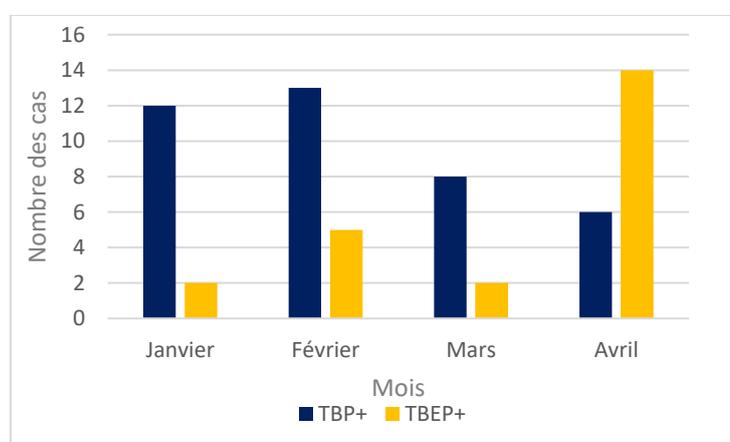


Figure 15 : L'incidence de TBP et TBEP pendant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

1-1-1 La répartition des cas positifs selon le type d'échantillon

Le tableau 04 ci-dessous illustre le nombre d'échantillons positifs par rapport au différents types d'échantillons reçus au niveau de l'unité de recherche de BAAR.

Tableau 04 : La répartition des échantillons confirmés positifs reçus selon leur nature pendant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie (H.M.U.R.C).

Type des prélèvements	Natures des prélèvements	Nombres d'échantillons	Total
Prélèvements de type pulmonaire	Crachats	33	39
	Tubage Gastrique (T.G)	6	
	Liquide d'aspirations bronchiques (L.A.B)	0	
	Prélèvement distale Protégé (P.D.P)	0	
Prélèvements de type extra-pulmonaire	Urine	16	23
	Liquide pleural (L.P)	3	
	Pus	4	
	Liquide d'ascites (L.A)	0	
	Liquide Céphalo-Rachidien (L.C.R)	0	
	Liquide synovial (L.S)	0	
	Liquide cervical (L.C)	0	
	Sperme	0	

Ces résultats peuvent être justifiés par le fait que la tuberculose est une maladie qui touche principalement les poumons. Ceci peut être expliqué d'une part, par le mode de transmission de ce type de TB et la facilité du recueil des crachats. D'autre part, l'évolution de cette maladie a joué un rôle important dans la diversité des échantillons reçus.

La forme extra-pulmonaire avec sa multi forme nous a permis de rencontrer des différents prélèvements à partir des différentes localisations de l'infection dans le corps.

L'examen microscopique a révélé la présence de BAAR pour 60,47 % d'échantillons d'origine pulmonaire. En effet, cet examen est à la fois qualitatif et quantitatif. Il permet de connaître, dans un bref délai, la positivité de l'échantillon et son

degré de contamination (tableau 05). Ainsi, il témoigne la gravité de la maladie et la contagiosité des malades atteints de ce type de tuberculose (TBP).

Tableau 05 : Répartition des cas de TBP selon la charge des frottis durant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

	Janvier	Fevrier	Mars	Avril	Total
Frottis positif riche	6	1	0	0	7
Frottis positif moyen	0	0	0	0	0
Frottis positif faible	2	3	5	6	16
Frottis douteux	1	2	0	0	3

Pour les échantillons extra pulmonaire, l'examen microscopique été positif pour seulement 39.53 % d'échantillons. Étant donné que la tuberculose extra-pulmonaire siège dans des organes souvent profonds, sans communication avec l'air extérieur, les échantillons extra pulmonaires sont dans la plupart des échantillons pauci bacillaire (tableau 06).

Tableau 06 : Répartition des cas de TBEP selon la charge des frottis durant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

	Janvier	Fevrier	Mars	Avril	Total
Frottis positif riche	0	0	1	0	1
Frottis positif moyen	0	0	1	8	9
Frottis positif faible	0	1	0	6	7
Frottis douteux	0	0	0	0	0

1-1-2 La répartition des cas positifs selon la structure d'envoi

Le plus grand nombre d'échantillons pulmonaires déclarés positifs a été envoyé du service de pneumologie avec un pourcentage de 84.62 %. Pour les échantillons extra-pulmonaires, la plupart ayant été prélevé à partir de patients en TA (43.48 %). Pour les patients hospitalisés nous avons enregistré trois cas de TBP et deux cas TBEP chez des malades séjournant au service des maladies infectieuses (figure 16).

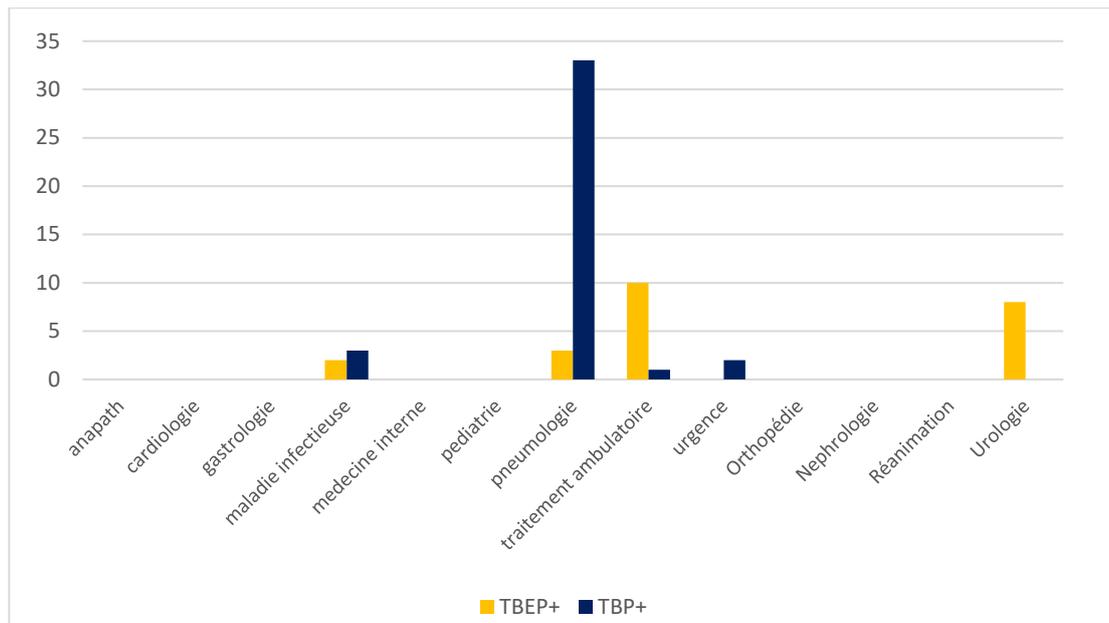


Figure 16 : La répartition des cas positifs selon les services. Premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

1-2 Résultats des cultures

La culture reste la meilleure méthode de confirmation des cas pauci bacillaire ou les cas négatifs.

Durant toute la durée de stage, tout prélèvement reçus accompagné d'une demande de culture, a étéensemencé sur le milieu LJ.

La technique de décontamination appliquée pour les échantillons prélevés de site contaminés était très efficace. Nous avons obtenu de très rare culture avec des contaminations. Ces derniers sont décelés s'il y a une croissance de colonies pendant les premières 48 heures qui suivent la mise en culture ou si le milieu a eu un virage de couleur vers le jaune ou le bleu (figure 17).

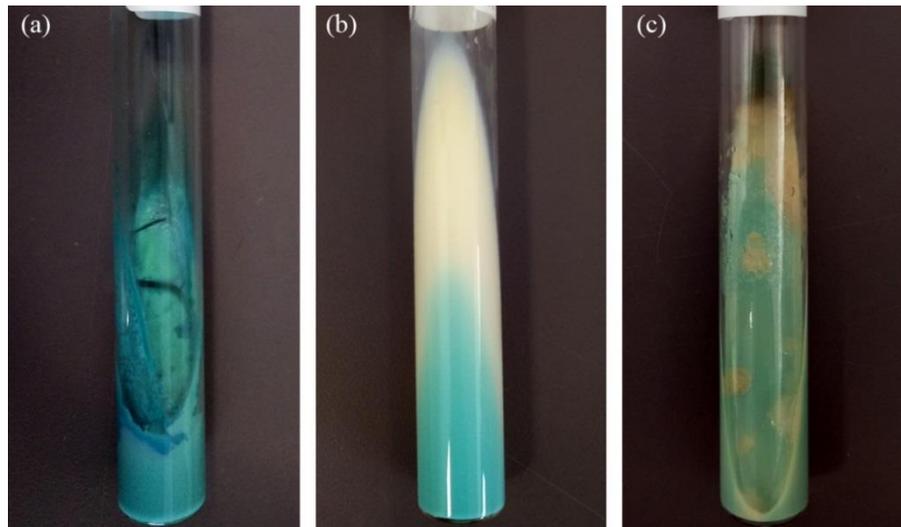


Figure 17 : Les différents aspects des milieux Löwenstein Jensen après contaminations. (a) : virage vers le bleu, (b) : virage vers le jaune (c) : développement de colonies de germes autre que les mycobactéries. Photographies prises avec un téléphone portable Oppo f1s (unité du BK, H.M.R.U.C).

Les souches de mycobactéries tuberculeuses et atypiques ont été classiquement identifiées par la morphologie de leurs colonies sur le milieu LJ.

Pour les mycobactéries à croissance rapide, leur présence dans les échantillons des malades était suspecte sur la base de leur vitesse de croissance (apparition des colonies le 10^{ème} jour après la culture). Leurs colonies apparaissent brillantes, lisses, pigmentées en jaune, orange ou ocre, spontanément ou après exposition à la lumière pendant quelques heures (figure 18).

Au cours des quatre mois d'étude, seule quatre cultures différentes à mycobactéries atypiques ont été rencontrés. Trois provenant d'échantillon pulmonaire et un seul échantillon extra-pulmonaire.



Figure 18 : Une culture de mycobactéries atypique sur milieu Löwenstein-Jensen après 10 jours d'incubation. Photographie prise avec un téléphone portable Oppo f1s (unité de BK, H.M.R.U.C, le 25/04/2018).

Les colonies de *M. tuberculosis* ont été visibles à l'œil nu entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine d'incubation. Nous avons vu apparaître de petites colonies de un à deux millimètre de diamètre, opaques, arrondies de couleur crème, bien individualisées ou en nappe selon la richesse du prélèvement en bacilles. En se développant, elles prennent un aspect rugueux, verruqueux torsadé, en "chou-fleur", de teinte crème-beige à chamois (Figure 19).

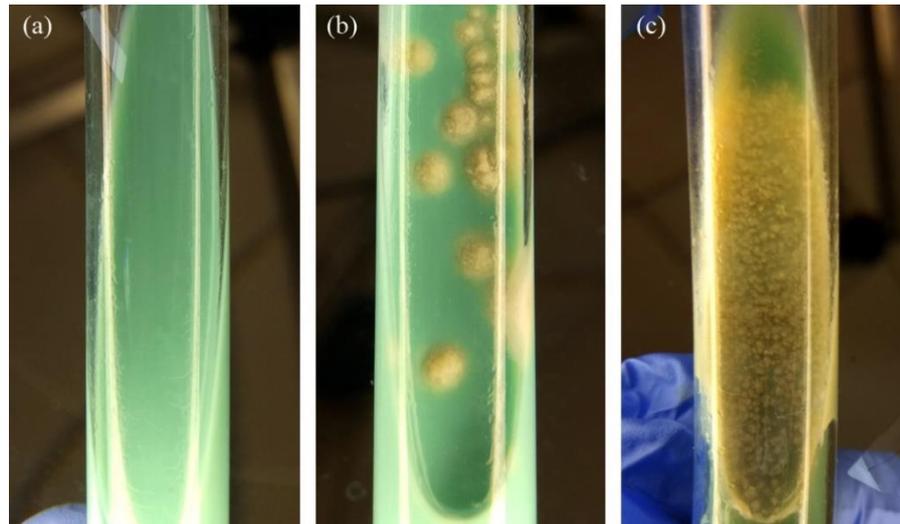


Figure 19 : Cultures sur le milieu Löwenstein Jensen après 42 jours d'incubation. (a) : culture négative, (b) : colonies de *M. tubecrulosis* individualisées dénombrable, (c) : culture en nappe indénombrable. Photographies prises avec un téléphone portable Oppo f1s (unité de BK, H.M.R.U.C),

Une coloration de Ziehl Nielsen de contrôle a été effectuée en cas d'une suspicion de cultures positives en faveur des mycobactéries (figure 20).

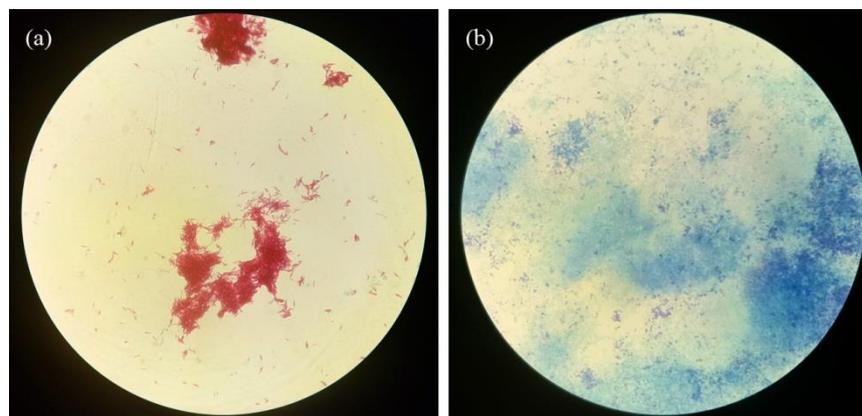


Figure 20 : Résultats des contrôles des cultures par la technique de ZN à partir des cultures sur le milieu LJ. (a) : présence de BAARs (ZN positif), (b) : absence de BAARs (ZN négatif : contamination). Photographies prises d'un microscope optique G × 100 (Leica DM 1000) avec un téléphone portable Oppo f1s, (unité du BK, H.M.R.U.C).

1-3 Résultats du diagnostic microbiologique

La compilation des résultats des deux examens microbiologique (bacilloscopie et culture) fait apparaître que 33.33 % (13 cas) des cas de TBP active avaient des frottis négatifs mais des cultures positives (tableau 07).

66.67 % (26 cas) avaient des frottis positifs, parmi eux 12 cultures (30.77 %) ont présenté des cultures positives, alors que 12 (30.77 %) était des cultures non demandées et seulement 2 (5.13 %) ont représenté une culture négative (tableau 07).

Tableau 07 : Répartition des patients avec TBP en fonction des résultats des cultures et examens directs durant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire microbiologie, (H.M.U.R.C).

		Examen direct		Total
		Positif	Négatif	
Culture	Positive	12 (30.77 %)	13 (33.33 %)	25
	Négative	2 (5.13 %)	/	2
	Non demandée	12 (30.77 %)	/	12
	Contaminée	0	/	0
Total		26	13	39

Concernant les patients atteints de formes exclusivement extra-pulmonaires, six (26.09 %) uniquement avaient une bacilloscopie négative accompagnée d'une culture positive.

Parmi les 17 examens microscopiques positifs relevés, douze cas (30.77 %) à culture positive, huit cas (34.78 %) de cultures non demandée et trois (13.04 %) étaient rapportées comme cultures négatives (tableau 08).

Tableau 08 : Répartition des patients avec TBEP en fonction des résultats des cultures et examens directs durant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire microbiologie, (H.M.U.R.C).

		Examen direct		Total
		Positif	Négatif	
Culture	Positive	6 (26.09 %)	6 (26.09 %)	12
	Négative	3 (13.04 %)	/	3
	Non demandée	8 (34.78 %)	/	8
	Contaminée	0	/	0
Total		17	6	23

Le fait que le pourcentage des patients tuberculeux avait une culture positive avec un frottis négatif était proche ou égale à ceux qui ont un frottis positif et une culture négative, montre qu'il existe un écart évident entre l'état actuel de la TB active chez les patients sous dépistage et celui qui est déclaré, ce qui signifie que trois à quatre cas sur dix frottis est le seul outil du diagnostic chez les patients asymptomatiques avec des radiographies anormales.

2°/ L'étude rétrospective

Durant trois ans d'étude rétrospective, nous avons recensés un total de 3260 dossiers, dont 485 cas ont été positives en faveur d'une tuberculose (toutes formes confondues).

Les données ont été saisies sur des fichiers de Microsoft Office Excel 2016, pour le regroupement des paramètres et l'analyse statistique de toutes variables à exploiter (examen direct, culture, sexe, âge, service et type d'échantillon).

Les formes pulmonaires ont représenté 83.91 %, tandis que la tuberculose à localisation extra-pulmonaire représenté environ 16.09 %.

La figure 21 montre la répartition des cas de tuberculose toute forme (TTF) déclarés durant les trois années d'étude.

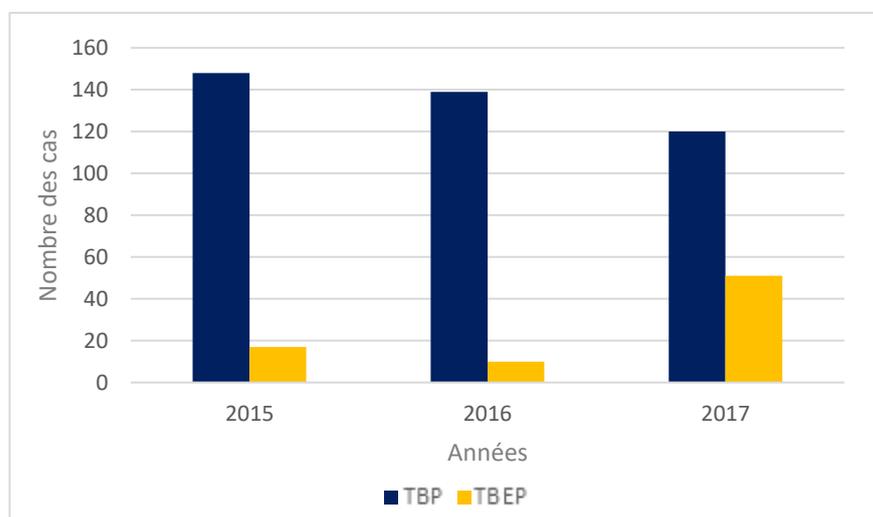


Figure 21 : Comparaison entre la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Nous avons remarqué une nette hégémonie de TBP malgré sa diminution à travers le temps. Néanmoins la localisation extra-pulmonaire était en évolution à travers les années mais elle est restée toujours la moins fréquente par rapport à la forme

pulmonaire. Ces résultats concordent avec les résultats des études menés par Unyeong *et al.* (2018) et qui ont déclaré que la TBP présentée 79.9 % de la population étudiée.

La haute contagiosité de la tuberculose pulmonaire et les caractéristiques métaboliques de MTC sont parmi les principales causes de cette différence entre les deux formes. Il est à noter que le développement inattendu de l'usage du narguilé (chicha) à travers le monde, y compris en Algérie aussi le brassage de la population algérienne avec des gens d'autres nationalités sont parmi les raisons actuelles de la tuberculose dans notre pays.

Parmi les 485 patients suivis, nous avons remarqué que les patients qui avaient souffert d'une maladie associée sont presque inexistantes. Quatre cas ont été diabétiques et seulement trois avaient de l'insuffisance rénale. Ces faibles taux de maladie associée sont dus au fait que la majorité de la population étudiée est représentée par les jeunes adultes dans le secteur militaire.

Ces résultats représentent les cas de tuberculose chez la population militaire et leurs familles cela ne reflète pas l'incidence réelle de la tuberculose dans les régions de l'Est Algérien.

2-1 Les mycobactéries à croissance rapide (les mycobactéries atypiques)

Dernièrement, nous avons noté l'implication d'autres mycobactéries que le MTC dites opportunistes, responsables de mycobactérioses.

Tableau 09 : fréquence des mycobactérioses durant les trois années 2015, 2016 et 2017. Laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.C).

Type de mycobactérie	Années		
	2015	2016	2017
Mycobactéries atypique	0	11	1
<i>M. tuberculosis</i> complex	63	35	65

Malgré que l'apparition de ces derniers étaient rare mais elle peut provoquer un problème de santé publique surtout chez les gens immunodéprimés. Pendant les trois ans d'étude, douze patients (6,85 %) ont été infectés par les mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Ces mycobactéries appelées atypique sont des bactéries opportunistes de l'environnement et sont classés comme non pathogènes pour l'homme, leur croissance rapide lors de la culture nous a obligé de faire une coloration de ZN pour les identifier.

L'incidence de l'infection par les mycobactéries non tuberculeuse (MNT) est en progression malgré que les techniques d'isolement soient difficiles. D'après Shaarawy et Elhawary (2014) le principal facteur de risque associé à une maladie mycobactérienne atypique était la présence d'une ancienne infection tuberculeuse, autres facteurs comme la malnutrition, les faibles mesures hygiéniques dans le milieu environnant, et la diminution de l'état immunitaire.

2-2 La tuberculose pulmonaire

La tuberculose pulmonaire est une infection bactérienne contagieuse qui se localise dans les poumons. Au cours de la période de trois ans, 2283 échantillons pulmonaire des patients suspects d'avoir cette maladie ont été recueillis au niveau de l'unité du BK, mais seulement 407 (17.82 %) des échantillons sont déclarés comme des cas positifs.

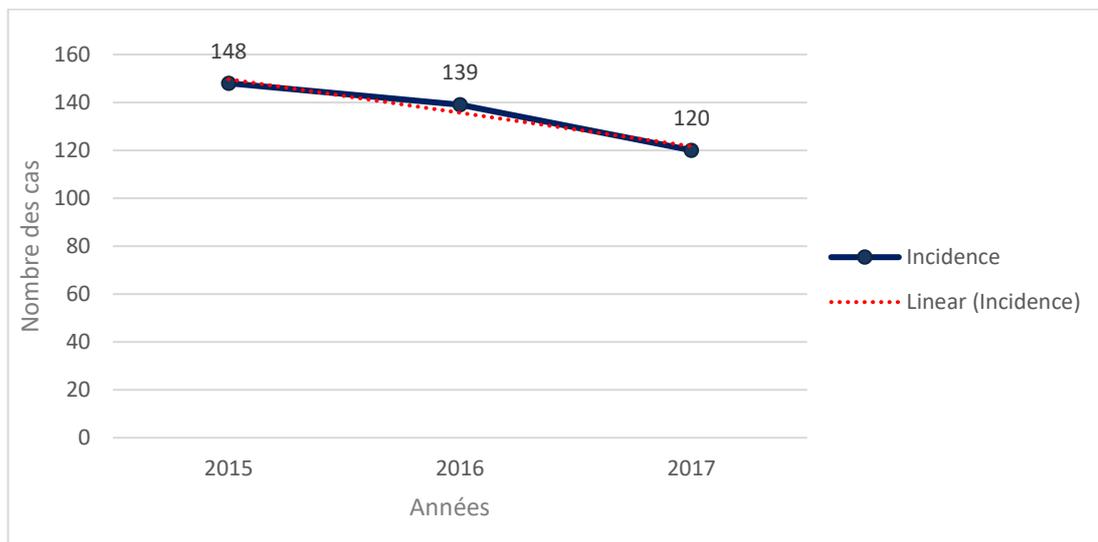


Figure 22 : Taux de l'incidence de la tuberculose pulmonaire, étude sur trois années. Laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.C).

La figure 22 montre que la tendance de l'incidence de TBP était lentement diminuée entre les années 2015 et 2017, Notre résultat est compatibles à celui de l'OMS concernant le pourcentage global des cas de tuberculose pulmonaire publié en 2017 (annexe 06). Cette diminution peut être attribuée à de nombreux facteurs, y compris l'amélioration des conditions sociodémographiques et la santé publique générale, l'intégration de vaccination, la disponibilité des médicaments efficaces et l'application des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

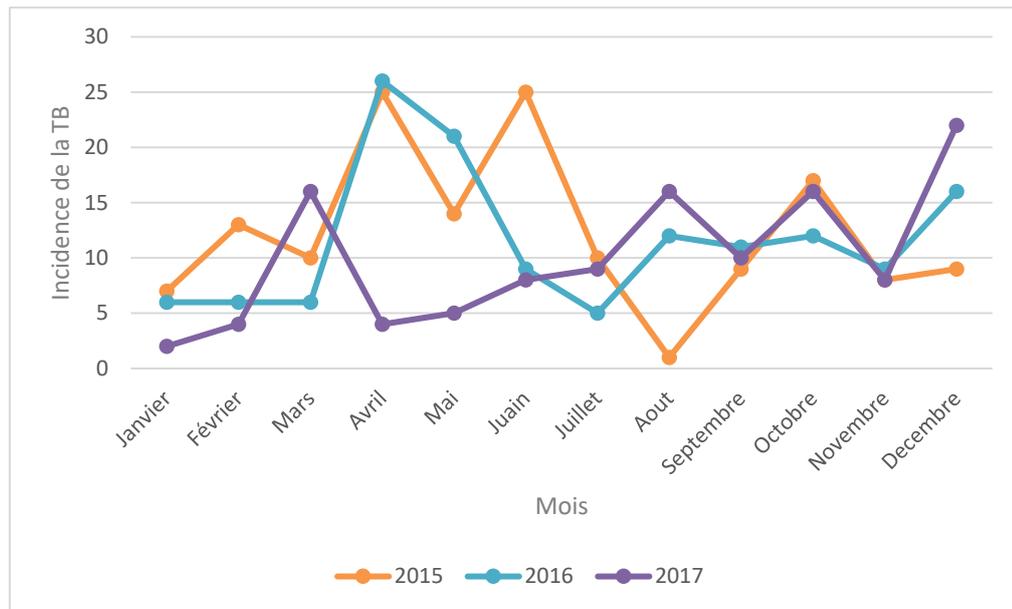


Figure 23 : Répartition du nombre des cas de la tuberculose pulmonaire déclarés par mois. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

La répartition mensuelle des cas positifs de TBP révèle une variation entre les trois années étudiées mais globalement on peut constater que l'incidence saisonnière de la maladie prédomine au printemps et en été pendant les années 2015 et 2016 avec une valeur significative en hiver. Pendant l'année 2017 l'augmentation est marquée en été et un peu plus élevée en hiver.

La raison exacte pour laquelle les taux des cas de TBP varient selon la saison est inconnue, bien que plusieurs facteurs aient été suggérés pour donner une explication plausible, par exemple l'exposition au soleil, l'activité intérieure, le changement saisonnier de la fonction immunitaire et les comportements de recours aux soins.

Les données disponibles sur la tuberculose reposent principalement sur le moment de l'admission et de la notification et non pas sur la date du diagnostic ou de l'apparition de la maladie, comme la période préclinique de l'infection jusqu'au développement de la TBP active qui peut durer de quelques semaines à plusieurs mois. Il est probable que l'augmentation des cas notée au printemps et en été soit la conséquence de la transmission des germes causés durant les mois d'hiver (Luquero *et al.*, 2008).

Dans le cas de la réactivation de la tuberculose latente, le délai est trop long entre la transmission du micro-organisme et l'apparition de la maladie. Par conséquent, la variation saisonnière ne peut pas être expliquée uniquement par des facteurs liés à la transmission du MTC (Luquero *et al.*, 2008).

En général, l'homme passe plus de temps à l'intérieur en période froide qu'en saison chaude, ce qui coïncide avec le fait que le surpeuplement, l'humidité accrue et la faible circulation d'air constituent un environnement propice à la survie de MTC. En outre, la transmission est plus probable pendant les mois d'hiver en raison de la diminution des quantités de lumière ultraviolette naturelle. En été, l'absorption de la lumière ultraviolette naturelle est plus élevée et peut tuer le MTC en peu de temps, alors qu'il peut survivre dans des conditions plus sombres pendant une période plus longue. Ces propriétés de MTC soutiennent l'hypothèse que la plupart des transmissions de maladies se produisent en hiver et explique les résultats obtenus dans notre étude.

2-2-1 Distribution des cas de TBP selon le type d'échantillon

Pendant la durée de trois ans, le laboratoire de microbiologie en (H.M.R.U.C) a récolté 407 échantillons diagnostiqués comme positif, parmi eux 92.14 % ont été des crachats, 6.14 % étaient des tubages gastriques, les prélèvements distaux protégés ont représenté juste 0.49 %.

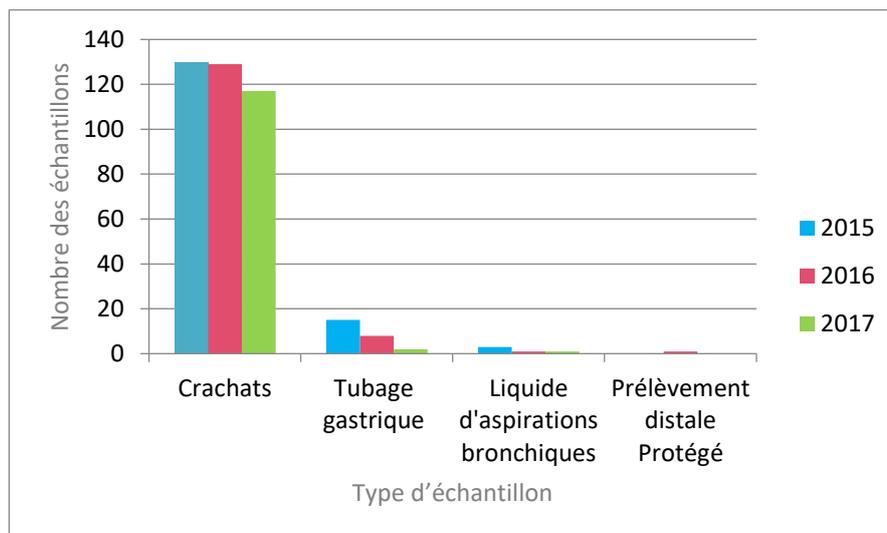


Figure 24 : Répartition des case TBP selon le type d'échantillon. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

2-2-2 Distribution des cas de TBP selon le service

Durant les trois ans, le service de pneumologie était le premier pourvoyeur de patients avec 330 cas représentés par 69.59 % ; 89.21 % et 85.83 % en 2015, 2016, 2017 respectivement. Le service d'urgence était classé en deuxième place avec 31 cas, alors que les patients qui avaient consulté au service de traitement ambulatoire (patients externes) ont représenté un nombre considérable avec 22 cas (figure 25).

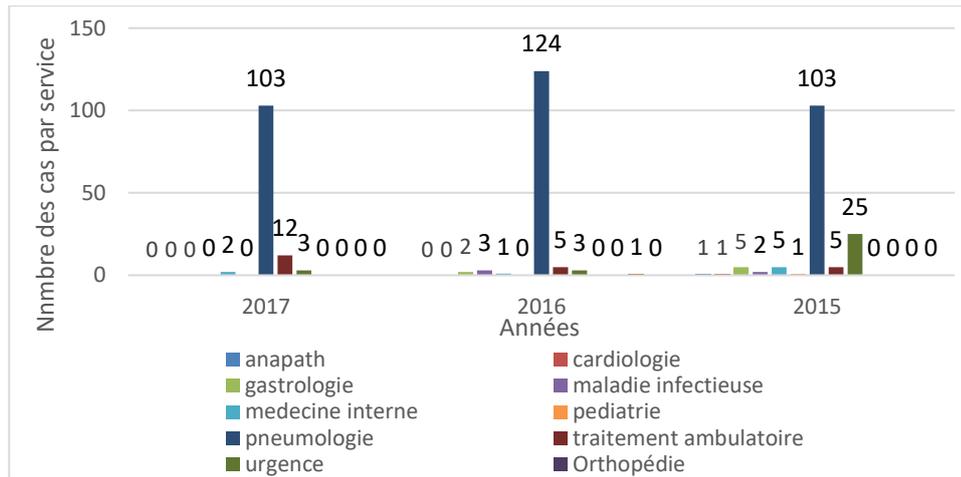


Figure 25 : La répartition des cas positifs diagnostiqués de TBP selon le service. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

2-2-3 Distribution des patients en fonction de la richesse du frottis en nombre de BAAR

La richesse d’un frottis positif nous indique la haute contagiosité des cas de TBP diagnostiqués, elle peut aussi être un signe d’une lésion pulmonaire cavitaire.

La figure 26 nous permet de dire que les frottis richement positifs étaient les plus nombreux avec 64.77 %, les moyennement positif ont représenté une proportion de 10.80 %. Les faiblement positifs ont donné une proportion de 18.47 %, tandis que les frottis douteux étaient les plus rares avec 5.97 % des cas positifs.

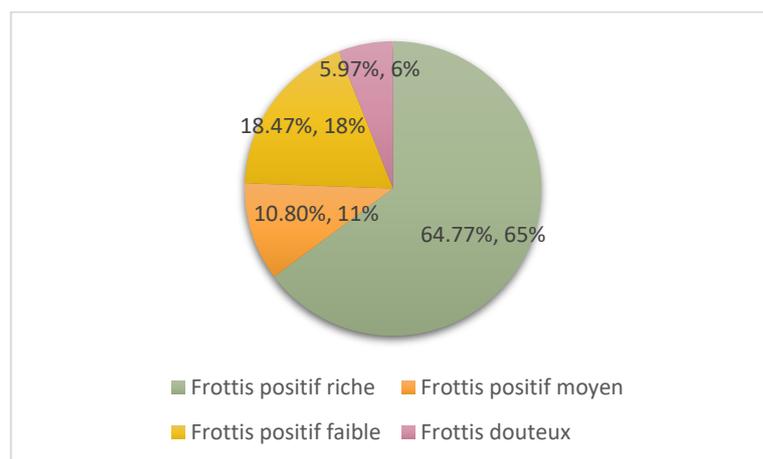


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la Richesse du frottis en nombre de BAAR. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

2-2-4 Répartition des patients de TBP en fonction des résultats des examens directs et cultures

Pour détecter rapidement les sujets bacillifères, un examen microscopique a été effectué après une coloration de ZN, les résultats ont été présentés dans le tableau suivant

Tableau 10 : les résultats de la bacilloscopie et de la culture des produits pathologiques pulmonaires durant les trois ans.

Examen /Année	Année 2015	Année 2016	Année 2017	Total	Pourcentage
Microscopie(+)/culture(+)	25	27	40	92	22.60 %
Microscopie(+)/culture(-)	12	7	13	32	7.86 %
Microscopie(-)/culture(+)	26	12	16	54	13.27 %
Microscopie(+)/CND	78	92	49	219	53.81 %
Microscopie(+)/CC	7	1	2	10	2.46 %
Total	148	139	120	407	100.00 %

(+) : positive ; (-) : négative ; (CND) : culture non demandée ; (CC) : culture contaminée.

D'après les résultats affichés dans le tableau 10, la microscopie positive avec une culture non demandée présente plus de la moitié des résultats avec 53.81 %.

La culture n'a pas été faite par manque de milieu de LJ, ce qui constitue un obstacle radical pour un meilleur diagnostic bactériologique et peut prévenir de prendre des antituberculeux chez certaines personnes à des échantillons pauci bacillaires.

La culture a permis de poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire dans 92 cas (22.60 %) qui étaient positive à l'examen directe ce qui a confirmé les résultats de ce dernier d'une part et aidé à une préliminaire identification du germe responsable de l'infection d'une autre part.

L'apport de la culture positive avec une bacilloscopie négative dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire était dans 54 cas. Ce résultat révèle que 13.27 % des échantillons de TBP diagnostiqués étaient pauci bacillaires.

Dans notre étude, 32 cas (7.86 %) de tuberculose pulmonaire à microscopie positive et culture négative ont été détectés. Ce résultat peut être due à un transfert accidentel des BAAR d'une lame positive à une autre lors de la coloration de ZN ou au cours d'observation microscopique. Une bacilloscopie faussement positive peut aussi être due à des particules acido-alcool-résistantes qui ressemblent à des bacilles

(exemple : des cires, des huiles...), ces particules qui peuvent être présent dans les échantillons peuvent prendre la couleur de fuchsine phéniquée au cours de la coloration et causaient par la suite des faux positifs.

2-2-5 Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon le sexe

La répartition des cas déclarés pendant les trois ans selon le sexe est présentée dans la figure 27 Les résultats ont montré une nette prédominance masculine tout au long de la période d'étude.

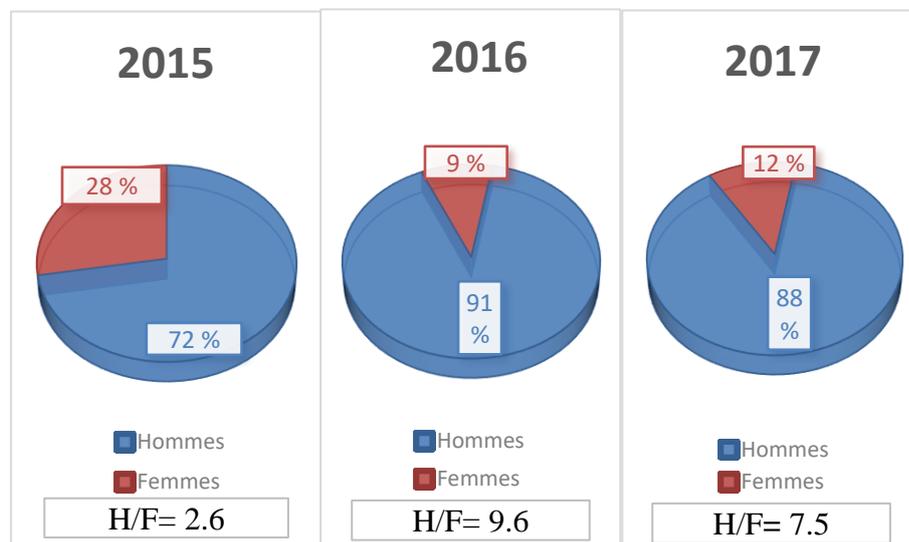


Figure 27 : Distribution des cas de TBP selon le sexe. Laboratoire de microbiologie. (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Pour l'année 2015, un pourcentage de 72% était de sexe masculin et 28 % de sexe féminin avec un sexe ratio de 2,6.

En 2016 le nombre des cas masculin était 126 et seulement 13 était du sexe féminin avec un rapport H/F de 9,7.

En 2017 nous avons distingué une légère diminution dans le rapport de masculinité qui a atteint le 7.5, le pourcentage chez le sexe masculin était de 88 % et le pourcentage chez le sexe féminin n'a pas dépassé les 12 % (14 cas).

Ces résultats corroborent avec plusieurs études, notamment avec les résultats de Boushab *et al.* (2016) et Diboune *et al.* (2017), où les sujets masculins représentent 74 % et 66 % des cas respectivement

Cette prédominance masculine peut s'expliquer par la différence entre les sexes dans la prévalence des facteurs de risque comme le tabagisme, l'exposition à la tuberculose (Jee *et al.*, 2017), le statut nutritionnel différent et les facteurs sociaux – culturels. Elle peut être aussi une conséquence de l'activité et le déplacement des hommes dans leur lieu de travail.

2-2-6 Distribution des cas de tuberculose pulmonaire selon l'âge

La tuberculose pulmonaire touche pratiquement toutes les tranches d'âge. La répartition des cas masculins diagnostiqués selon les classes d'âge (figure 28) nous montre que pendant la période des trois ans, la TBP était rare chez les enfants et les sujets âgés. Par contre, elle est fréquente chez les jeunes adultes.

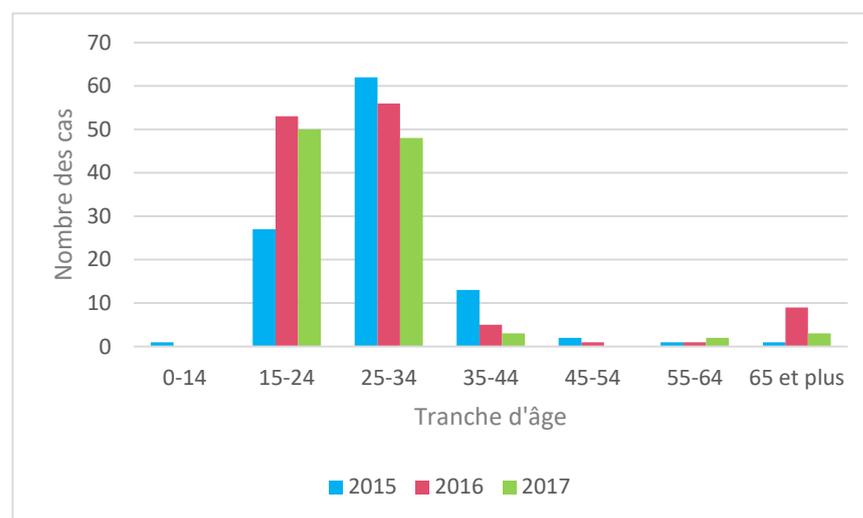


Figure 28 : la répartition des cas masculins de TBP selon les classes d'âge. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Nous avons remarqué que la catégorie [15-34] a présenté 83.17 %, 87.2 % et 92,45 % dans les années 2015, 2016 et 2017 respectivement. On exclut de l'étude un cas en 2015 et trois cas en 2016 où le sexe n'a pas été mentionné.

Nos données étaient proches à ceux de Nyamogoba *et al.* (2018) ainsi qu'aux résultats de profil de la tuberculose en Algérie publiés par l'OMS en 2016.

Les résultats prouvent la prédilection de la tuberculose contagieuse pour la population adulte jeune prédominante en milieu militaire, le pic entre [15-34] ans est généralement lié à la forte activité dans cette période qui implique l'exposition aux différents facteurs du risque. Aussi, elle pourrait être dû aux différentes conditions de vie qui caractérisent la population d'étude.

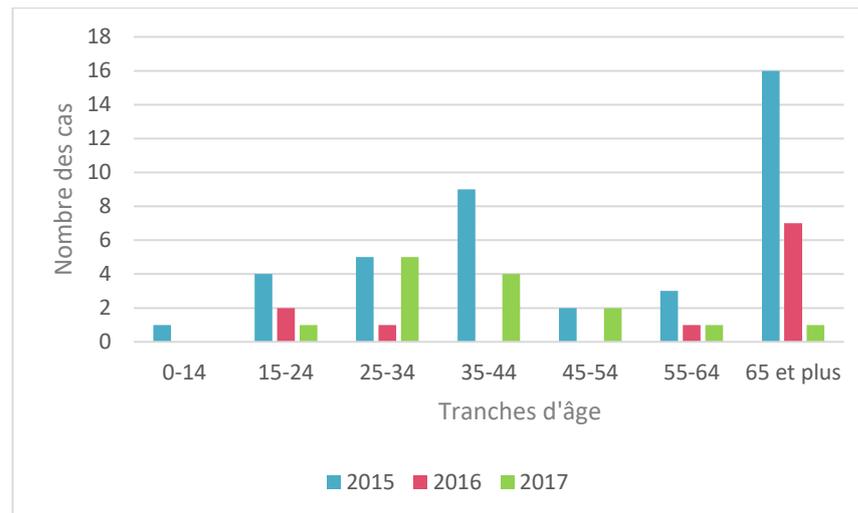


Figure 29 : la répartition des cas féminins de TBP selon les classes d'âge. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Contrairement aux hommes, chez les femmes, le taux le plus élevé de TBP étaient observé chez les sujets qui avaient plus de 65 ans (40 % et 63.64 % en 2015 et 2016 respectivement). En 2017, le pourcentage le plus élevé 40 % a été enregistré pour la classe d'âge [15-34] (figure 29).

La tuberculose chez les femmes âgées survient principalement à cause des maladies aiguës ou chroniques, la malnutrition et les changements biologiques avec le vieillissement qui peuvent perturber le système tégumentaire, altérer les mécanismes de clairance microbienne et contribuer au déclin attendu des réponses immunitaires cellulaires aux agents infectieux tels que TBC. En outre, cette tranche d'âge est particulièrement à risque élevé de réactivation de la tuberculose latente ainsi que d'une nouvelle infection tuberculeuse.

2-3 Résultats de la tuberculose extra-pulmonaire

2-3-1 Comparaison entre la progression de la tuberculose extra pulmonaire durant le trio annuel (2015/2016/2017)

La capacité des espèces du MTC à infecter plusieurs tissus au niveau de l'organisme a été la cause de la naissance des nouvelles formes de tuberculose difficile à diagnostiquer dite extra- pulmonaire (Boulaïbal et Chaulet, 2004).

Durant les trois ans, nous avons pu recenser 77 cas de TBEP. Nous avons remarqué que la fréquence d'atteindre une tuberculose extra-pulmonaire a été croissante malgré que les niveaux d'affection étaient très bas. Selon l'OMS, parmi les cas tuberculeux, il y avait 14 % de TBEP (Mjid *et al.*, 2015).

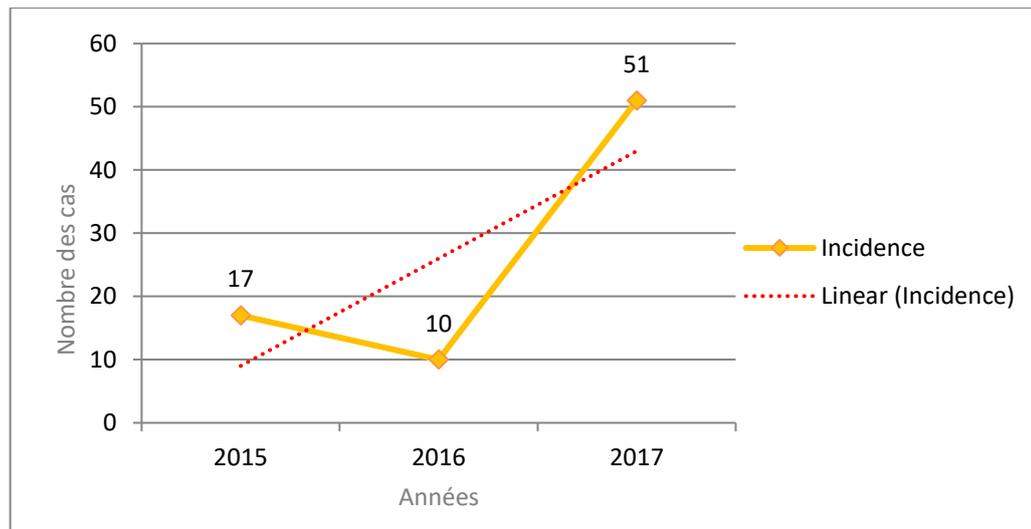


Figure 30 : l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

L'année 2016 a montré une chute du nombre des malades (10 cas). Il était probablement dû au diagnostic difficile de cette forme extra pulmonaire polymorphe surtout lors de l'examen direct.

L'incidence de TBEP a été en progression allant de 10 malades en 2016 à 51 malades en 2017. Cela peut être expliqué par une déficience immunitaire causée par l'appauvrissement des CD4 lors de l'infection pulmonaire par *M. tuberculosis*. Le manque des CD4 permet une diffusion de l'infection à d'autres organes à un stade très précoce (Shuyu Yao *et al.*, 2014).

2-3-2 Distribution des cas de TBEP selon le type d'échantillon

Parmi les 77 cas positifs, 51 cas (66.23 %) de la population étudiée étaient atteints d'une TBEP génito-urinaire (dans l'appareil urinaire). Le nombre des urines positifs a été de 39 en 2017 ; de sept en 2016 et de cinq en 2015 (figure 31). Cette croissance progressive nous a permis de conclure qu'il y avait une prédominance d'une tuberculose urogénitale.

Ces constatations contrastent avec toutes les séries de littérature surtout celle Fettouchi-Guellal *et al.* (2018). Ces derniers exposent que la tuberculose ganglionnaire était de 53 % et la tuberculose pleurale était de 20.5 %. Les deux formes avaient une fréquence supérieure par rapport aux d'autres types extra-pulmonaire (26.5 %). De même pour les résultats des études menées par Khmari et Nafti en 2013. Ils ont trouvé

que 38 % des atteintes extra-pulmonaire sont des atteintes pleurales et qu'elles ont occupé la deuxième place après la tuberculose ganglionnaire.

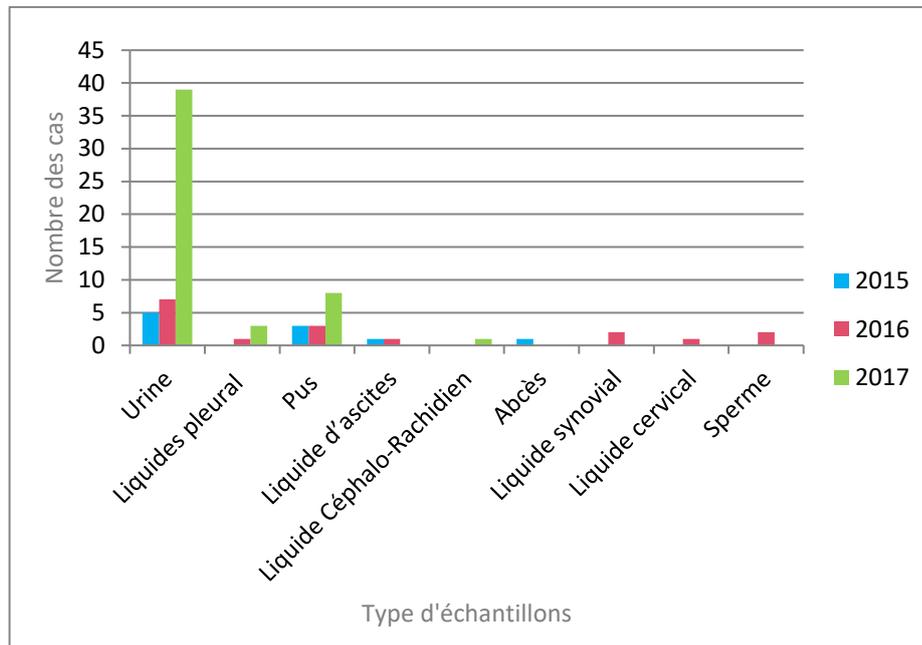


Figure 31 : la répartition des échantillons extra-pulmonaires. Laboratoire microbiologie (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Nos résultats peuvent être expliquée par une désamination de la tuberculose pulmonaire vers les reins de patients et au faite que la majorité des échantillons extra-pulmonaire ont été des urines.

Les autres prélèvements comme le pus qui représenté environ 18.18 % des échantillons étudié dont la répartition a été de 3 échantillons en 2015, 3 en 2016 et 8 en 2017. Cet échantillon qui peut être prélevé de plusieurs foyers de corps ne peut pas être signifiant d'un type de tuberculose particulier mais la présence de BK au niveau du corps nécessite le lancement d'un traitement.

Les autres prélèvements comme les liquides d'ascites, les LCR, les liquides synoviaux, les liquides cervicaux et les spermes représentaient environ 12.64 % des échantillons. Nous avons noté que les localisations comme les méninges, l'appareil génital, les localisations osteo-articulaires et le tube digestif sont rarement infectés par le bacille.

2-3-3 Répartition des patients de TBEP en fonction des résultats des examens directs et culturaux

Dans le but de confirmer la présence d'une infection extra-pulmonaire, nous avons fusionnées les résultats (tableau 11) de l'examen direct avec ceux de la culture sur le milieu L-J.

Tableau 11 : les résultats du diagnostic microbiologique de la TBEP. Laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Examen /Année	Année 2015	Année 2016	Année 2017
Microscopie(+)/culture(+)	2	1	3
Microscopie(+)/culture(-)	4	2	28
Microscopie(-)/culture(+)	11	6	15
Microscopie(+)/CND	0	0	0
Microscopie(+)/CC	0	1	5
Total	17	10	51

(+) : positive ; (-) : négative ; (CND) : culture non demandée ; (CC) : culture contaminée.

Durant les trois ans, le nombre des produits pathologique extra-pulmonaire qui ont présenté une microscopie et une culture positives était de six. D'un autre côté, le nombre des échantillons à bacilloscopie positives et culture négative était de 34 avec un pourcentage de 44.15 %.

Le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire est très difficile surtout lors de l'examen microscopique des lames, car elles sont pauci-bacillaire. Les liquides et les biopsies venant des foyers internes de corps, exemple les urines, sont très rare en bacilles car la multiplication des microorganismes dans les organes profonds du corps est difficile par manque d'oxygénation, donc lors des prélèvements la concentration des mycobactéries sera minime. L'examen directe négative ne définit jamais l'absence de contamination dans ce cas la culture est l'élément séparateur de conformer la maladie avec un examen macroscopique et une coloration de Ziehl- Neelsen.

En 2017, nous avons noté une augmentation considérable des cas positifs de tuberculose extra-pulmonaire et qui était de 51 cas. En 2015, nous avons enregistré seulement 17 cas et en 2016 uniquement 10 cas. En effet cette augmentation est due au nombre croissant de demandes d'analyses en 2017.

2-3-4 Distribution des cas de TBEP selon le service

La majorité des cas positifs appartenait à des patients non hospitalisés venus d'un traitement ambulatoire (TA) avec 6 cas (35.29 %) en 2015, 3 cas (30 %) en 2016 et 30 cas (58.82 %) en 2017.

Les autres cas sont des patients de différents services hospitaliers. En premier lieu le service d'urologie avec 3(5.88 %) en 2017, 2 cas (20 %) en 2016 et 5 cas (29.41 %) en 2015.

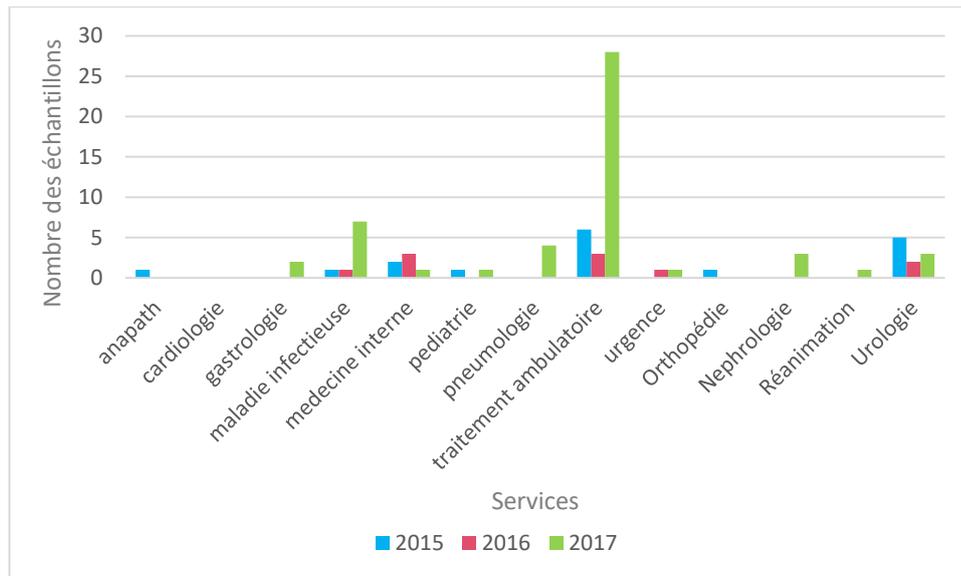


Figure 32 : la répartition des échantillons extra-pulmonaire selon le service. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

En deuxième lieu, le service des maladies internes avec des pourcentages de 11.76 et 30 % en 2015 et 2016 successivement, mais le nombre était d'un seul cas (1.96 %) en 2017.

Le service de médecine infectieuse apparaît comme service témoignant une série de symptômes vagues qui appelaient une analyse spéciale pour la tuberculose extra-pulmonaire par une demande d'analyse confirmés dans 9 cas durant les trois ans, ce qui représente un pourcentage de 11,68 %.

Nous avons enregistré des cas sporadiques dans les services de : l'ana-pathologie, la cardiologie, la gastrologie, la pédiatrie, l'orthopédie, la néphrologie, et la réanimation.

2-3-5 Distribution des cas de tuberculose extra-pulmonaire selon le sexe

La répartition de la TBEP selon le sexe montre une inégalité au cours de ces dernières trois années.

Dans l'ensemble, la forme extra pulmonaire était la plus courante chez les femmes (figure 33). Même constatation a été faite par Fettouchi-Guellal *et al.* en 2018 où ils ont noté une prédominance féminine de la forme extra pulmonaire avec un pourcentage de 69 %.

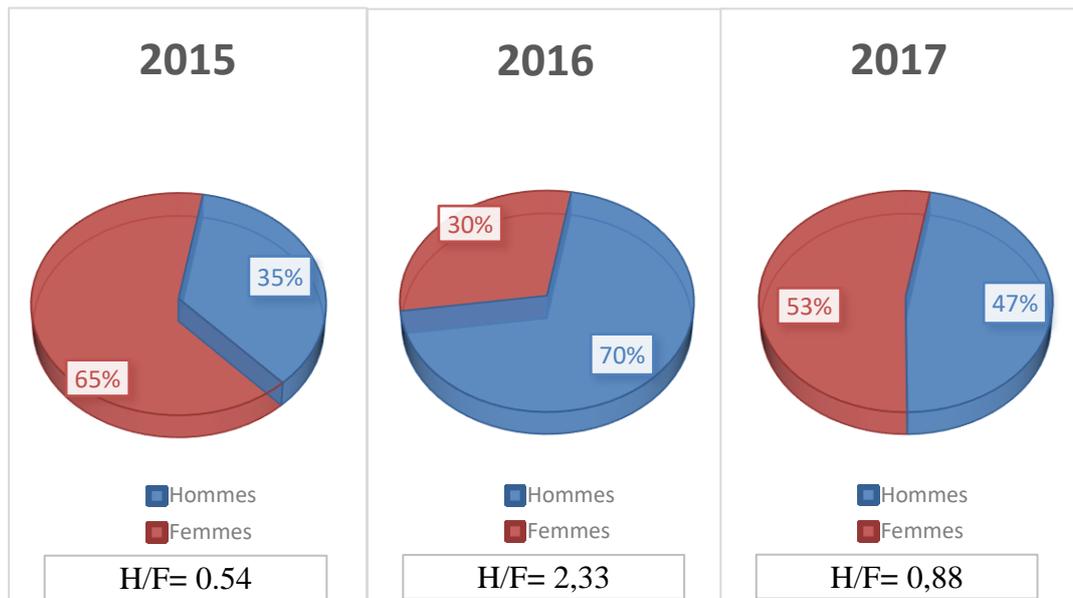


Figure 33 : La répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon les sexes. Laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Nos résultats concordent également avec les résultats de l'étude menée en 2017 par Diboune *et al.*, où ils impliquent les facteurs socio-économiques qui englobent la pauvreté, le manque d'établissements sanitaires à proximité des logements des malades ce qui empêche d'avoir un diagnostic précoce de la maladie. Ils rajoutent que cette prédominance féminine était en relation avec les coutumes qui obligent la femme de demander une autorisation d'un mari ou d'un parent avant de partir chez un médecin spécialiste (Fader *et al.*, 2010).

2-3-6 La répartition des cas TBEP selon l'âge

Durant la période d'étude, la maladie a touché presque toutes les tranches d'âge, par une prédominance de la classe [45-54] chez les deux sexes par un nombre de 7 cas (41.17 %), 2 cas (20 %), 13 cas (26 %) successivement en 2015, 2016 et 2017 (figure 34).

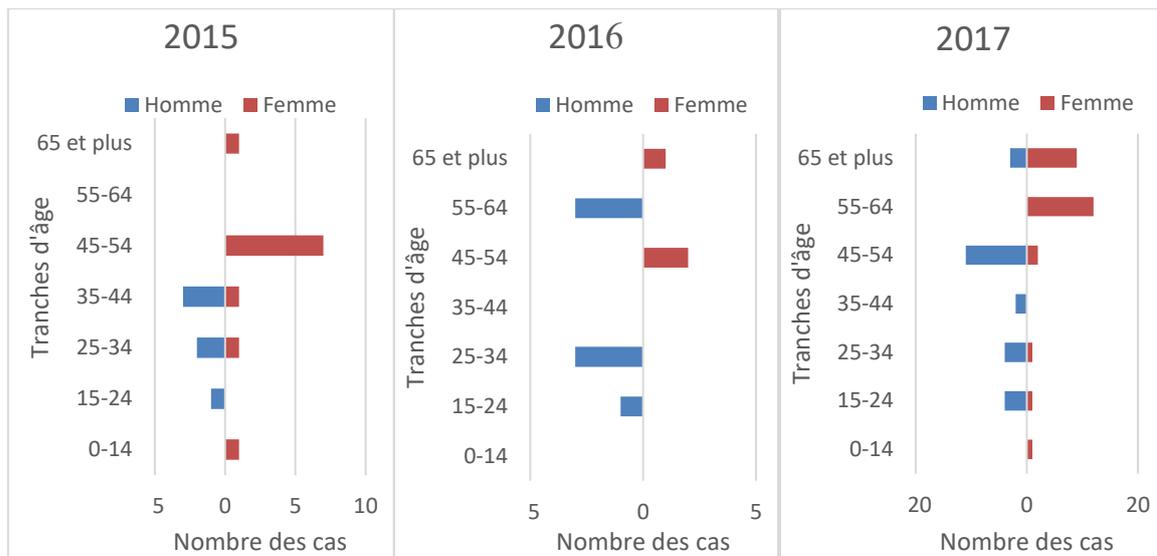


Figure 34 : la répartition des cas masculins de TBEP selon les classes d'âge. Laboratoire de microbiologie, (H.M.R.U.C), 2015-2017.

Cette classe a montré une progression du nombre des tuberculeux à travers ces années, ce qui peut être expliqué par une tuberculose milliaire comme un résultat de propagation hématogène de bacille de la tuberculose qu'avait provoqué une dissémination de la maladie dans tous les tissus du corps humain d'un côté (Heemskerck *et al.*, 2015). D'un autre côté, la négligence de traitement permet une évolution de la tuberculose pulmonaire à une forme extra-pulmonaire (TBEP) (Boulahbal et Chaulet, 2004).

Les deux classes qui représentent les populations actives [25-34] et [35-44] ont aussi été touchées par cette affection. En effet sept cas (41.11 %) ont été décelés en 2015, trois cas (30 %) au cours de 2016 et sept cas (14 %) en 2017. Malgré la force corporelle et l'immunocompétence chez cette population, la TBEP a touché différents sites du corps.

Pour les autres tranches d'âges, nous avons enregistré une fréquence variable durant les trois années d'étude. Nous avons remarqué qu'au 2017 une augmentation du nombre de patients âgés avec 12 cas (24 %) pour la catégorie d'âge [55-64] et 10 cas (20 %) pour la tranche d'âge [64 et plus].

Les deux catégories qui représentent l'ensemble des enfants et les adolescents montrent un nombre de cas inférieur à cinq durant l'année 2017. Dans les deux années précédentes, nous avons noté zéro à un patient par an.

Nos résultats corroborent ceux des études menées par Heemskrek *et al.*, (2015) qui signalent l’augmentation du nombre de la TBEP dans l’ensemble des catégories d’âge et annoncent même un nombre de cas supérieur à 40 cas durant l’année 2011.

En 2015, nous avons observé que la majorité des patients ont été des femmes (64.70 %) et que la pluparts (41.17 %) du classe d’âge [45-54]. La même constatation a été faite par Fettouchi-Guellal *et al.* en 2018. Mehraj *et al.* (2016) expliquent cela par la déficience immunitaire chez l’ensemble des femmes de catégorie d’âge [45-54] ménopausée et souffraient des maladies chroniques.

Des études récentes ont discuté la probabilité que cette affection est reliée à une carence en Vitamine D qui a été considéré comme une cause de tuberculose et qui diffère d’une personne à une autre selon le sexe, le type de peau, la nutrition et le mode de vie.

Nos résultats font ressortir que pour les hommes, les catégories d’âge les plus touchées sont [25-34] et [35-44].

3°/ Comparaison des premiers quadrimestres des années 2018, 2017, 2016 et 2015

3-1 La répartition des tuberculeux selon le type des échantillons

Les échantillons pulmonaires ont toujours été les plus fréquent dans les unités de recherche de BK (figure 35).

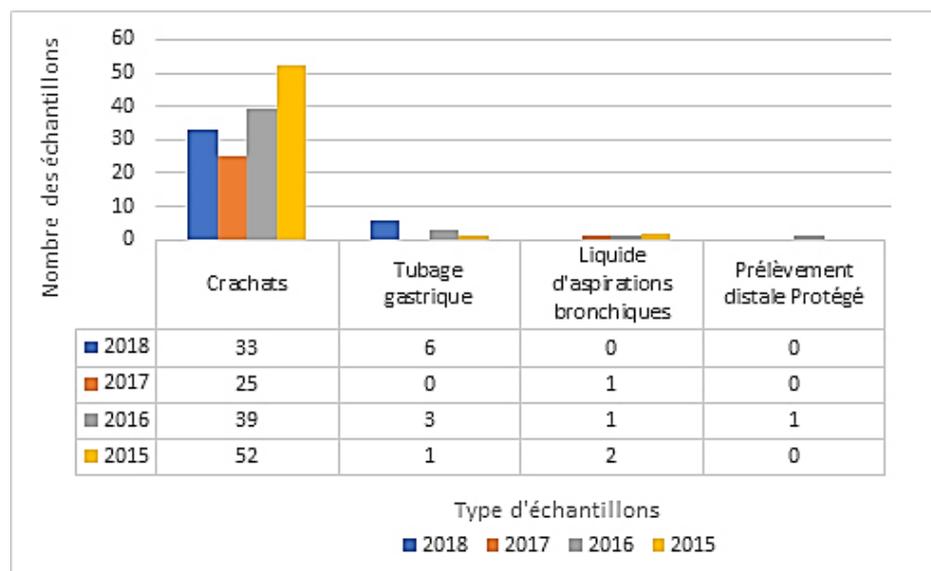


Figure 35 : Comparaison des nombres d’échantillons pulmonaire positifs selon leur nature (les premiers quadrimestres des années 2015-2018). Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

Les crachats ont représenté la majorité des échantillons positifs avec un pourcentage de 84.62 %, 96.15 %, 88.64 %, 94.55 % en 2018, 2017, 2016, 2015 respectivement.

Les prélèvements extra-pulmonaires ont marqué une apparence inhabituelle dans la dernière période par rapport aux années précédentes.

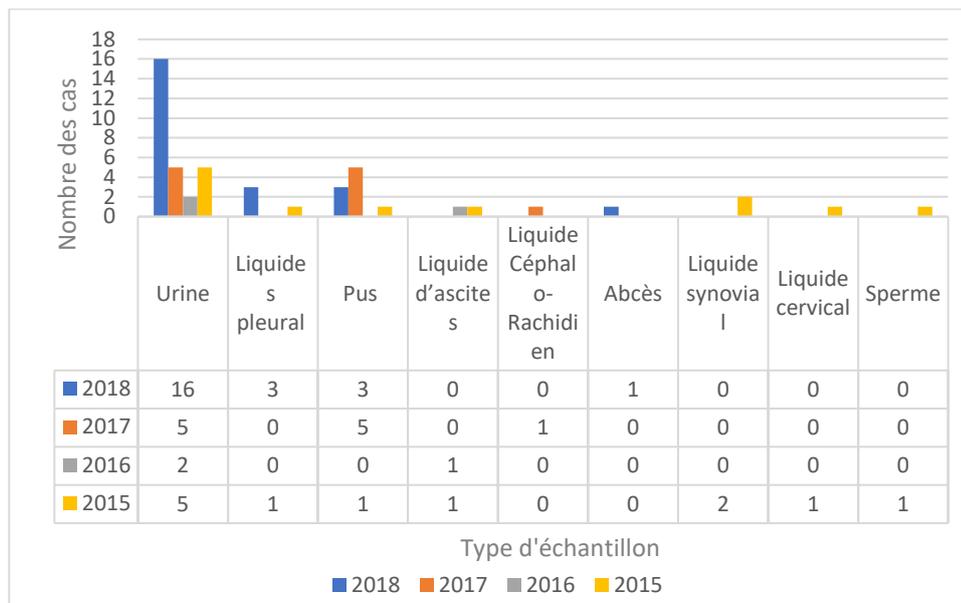


Figure 36 : Comparaison entre le nombre des échantillons de TBEP recueillis selon leur nature pendant le premier quadrimestre. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C), 2015-2018.

Les urines ont été les plus répondus avec 69.57 %, ce pourcentage a représenté une augmentation comparativement aux années 2017, 2016, 2015 qui a été de 45.54 %, 66.67 %, 41.67 % respectivement.

3-2 La répartition des échantillons positifs pulmonaire et extra-pulmonaire selon le sexe

Au cours des quatre mois, la répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe montre une prédominance masculine chez les deux formes de la TB, le rapport de masculinité globale était 5,2. (89,74 %). Pour la TBP, le rapport sex-ratio était de 8.75 et pour la TBEP, il était de 2.83 (figure 37).

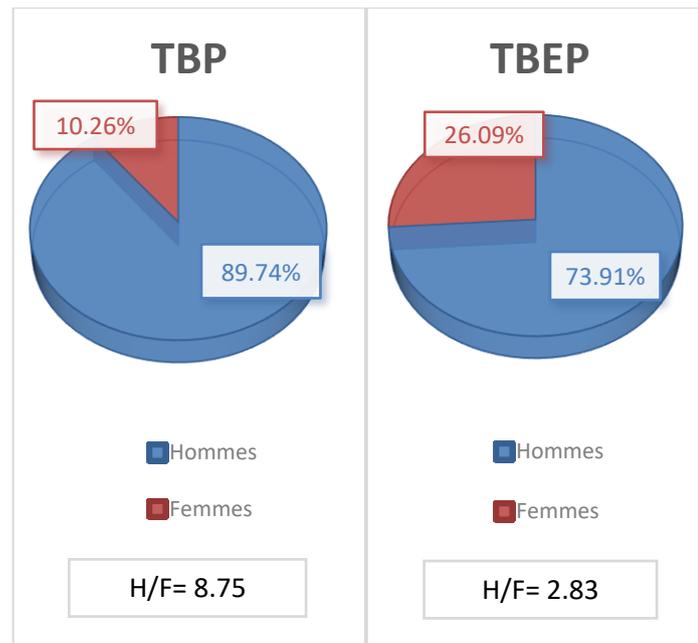


Figure 37 : La répartition des échantillons pulmonaire et extra-pulmonaire selon les services, pendant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

Cette prédominance masculine peut être expliquée par la différence dans le mode de vie entre les deux sexes (activité, déplacement...) et les comportements à risque qui sont beaucoup plus fréquents chez les hommes (tabagisme, alcoolisme...) ainsi que les propriétés de la population étudiée qui a représenté une majorité masculine.

Nos résultats étaient globalement comparables à ceux des années précédentes et spécifiquement à l'année 2016. Ces résultats rejoignent la tendance mondiale. Selon les estimations de l'OMS rapportés en 2017, 65 % des cas incidents étaient du sexe masculin (OMS, 2017).

3-3 La répartition des échantillons pulmonaire et extra-pulmonaire selon l'âge

En générale, la distribution par classe d'âge de la tuberculose (figures 38), a montré que pour les deux formes, la majorité des hommes enregistrés étaient des adultes jeunes qui ont un âge entre 15 et 45 ans avec un pic pour la tranche [25-34] correspondant au classe d'âge le plus fréquent dans le secteur militaire et le plus productif de la population d'où le risque de pertes de potentialités sur le plan socio-économique.

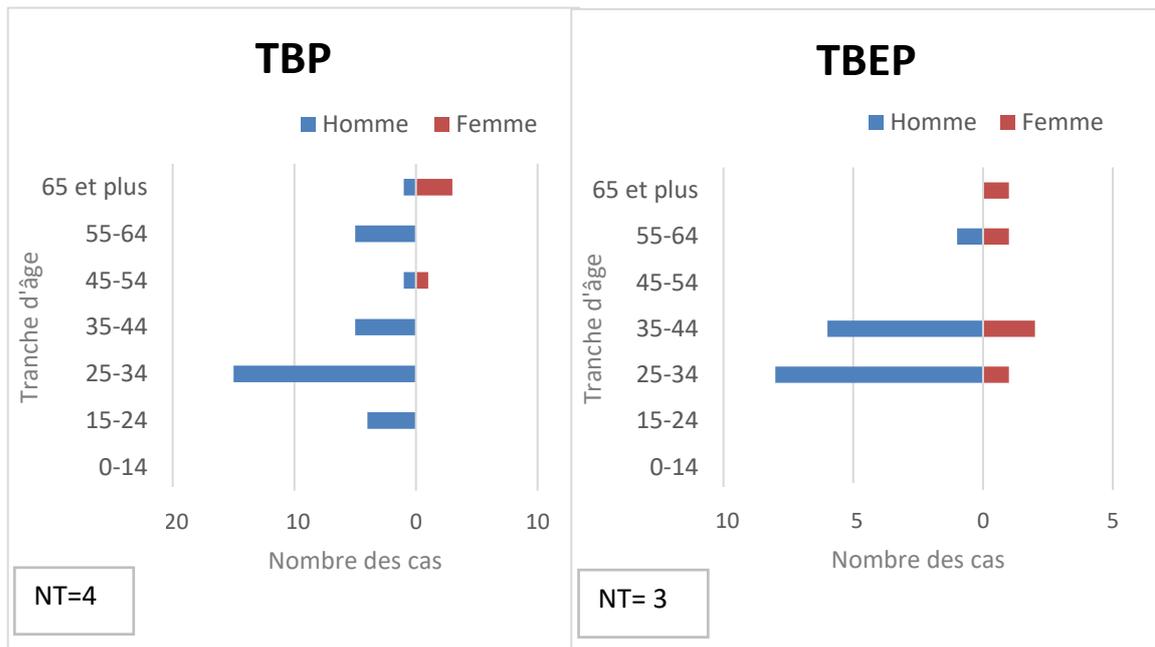


Figure 38 : La répartition des patients à TBP et TBEP selon les tranches d'âge, pendant le premier quadrimestre de l'année 2018. Laboratoire de microbiologie, (H.M.U.R.C).

Cette distribution montre une concentration des sujets âgés chez le sexe féminin qui était le plus souvent une réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne, la tranche d'âge entre [34-45] a également présenté une valeur relative.

Pour les deux sexes, aucun cas n'a été déclaré chez les enfants moins de 14 ans cela est due à la couverture après vaccination par le BCG qui a réduit le risque de la maladie.

Ces résultats sont superposables à ceux de notre étude rétrospective et proches au d'autre études notamment le dernier profil algérien publiée par l'OMS (OMS, 2016).

La tuberculose est une maladie infectieuse grave de mode évolutif chronique. Sur le plan mondial, elle est classée parmi les dix premières causes de mortalité dans le monde (OMS, 2017). Elle sévit à l'état endémique dans les pays en voie de développement, avec une incidence de 78/100 000 habitants en Algérie en 2014, c'est un véritable problème de santé publique.

La tuberculose touche essentiellement les poumons, les atteintes multifocales ou disséminées sont plus rares, surtout chez les sujets immunocompétents.

L'objectif initial de notre travail était de diagnostiquer microbiologiquement la tuberculose par les techniques conventionnelles (identification de *M.tuberculosis* par l'examen microscopique et la culture) et de déterminer le profil épidémiologique de la maladie toutes formes confondues afin de comprendre la persistance de la tuberculose dans la population étudiée, et de déterminer les priorités à établir dans les mesures de lutte antituberculeuse. Nous avons également essayé d'expliquer la signification des indicateurs épidémiologiques utilisés pour la surveillance de la tuberculose.

Notre stage pratique a été réalisé au niveau du laboratoire central de microbiologie (l'unité de BK) au sein de l'Hôpital Militaire Universitaire Régional de Constantine (H.M.U.R.C).

Durant une période de trois mois (1^{er} Février au 30 Avril 2018), et sur un total de 428, seulement 14.49 % (62 patients différents) ont présenté une infection tuberculeuse, 62.90 % à localisation pulmonaire (39 échantillons positifs) et 37.10 % à localisation extra-pulmonaire (23 échantillons positifs).

Parmi les atteintes extra-pulmonaires, celle du système urogénitale était la plus fréquente avec un pourcentage de 69.57 % (16 cas). Nos résultats ont fait part d'une prédominance masculine que féminine avec des pourcentages de 83.87 % et 16.13 % respectivement, d'autant que la maladie a touché les jeunes adultes en premier lieu.

Même constatations ont été faites pour les résultats de l'étude rétrospective réalisée entre le 1^{er} Janvier 2015 au 31 Décembre de l'année 2017, dont 485 cas (14.88 %) par 3260 sont déclarés tuberculeux. La forme pulmonaire représentait 83.91 %, tandis que la forme extra-pulmonaire représentait environ 16.09 %. Les patients de sexe masculin représentaient la majorité des patients infectés avec un pourcentage de 77.53 % (n = 376) tandis que les femmes représentaient seulement 23.09 % (n = 112) des cas.

Malgré ses limites dans les techniques, l'examen microscopique de la tuberculose pulmonaire est d'une importance primordiale pour détecter rapidement les sujets bacillifères, donc source de contagiosité pour leur entourage. La culture par contre, est plus sensible que l'examen microscopie (une microscopie n'est positive que s'il y a environ 5000 ou plus de bacilles/ml de produit pathologique). Elle est considérée comme la meilleure technique de confirmation des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative mais elle n'est pas idéale pour un diagnostic bactériologique rapide.

Le fait que les techniques conventionnelles de microscopie et de culture sont indispensables pour le diagnostic de certitude de la tuberculose, n'exclue jamais la situation épidémiologique qu'elle occupe. Du fait elle nous incite à fournir de plus amples d'efforts pour améliorer et réduire le délai du diagnostic de toute forme confondue de tuberculose d'un côté, et avoir une détection plus rapide que possible pour l'application des antituberculeux et de même la lutte contre les forme résistante dans l'autre côté par :

- l'utilisation des techniques moléculaires en complémentarité avec les techniques de pratique de routine,
- la consolidation et le renforcement des programmes DOTS (Directly Observed Treatment Short) dans tous les secteurs sanitaire,
- L'amélioration de niveau de coopération entre les spécialistes du domaine, l'augmentation du niveau de conscience chez les patient concernant la maladie en utilisant des supports adaptés aux contextes locaux (guides, affiches, vidéo), qui aiderait à réduire la transmission et l'augmentation des infections par le BK.

- Ait-Khaled, N. and Enarson, D. A. (1999). Tuberculose : manuel pour les étudiants en médecine. Genève: Organisation mondiale de la Santé.
- Ait-Khaled, N., Alarcôn, E., Armengol, R., Bissell, K., Boillot, F., Caminero, J. A., Chen-Yuan, C., Clevenbergh, P., Dlodlo, R., Enarson, D. A., et al. (2010). Prise en charge de la tuberculose: guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. 2^{ème}. Paris: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'union).
- Alihalassa, S. (2018). Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *Revue des Maladies Respiratoires* 35, A234–A235.
- Andréjak, C., Lescure, F.-X., Schmit, J.-L. and Jounieaux, V. (2011). Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires* 28, 1293–1309.
- Avril, J.-L., Dabernat, H., Denis, F. and Montiel, H. (1992). *Bactériologie clinique*. 2^{ème}. Paris: Ellipses.
- Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L. and Martini, M. (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 58, E9–E12.
- Bendadda, O. (2003). Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* : Enquête bactériologique et Application de la PCR à la détection et l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*.
- Berche, P., Gaillard, J.-L. and Simonet, M. (1991). *Bactériologie: bactéries des infections humaines*. 1st ed. Paris: Flammarion.
- Besciu, M. (2009). The Byzantine physicians. *Bulletin of the Transilvania University of Braşov. Medical Sciences* 6, 33–38.
- BOULAHBAL, F. and CHAULET, P. (2004). LA TUBERCULOSE EN AFRIQUE ÉPIDÉMIOLOGIE ET MESURES DE LUTTE. *Médecine Tropical* 64, 224–228.
- Boushab, B. ., Savadogo, M. and Sow, M. . (2016). Prevalence of smear-positive

- pulmonary tuberculosis in Aïoun hospital (Hodh El Garbi). *Revue de Pneumologie Clinique* 72, 243–247.
- Carricajo, A., Fonsale, N., Vautrin, A. C. and Aubert, G. (2001). Evaluation of BacT/Alert 3D Liquid Culture System for Recovery of Mycobacteria from Clinical Specimens Using Sodium Dodecyl (Lauryl) Sulfate-NaOH Decontamination. *Journal of Clinical Microbiology* 39, 3799–3800.
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S. V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C. E., et al. (1998). Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393, 537–544.
- Daniel, T. M. (2000). The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 4, 395–400.
- Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose (2018). UNF3S.
- Denis, F. (2002). Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext.
- Denis, F., Ploy, M., Martin, C., Bingen, E. and Quenten, R. (2011). *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Diboune, K., Laouar, L., Fezaa, K., Larbani, B., Taright, S. and Makhloufi, M. . (2017). Prise en charge de la tuberculose dans un SCTMR à Alger sur une période de 5 ans. *Revue des Maladies Respiratoires* 34, A238.
- Domingo-Gonzalez, R., Prince, O., Cooper, A. and Khader, S. A. (2017a). Cytokines and chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbiology Spectrum* 38.
- Domingo-Gonzalez, R., Prince, O., Cooper, A. and Khader, S. A. (2017b). Cytokines and chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection. 38.
- Dover, L. G., Cerdeño-Tárraga, A. M., Pallen, M. J., Parkhill, J. and Besra, G. S.

- (2004). Comparative cell wall core biosynthesis in the mycolated pathogens, *Mycobacterium tuberculosis* and *Corynebacterium diphtheriae*. *FEMS Microbiology Reviews* 28, 225–250.
- Eisenach, K. D., Donald Cave, M., Bates, J. H. and Crawford, J. T. (1990). Polymerase Chain Reaction Amplification of a Repetitive DNA Sequence Specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infectious Diseases* 161, 977–981.
- Fader, T., Parks, J., Khan, N. U., Manning, R., Stokes, S. and Nasir, N. A. (2010). Extrapulmonary tuberculosis in Kabul, Afghanistan: A hospital-based retrospective review. *International Journal of Infectious Diseases* 14, e102–e110.
- Farrar, J., Junghanss, T., Lalloo, D., Hotez, P. J., Kang, G. and White, N. J. (2014). Tuberculosis. In *Manson's Tropical Diseases*, pp. 468-505.e3. Elsevier.
- Farrar, J., Marais, B., Caws, M. and Heemskerk, D. (2015). *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer Science+Business Media.
- Fettouchi-Guellal, S., Fissah, A., Benbetka, Y., Dermech, N., Djami, N., Saadi, K., Khenouf, K. and Guenanfa, Z. (2018). Prise en charge des tuberculoses extrapulmonaire (TEP) au niveau de l'UCTMR de Bab-El-Oued (Alger) durant trois ans 2013–2015. *Revue des Maladies Respiratoires* 35, A267.
- Freidlin, P. J. (2013). A New Paradigm for Genus *Mycobacterium* Population Structure. *Journal of Bacteriology & Parasitology* 04,.
- Frith, J. (2014). History of tuberculosis Part 1 – Pthisis, consumption and the White Plague. *Journal of Military and Veterans' Health* 22,.
- Gater, N., Laouar, L. and Nafti, S. (2015). Épidémiologie de la tuberculose extrapulmonaire à l'UCTMR d'Alger. *Revue des Maladies Respiratoires* 32, A232.
- Getahun, H., Matteelli, A., Chaisson, R. E. and Raviglione, M. (2015). Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *New England Journal of Medicine* 372, 2127–2135.
- Go, U., Park, M., Kim, U.-N., Lee, S., Han, S., Lee, J., Yang, J., Kim, J., Park, S., Kim, Y., et al. (2018). Tuberculosis prevention and care in Korea: Evolution of policy

- and practice. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 11, 28–36.
- Goodfellow, M., Kämpfer, P., Busse, H.-J., Trujillo, M. E., Suzuki, K., Ludwig, W. and Whitman, W. B. eds. (2012). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. New York, NY: Springer New York.
- Griffith, D. E., Aksamit, T., Brown-Elliott, B. A., Catanzaro, A., Daley, C., Gordin, F., Holland, S. M., Horsburgh, R., Huitt, G., Iademarco, M. F., et al. (2007). An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 175, 367–416.
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omais, B., Marmiesse, M., Supply, P. and Vincent, V. (2005). Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens* 1, e5.
- Hardy, S. P. (2003). *Human microbiology*. New York: Taylor & Francis.
- Hayman, J. (1984). *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? *Lancet* 2, 1015–1016.
- HealthXchange (2016). Tuberculosis (TB): Types, Symptoms, and Risks.
- Hershkovitz, I., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., Besra, G. S., Lee, O. Y.-C., Gernaey, A. M., Galili, E., Eshed, V., Greenblatt, C. L., Lemma, E., et al. (2008). Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean. *PLoS ONE* 3, e3426.
- Ifticene, M., Kaïdi, S., Khechiba, M.-M., Yala, D. and Boulahbal, F. (2015). Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Algeria: Results of spoligotyping. *International Journal of Mycobacteriology* 4, 290–295.
- ISABEL Laboratory Services In Tuberculosis Control: Organization And Management PART I - Google Search.
- IUATLD (2000). Technical guide for sputum examination for tuberculosis by direct

- microscopy. 5th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
- Jee, S. H., Golub, J. E., Jo, J., Park, I. S., Ohrr, H. and Samet, J. M. (2009). Smoking and Risk of Tuberculosis Incidence, Mortality, and Recurrence in South Korean Men and Women. *American Journal of Epidemiology* 170, 1478–1485.
- KANTOR, I. N. D., KIM, S. J., FRIEDEN, T., LASZLO, A., LUELMO, F., NORVAL, P.-Y., RIEDER, H., VALENZUELA, P. and WEYER, K. ORGANIZATION AND MANAGEMENT PART I. 65.
- Kent, P. T. and Kubica, J. P. (1985). *Public Health Mycobacteriology: A Guide for the Level III Laboratory*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services.
- Khamari, K. and Nafti, S. (2013). Pourquoi la tuberculose extrapulmonaire (TEP) est en progression constante en Algérie ? *Revue des Maladies Respiratoires* 30, A174.
- Khan, E. A. and Starke, J. R. (1995). Diagnosis of Tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. *Emerging Infectious Diseases* 1, 115–123.
- Koch, A. and Mizrahi, V. (2018). *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends in Microbiology* 26, 555–556.
- Lettow, M. van and Whalen, C. (2008). Tuberculosis. In *Nutrition and Health in Developing Countries*, pp. 275–306. Humana Press.
- Levy, H., Feldman, C., Sacho, H., van der Meulen, H., Kallenbach, J. and Koornhof, H. (1989). A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 95, 1193–1197.
- Luquero, F., Sanchez-Padilla, E., Simon-Soria, F., Eiros, J. and Golub, J. (2008). Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996–2004. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 12, 221–224(4).
- Mazza-Stalder, J., Nicod, L. and Janssens, J.-P. (2012). La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires* 29, 566–578.
- Mehraj, J., Khan, Z. Y., Saeed, D. K., Shakoor, S. and Hasan, R. (2016).

- Extrapulmonary tuberculosis among females in South Asia—gap analysis. *International Journal of Mycobacteriology* 5, 392–399.
- Mjid, M., Cherif, J., Ben Salah, N., Toujani, S., Ouahchi, Y., Zakhama, H., Louzir, B., Mehiri-Ben Rhouma, N. and Beji, M. (2015). Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique* 71, 67–72.
- Nyamogoba, H. and Mbuthia, G. (2018). Gender-age distribution of tuberculosis among suspected tuberculosis cases in western Kenya. *Medicine Science International Medical Journal* 1–5.
- OMS (2017). Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (2017).
- OMS (2016). Tuberculose: profils de pays.
- Peirse, M. and Houston, A. (2017). Extrapulmonary tuberculosis. *Medicine* 45, 747–752.
- Ronald, M. (1996). *Handbook of Microbiological Media: Second Edition*. CRC-Press.
- Runyon, E. H. (1959). Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease. *Medical Clinics of North America* 43, 273–290.
- Ryan, K. J., Ray, C. G. and Sherris, J. C. eds. (2004). *Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases*. 4th ed. New York: McGraw-Hill.
- Santecool (2017). Tuberculose et antibiorésistance : des chercheurs lillois inventent un nouveau prototype de médicament. Santecool.
- Schaechter, M., Medoff, G. and Eisenstein, B. I. (1999). *Microbiologie et pathologie infectieuse*. Bruxelles; Paris: De Boeck université.
- Shaarawy, H. and Elhawary, A. T. (2014). Risk factors for atypical mycobacterial disease in patients with smear positive pulmonary TB. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 63, 657–661.
- Shaikh, N. S. and Sawarkar, S. P. (2017). Targeting Approaches for Effective Therapeutics of Bone Tuberculosis. *Journal of Pharmaceutical Microbiology* 3.

Tuberculose | physiopathologie (2018).

Uhía, I., Galán, B., Medrano, F. J. and García, J. L. (2011). Characterization of the KstR-dependent promoter of the gene for the first step of the cholesterol degradative pathway in *Mycobacterium smegmatis*. *Microbiology (Reading, England)* 157, 2670–2680.

Unyeong, G., Park, M., Kim, U.-N., Lee, S., Han, S., Lee, J., Yang, J., Kim, J., Park, S., Kim, Y., et al. (2018). Tuberculosis prevention and care in Korea: Evolution of policy and practice. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 11, 28–36.

Walls, R. M., Hockberger, R. S. and Gausche-Hill, M. (2017). Tuberculosis. In Rosen's *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, pp. 1682-1692.e2. Elsevier.

WHO | Regional Office for Africa Tuberculosis (2017). WHO | Regional Office for Africa.

WHO (2017). Global tuberculosis report

Wipperman, M. F., Sampson, N. S. and Thomas, S. T. (2014). Pathogen roid rage: Cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 49, 269–293.

WHO (2017). Global tuberculosis report 2017.

Yao, S., Huang, D., Chen, C. Y., Halliday, L., Wang, R. C. and Chen, Z. W. (2014). CD4+ T Cells Contain Early Extrapulmonary Tuberculosis (TB) Dissemination and Rapid TB Progression and Sustain Multieffector Functions of CD8+ T and CD3- Lymphocytes: Mechanisms of CD4+ T Cell Immunity. *The Journal of Immunology* 192, 2120–2132.

Zink, A. R., Sola, C., Reischl, U., Grabner, W., Rastogi, N., Wolf, H. and Nerlich, A. G. (2003). Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *Journal of Clinical Microbiology* 41, 359–367.

Annexes

Annexes 1

TABLE 37: Differential properties of slowly growing *Mycobacterium* species (Goodfellow *et al.*, 2012).

Character	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. africanum</i> subtype I	<i>M. africanum</i> subtype II	<i>M. caprae</i>	<i>M. magerit</i>	<i>M. pinnipedia</i>
<i>Test:</i>							
Growth at 22°C	-	-	-	-	-	-	-
Growth at 25°C	-	-	-	-	-	-	-
Growth at 42°C	-	-	-	-	-	-	-
Growth at 45°C	-	-	-	-	-	-	-
Pigmentation	N	N	N	N	N	N	N
Growth on 5% (w/v) NaCl	-	-	-	-	-	-	nd
Nitrate reduction	+	-	+	-	-	d	-
Niacin	+	-	+	-	-	+	v
Tellurite reduction (9 d)	+	+	nd	nd	nd	nd	nd
Growth stimulation by pyruvate	-	+	-	+	+	nd	+
Arylsulfatase (3 d)	-	-	nd	nd	-	nd	nd
Arylsulfatase (7 d)	-	-	nd	nd	-	nd	nd
Arylsulfatase (10 d)	-	d	nd	nd	-	nd	nd
Acid phosphatase	+	+	+	d	+	nd	nd
Catalase	nd	nd	nd	nd	+	nd	nd
Catalase (68°C)	-	-	-	-	-	-	nd
Catalase (semi-quantitative)	-	-	-	-	nd	-	nd
Tween 80 hydrolysis	d	-	nd	nd	w	nd	nd
Urea hydrolysis	+	+	+	-	v	+	nd
Pyrazinamidase	+	-	+	-	-	+	nd
α-Esterase	+	+	d	d	nd	+	nd
β-Esterase	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
β-Galactosidase	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<i>Resistance to:</i>							
Hydroxylamine (500 mg/l)	-	-	-	-	-	-	nd
Ethambutol (2 mg/l)	-	-	-	-	nd	nd	nd
Isoniazid (1 mg/l)	-	-	-	-	nd	-	nd
Rifampin (32 mg/l)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Streptomycin (8 mg/l)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Symbols: +, 90% or more of strains are positive; -, 90% or more of strains are negative; d, 11–89% of strains are positive; v, variability of reaction of strains within a given species; w, weak reaction; N, non-chromogenic; S, scotochromogenic; P, photochromogenic. nd, Not data available.

Annexes 2

Demande de l'examen bactériologique

	DEMANDE N°	de CONSULTATION ou D'EXAMEN	à l'hôpital A.N.P ou l'infirmierie SERVICE de PNEUMOLOGIE.....	de Pneumologie
--	---------------------	--------------------------------------	--	----------------

Nom Prénom Grade Corps.....

Il présente les symptômes urgents suivants :	Réponse du Spécialiste
Il a déjà les soins et médicaments suivants :	
Examen demandé	
A HMRUC, le le Médecin,	A HMRUC, le le Médecin,

Annexes 3**Préparation d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 4 % aqueuse (la soude)**

Pour la préparation d'environ 200ml de solution, il faut additionner :

Hydroxyde de sodium en pastilles	8g
Eau distillée	200ml
Dissoudre en agitant	

Préparation de l'acide sulfurique à 96%

Pour la préparation d'environ 200 ml de solution, il faut additionner :

Acide sulfurique en solution	50ml
Eau distillée	150ml
Mélanger	

Annexes 4**Milieu de culture****Composition de milieu de culture Löwenstein-Jensen**

Purée de pomme de terre	30 g
Asparagine	3,6 g
KH ₂ PO ₄	2,4 g
Citrate de magnésium	0,6 g
Vert de malachite	0,4 g
MgSO ₄ . 7H ₂ O	0,24 g
Œuf entier homogénéisé	1.0 ml
Glycérol	12.0 ml

Technique :

Gélose inclinée en tubes. Milieu Prêt à l'emploi.(Atlas et Parks ,1997)

Annexes 6

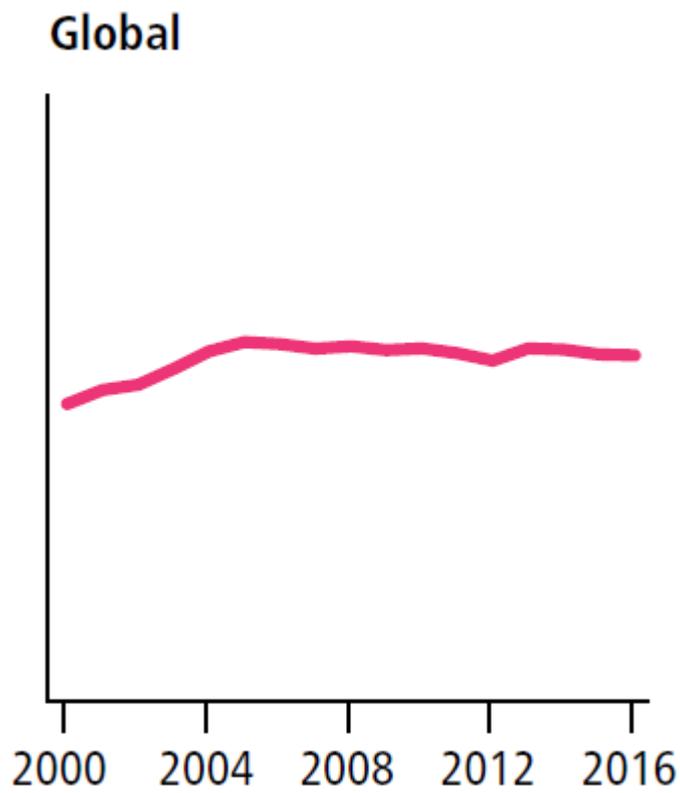


FIG. 4.4
Percentage of new and relapse^a pulmonary TB cases with bacteriological confirmation, globally and for WHO regions, 2000–2016 (WHO, 2017)

La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à l'unité de BK laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.Constantine). Étude rétrospective de trois ans

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Ecologie Microbienne

La tuberculose est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Malgré les efforts fournis en termes de politique de santé en Algérie, elle reste une affection répandue. Ces dernières années, on note une fréquence accrue de tuberculose pulmonaire et même extra pulmonaire. Le délai de prise en charge conditionne l'évolution et le pronostic de cette affection.

Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire central de microbiologie (l'unité de BK) de l'Hôpital Militaire Universitaire Régional de Constantine. Nous avons réalisé une étude prospective de trois mois, basée sur un total de 428 échantillons, dont 14.49 % cas ont présenté une infection tuberculeuse. La catégorie la plus touchée a été les jeunes adultes dont 77.53 % ont été des hommes. 62.90 % des cas positifs sont des atteintes pulmonaires et 37.10 % ont été à localisation extra-pulmonaires avec une prédominance de la tuberculose urogénitale (69.57 %).

Une étude rétrospective descriptive sur dossiers colligés sur une période de trois ans (2015 à 2017) a concerné 485 cas de tuberculose toute forme. Elle a révélé les mêmes estimations. Le rapport sex-ratio a été de 3.36 et la forme pulmonaire a représenté 83.91 %.

Mots clés : Tuberculose pulmonaire, tuberculose extra-pulmonaire, épidémiologie, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnostic bactériologique.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de microbiologie à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHABBI Rabeh (M.A.A - UFM Constantine),
Rapporteur : OULMI Lamia (MCB - UFM Constantine),
CO-Encadreur : MEZIANI Ahmed Amine (M.A en microbiologie- HMRU Constantine),
Examineur : DIABI-REGHIOUA Sihem (M.A.A - UFM Constantine).

Date de soutenance : 27/09/2018