



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakhdar – El Oued

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

*Spécialité : Biochimie Appliquée*

### **THEME**

## **Etude rétrospective de la tuberculose dans la Wilaya de Batna**

Présenté Par : BECHAH Nabila

Devant le jury composé de

<b>Président:</b>	<b>Dr ZAIME Sihem</b>	<b>M.A.A</b>	Université d'El Oued.
<b>Examineur:</b>	<b>Pr DEROUICHE Samir</b>	<b>PROF</b>	Université d'El Oued.
<b>Promoteur:</b>	<b>BOUALI Noureddine</b>	<b>M.C.A</b>	Université d'El Oued.

## **Remerciements**

En tout premier lieu, je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements et mes plus profonds respects à mon directeur de master 2, le Dr Bouali Nourredine qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail. Durant cette étude, j'ai pu bénéficier de ses qualités humaines, pédagogiques et scientifiques exceptionnelles. Ses conseils, ses critiques et ses recommandations m'ont été fort judicieux et considérables pour l'accomplissement de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mon estime et ma profonde gratitude.

Je réserve également des remerciements particuliers au Dr Aouachria, pour m'avoir aidé et orienté vers ce Master.

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenu et ont su croire en moi.

Enfin, je remercie profondément ma chère sœur Yassina à qui je dédie ce travail, qu'elle trouve, dans l'accomplissement de ce travail, le fruit de ses efforts et encouragements.

## **Résumé**

La tuberculose (TBC) est un fléau mondial qui sévit particulièrement dans les pays en voie de développement avec environ 95% des cas dans ces pays. En Algérie, la TBC reste endémique, avec des taux élevés notamment de l'incidence annuelle de la TBC extra-pulmonaire.

L'objectif de ce travail est d'établir le profil épidémiologique et évolutif de la TBC à Batna. Une étude rétrospective, descriptive au service de contrôle de la tuberculose et les maladies respiratoires a été menée sur une période de 2 mois. La TBC est une pathologie fréquente (653 cas diagnostiqués), en particulier la forme extra-pulmonaire avec 516 cas (79%). La tranche d'âge la plus touchée est de 20-50 ans avec 63 % des cas, et un âge moyen de  $33.8 \pm 8.7$  ans. Le sexe féminin est associé de façon significative à la forme extra-pulmonaire avec un odds ratio de 3,29 (95% IC 2,29-4,99 ;  $P < 0.001$ ), témoignant d'un risque augmenté pour les femmes.

Pour la forme pulmonaire, l'examen bactériologique (examen direct et/ou culture) a permis de confirmer le diagnostic de 126 cas (92%) et pour la forme extra-pulmonaire, l'examen anatomopathologique et/ou cytologique a permis le diagnostic de 348 patients (67.4%) en mettant en évidence un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.

La forme ganglionnaire suivie de la forme séreuse sont les deux formes cliniques les plus fréquentes, avec 61.4% et 11 %, respectivement.

L'évolution de l'ensemble des patients été favorable, avec seulement 8 décès (1.25%) et 4 cas ont été perdus de vue (0.61%).

**Mots-clés** : Tuberculose, Batna, rétrospective, pulmonaire, extra-pulmonaire, bactériologie, histologie.

### **Abstract**

Tuberculosis (TBC) remains a global emergency. It is especially prevalent in developing countries with approximately 95% of cases of TBC occurring in these countries. In Algeria, TBC remains endemic throughout all the country, with high rates of the incidence of extra-pulmonary form.

The aim of this study is to establish the epidemio-clinic and evolutionary profile of tuberculosis in the Wilaya of Batna. We conducted a retrospective, descriptive study in the center of tuberculosis control and respiratory diseases, Batna over period of two months.

Tuberculosis is a frequent pathology (653 cases were diagnosed), especially, the extra-pulmonary form, representing 79% of case (516 cases). The most affected age group was 20-50 years with 63% of cases, with an average age of  $33.8 \pm 8.7$  years. Female sex is significantly associated with the extra-pulmonary form with an odds ratio of 3.29 (CI 95% 2.29-4.99,  $P < 0.001$ ), indicating an increased risk for women.

For the pulmonary form, bacteriological examination (direct examination and/or culture) allowed the diagnosis of 126 cases (92%) and for the extra-pulmonary form, the histological and/or cytological examinations allowed the diagnosis of 348 patients (67.4%) showing an epitheloid and gigantocellular granuloma with caseous necrosis.

Lymph node form is the most frequent form followed by the serous form with 61.4% and 11%, respectively.

Patients' outcome was favorable, with only eight deaths (1.25%) and four cases were lost to follow-up (0.61%).

**Keywords:** Tuberculosis, Batna, retrospective, pulmonary, extra-pulmonary, bacteriology, histology.

## ملخص

يعتبر السل آفة عالمية منتشرة بشكل خاص في البلدان النامية حيث تحدث حوالي 95 % منه في هذه البلدان. في الجزائر، لا يزال مرض السل مستوطنًا في جميع أنحاء التراب الوطني، مع وجود معدلات عالية خاصة للإصابة السنوية بالسل خارج الرئة. الهدف من هذا العمل هو تحديد الملامح الوبائية - السريرية لمرض السل في ولاية باتنة وتطوره. لهذا الغرض، تم إجراء دراسة وصفية بأثر رجعي في مركز فحص وعلاج السل في باتنة لمدة شهرين. يعتبر السل من الأمراض الشائعة (تم تشخيص 653 حالة)، ولا سيما الشكل خارج الرئة مع 516 حالة (79%). كانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً تتراوح بين 20-50 سنة بنسبة 63% من الحالات، بمتوسط أعمار  $8.7 \pm 33.8$  سنة. يرتبط الجنس الانثوي بشكل كبير بنوع السل خارج الرئة. بالنسبة للشكل الرئوي، أتاح الفحص البكتريولوجي (الفحص المباشر و / أو الزرع) تأكيد تشخيص 126 حالة (92%) وللشكل خارج الرئة، أتاح الفحص النسيجي و / أو الخلوي تشخيص 348 مريضاً (67.4%). يظهر ورم حميد ذو خلايا عملاقة مع نخر جبني. نوع التهاب العقدة الليمفاوية متبوعاً بنوع التهاب التأمور السلي المصلي هما الشكلان السريريان الأكثر شيوعاً، بنسبة 61.4% و 11% على التوالي. كان تطور جميع المرضى جيداً، مع 8 وفيات فقط (1.25%) و 4 حالات فقدوا في المتابعة (0.61%).

الكلمات المفتاحية: السل، باتنة، رجعي، الرئوي، خارج الرئة، الجرثومي، النسيجي.

**Liste des figures et tableaux**

Figure N°	Titre	Page N°
Figure 1.	Boitier contenant cinq tubes de culture de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> préparés par Robert Koch	03
Figure 2.	Schéma illustratif de la classification des mycobactéries	05
Figure 3.	Examen direct des bacilles acido-alcool-résistants, coloration de Ziehl-Neelsen	06
Figure 4.	Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine	12
Figure 5.	Les colorations utilisées pour l'examen direct des mycobactéries	19
Figure 6.	Examens d'imagerie d'un patient avec une tuberculose pulmonaire Radiologie standard (A) ; Scanner (B)	22
Figure 7.	Scanner d'un patient avec une miliaire tuberculeuse	22
Figure 8.	Nombre de cas de tuberculose diagnostiqués dans la région de Batna (2010-2018)	31
Figure 9.	Les étapes de préparation des frottis, et examen microscopique	33
Figure 10.	Epidémiologie cumulative et non cumulative de la tuberculose (Jan 2019-Mars 2023), Trimestrielle/annuelle	37
Figure 11.	Répartition des cas positifs selon l'âge et le sexe des patients	38
Figure 12.	Répartition des cas positifs selon le sexe des patients	38
Figure 13.	Nombre de cas positifs pour la tranche d'âge 20-50 ans en comparaison au nombre de cas totaux	39
Figure 14.	Distribution de cas en fonction de la forme clinique	40
Figure 15.	Distribution des cas en fonction du sexe au sein de chaque forme clinique	40
Figure 16.	Distribution de cas en fonction de la forme clinique	41
Figure 17.	Distribution des cas de la forme extra-pulmonaire en fonction de la forme clinique	43

**Tableau 1 :** Les indications des tests immunologiques de détection d'une infection tuberculeuse latente.....24

## Sommaire

## Remerciements

## Résumé

## Liste des figures et tableaux

<b>I. Introduction</b> .....	1
<b>II. Généralités sur la tuberculose</b>	
1. Rappels .....	2
2. L'agent causal de la tuberculose .....	4
3. Déterminants épidémiologiques de la tuberculose .....	6
4. Le réservoir .....	7
5. Epidémiologie de la tuberculose .....	9
6. Les formes physiologiques de <i>M. tuberculosis</i> .....	11
7. Les formes cliniques de la tuberculose .....	11
7.1. Formes latentes.....	12
7.2. Formes patentes.....	12
7.2.1. Forme pulmonaire .....	13
7.2.2. Forme extra-pulmonaire .....	13
8. Modes de transmission de la tuberculose .....	15
8.1. Voie respiratoire .....	15
8.2. Voie digestive.....	16
8.3. Voie d'inoculation.....	17
9. Méthodes diagnostiques de la tuberculose maladie .....	17
9.1. Nature des prélèvements .....	18
9.2. Les tests bactériologiques.....	18
9.2.1. L'examen direct.....	19
9.2.2. La culture.....	19
9.2.3. La Biologie moléculaire .....	20
9.3. Les tests radiologiques .....	21
10. Méthodes de dépistage de la tuberculose latente.....	22
10.1. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.....	23
10.2. Le test de libération de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) .....	23
11. Traitement de la tuberculose .....	24
11.1. Traitement de la tuberculose latente.....	24
11.1.1. Indications du traitement de la tuberculose latente .....	25
11.1.2. Schéma thérapeutique recommandé pour le traitement de la tuberculose latente .....	27
11.1.3. Schémas alternatifs.....	27

11.2. Traitement de la tuberculose maladie (tuberculose active).....	28
<b>III. Matériels et Méthodes</b>	
1. Le lieu et la durée de l'étude .....	30
2. Choix du plan expérimental .....	30
3. Nombre de sujets nécessaire .....	30
4. Critères d'inclusions des patients .....	31
5. Critère de non-inclusion .....	31
6. Chronologie et contenu des visites médicales.....	31
7. La biosécurité au laboratoire des mycobactéries.....	32
8. Prélèvements, examens et moyens diagnostiques .....	32
8. 1. Forme pulmonaire .....	32
8.1.1. Préparation des frottis et examen microscopique.....	32
8.1.2. Coloration de Ziehl-Neelsen et examen microscopique.....	33
8. 2. Forme extra-pulmonaire .....	34
8. 2. 1. L'examen anatomopathologique .....	34
8. 2. 2. L'examen cytologique .....	34
9. Statistiques .....	34
<b>IV. Résultats et discussion</b>	
1. Etude rétrospective.....	36
2. Répartition des cas selon l'âge et le sexe .....	37
3. Répartition des cas positifs selon le groupe d'âge .....	38
4. Répartition des cas positifs selon la forme clinique .....	39
4. 1. Forme pulmonaire .....	39
4. 2. Forme extra-pulmonaire .....	42
5. Devenir des patients .....	44
6. Perspectives.....	45
<b>V. Conclusion</b> .....	46
<b>Bibliographie</b> .....	47

# **I. Introduction**

## **I. Introduction**

La tuberculose (TBC) est une maladie infectieuse contagieuse, à déclaration obligatoire.

Elle est considérée comme l'une des maladies qui ont causé le plus de mortalité dans le monde et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ un quart de la population mondiale est infectée de manière latente par l'agent causal de la TBC (*Mycobacterium tuberculosis*) (Cohen *et al.*, 2019 ; WHO, 2019).

Elle sévit particulièrement dans les pays en voie de développement avec environ 95% des cas mortels de la TBC sont recensés dans ces pays (Perronne, 2016), la région de l'OMS ayant enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas de TBC était celle d'Asie du Sud-Est (44 % de tous les nouveaux cas), suivie de la région africaine (24 %) et de la région du pacifique occidental (18 %) (WHO, 2019).

La TBC est due à l'infection par les mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce complexe est constitué de plusieurs espèces dont les principales sont : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, responsables de la tuberculose humaine (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).

En Algérie, la tuberculose reste endémique sur l'ensemble du territoire national, avec des taux élevés notamment de l'incidence annuelle de la TBC extra-pulmonaire (Institut national de santé publique Algérien, 2019).

Dans la région de Batna, les cliniciens rapportent également, ces dernières années, l'augmentation des cas de la TBC, notamment l'extra-pulmonaire, plus particulièrement chez les jeunes. Cependant à ce jour, il n'existe pas de données statistiques pour montrer cette réalité clinique et améliorer nos connaissances sur le profil épidémiologique de cette maladie dans cette région.

À cet effet, nous avons orienté notre travail dans le sens de mieux connaître le profil épidémiologique et clinique de cette maladie infectieuse dans cette région.

Nous traitons dans une première partie l'état d'art de la tuberculose. Dans la seconde partie, nous avons exposé notre méthodologie de travail basée sur la collecte des données du Service de Contrôle de la Tuberculose et les Maladies Respiratoire de Batna (SCTMR) sur une période de 4,3 ans et les analyser.

L'objectif principal de ce travail de mémoire est d'établir le profil épidémiologique et clinique de la tuberculose dans le chef-lieu wilaya de Batna.

L'objectif secondaire est de comparer le profil obtenu au reste du pays ainsi qu'à la tendance mondiale globale de la TBC.

## **II. Généralités sur la tuberculose**

## **1. Rappels**

La tuberculose est une maladie contagieuse transmise principalement par voie aérienne se développe le plus souvent au niveau de l'appareil respiratoire correspondant à la tuberculose pulmonaire, elle peut disséminer vers d'autres organes correspondant à la tuberculose extra pulmonaire. Les civilisations anciennes ont décrit la TBC, les premières descriptions de cette maladie remontant à 3.300 et 2.300 ans, retrouvées respectivement en Inde et en Chine (Barberis *et al.*, 2017).

Robert Koch isole pour la première fois en 1882 le bacille tuberculeux actuellement nommé *M. tuberculosis* et affirme qu'il s'agit de l'agent responsable de la TBC chez l'homme (Cambau & Drancourt, 2014). Certaines des premières souches isolées par Robert Koch sont actuellement conservées au musée « Royal Collège of Surgeons » à Londres (Bynum & Bynum, 2016) (**Figure 1**) et l'analyse moléculaire de ces isolats a confirmé leur identification comme *M. tuberculosis* (Taylor *et al.*, 2003). C'est ainsi que l'une des premières pièces du puzzle de la TBC a été posée, durant « l'âge d'or » de la naissance de la microbiologie médicale.

Dans un contexte d'évolution des connaissances sur l'histoire naturelle de la tuberculose et de la prise en charge thérapeutique, l'OMS estime que 53 millions de vies ont été sauvées grâce au diagnostic et au traitement entre 2000 et 2016 (WHO, 2017). Cependant, la TBC constitue toujours une cause majeure de mortalité et de morbidité à travers le monde (Reid *et al.*, 2019), l'OMS estimant que cette maladie a causé 10 millions de nouveaux cas et 1,5 million de morts en 2018 (WHO, 2018).



**Figure. 1** : Boitier contenant cinq tubes de culture de *Mycobacterium tuberculosis*, préparés par Robert Koch pour leur présentation au Congrès britannique sur la tuberculose de 1901. Ces tubes de culture sont conservés dans la collection du Royal College of Surgeons, Londres, Royaume-Uni ; Photographie adaptée à partir de (Bynum & Bynum, 2016).

Un des problèmes majeurs de cette maladie, outre l'émergence des résistances aux traitements, est dû au fait qu'après l'infection primaire et la guérison clinique, les bactéries peuvent rester latentes (une infection chronique asymptomatique), et sous certaines conditions comme l'immunodépression, ces bactéries peuvent être réactivées. Ce problème de latence concerne environ 1.7 milliard de personnes, soit 23% de la population mondiale, elle constitue un des obstacles majeurs au contrôle et à l'élimination de la TBC humain (WHO, 2018).

Depuis la culture de *M. tuberculosis* par Robert Koch, de nombreuses mycobactéries ont été découvertes et le genre *Mycobacterium* comprend plus de 150 espèces, la plus grande partie de ces espèces étant considérées comme des bactéries environnementales (Gupta *et al.*, 2018). Cependant, seul un groupe de mycobactéries étroitement apparentées les unes aux autres causent la TBC chez l'homme et chez plusieurs espèces mammifères : ce groupe est appelé le Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) (Brites *et al.*, 2018) comprenant 13

espèces (Coscolla *et al.*, 2013; Parsons *et al.*, 2013). Ces espèces présentent des différences génomiques, génétiques et phénotypiques qui peuvent expliquer les différences dans les réservoirs et les modes de transmission. Certaines MTC ont une répartition mondiale telles que *M. tuberculosis* et *Mycobacterium bovis* ; alors que d'autres sont limitées à une zone géographique donnée comme *Mycobacterium cannetii* qui est retrouvée uniquement dans la Corne de l'Afrique (Osman *et al.*, 2016).

*M. tuberculosis* stricto sensu ne cause pas la TBC uniquement chez l'homme, étant décrite chez divers animaux, principalement des mammifères (Ghodbane et Drancourt, 2013), mais elle est le principal agent de TBC chez l'homme, alors que *M. bovis* est la principale mycobactérie responsable de TBC chez les animaux. Dans de rares cas *M. tuberculosis* a été identifiée chez les animaux, tandis que *M. bovis* a causé 143.000 de cas de TBC humaine en 2018 selon l'OMS. En effet, la TBC zoonotique est une maladie infectieuse réémergence dans les pays développés et négligée dans les pays émergents (De Macedo Couto *et al.*, 2019).

## **2. L'agent causal de la tuberculose**

La TBC est causée par un micro-organisme aérobie à croissance lente, appelé *M. tuberculosis*. Sur le plan taxonomique, les mycobactéries appartiennent à l'ordre des Actinomycétales et constitue le seul genre de la famille des Mycobacteriaceae (**Figure 2**).

Les mycobactéries sont des bacilles droits ou légèrement incurvés de 1 à 10 µm de long sur 0,2 à 0,6 µm de large, immobiles, ne formant pas de spores. Elles ne prennent pas la coloration de Gram mais sont colorés par la coloration de **Ziehl-Neelsen** et donne ce qu'on appelle les bacilles acido alcoolrésistants (BAAR) (**Figure 3**). Cette propriété tinctoriale n'est pas spécifique aux mycobactéries, elle peut être observée dans le cas d'autres bactéries comme certaines Corynebactéries et quelques Actinomycetes (comme *Nocardia*). La classification des espèces figurant à l'intérieur du genre *Mycobacterium* a beaucoup évolué, notamment grâce à l'apparition des techniques de biologie moléculaire.

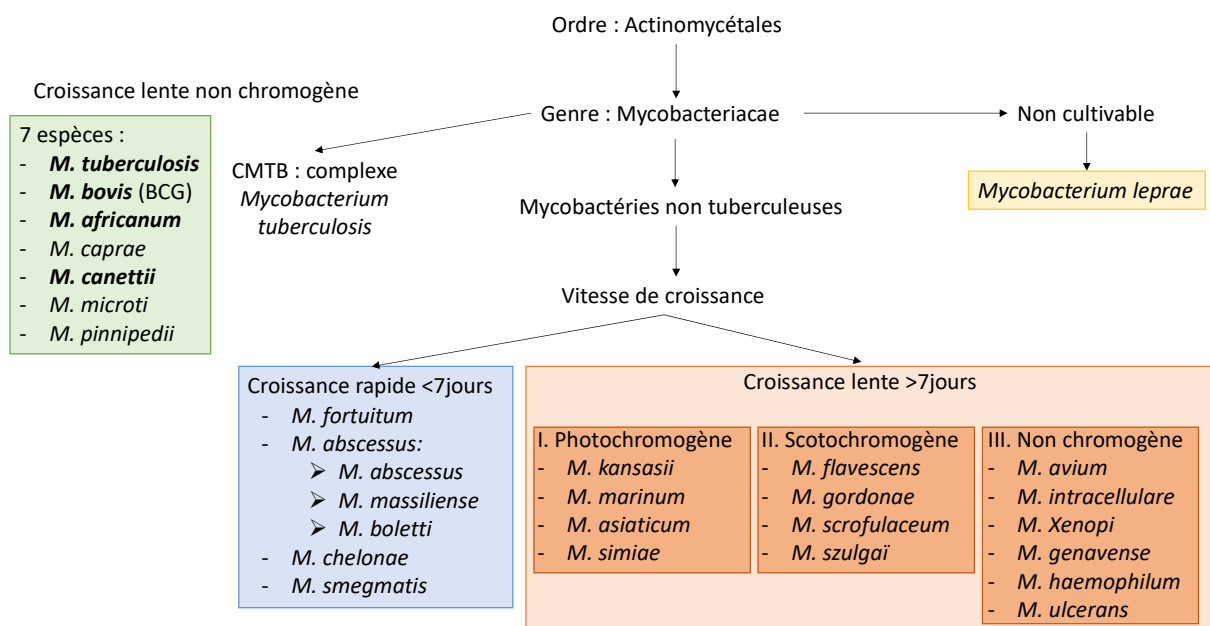
La pratique courante distingue les mycobactéries tuberculeuses, pathogènes obligatoires, pour l'homme et l'animal, dont le réservoir est l'homme ou certains mammifères qui appartiennent au complexe de *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) et les mycobactéries non tuberculeuses encore dites atypiques, présentes dans l'environnement, qui ne sont pas des pathogènes obligatoires. Parmi ces dernières figure *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium Marinum* *Mycobacterium kansasii* (**Figure 2**).

Dans le CMTB, *M. tuberculosis* (ou bacille de Koch ou BK) est le chef du fil des mycobactéries à l'origine de la TBC humaine. Dans ce complexe on trouve également *M. bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium canettii* (Bloom & Small, 1998; Mostowy & Behr, 2005) (**Figure 2**).

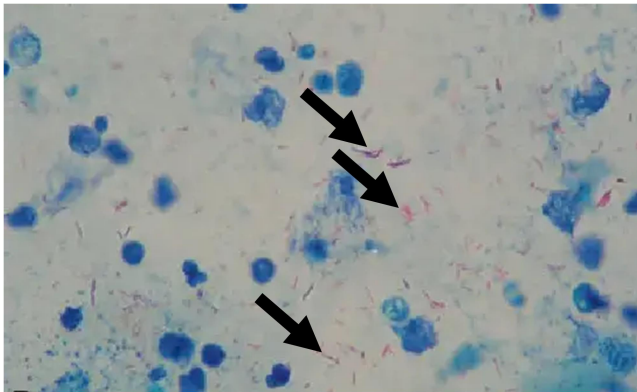
Les mycobactéries non tuberculeuses sont rarement pathogènes pour l'homme, sauf chez les individus immunodéprimés ou ceux dont les poumons sont atteints.

Les mycobactéries du CMTB sont classées dans le **groupe 3 de risque biologique** (sauf la souche *bovis* BCG vaccinale) et elles sont manipulées en suivant les mesures de confinement de niveau de sécurité biologique 3 (NSB3).

**Groupe 3** = pathogène pour l'homme pouvant se propager mais restant accessible à un traitement efficace.



**Figure. 2** : Schéma illustratif de la classification des mycobactéries (conception personnelle)



**Figure. 3 :** Examen direct des bacilles acido-alcoolo-résistants, **coloration de Ziehl-Neelsen (Fuchsine phéniquée)**. Présence de leucocytes polynucléaires colorés en bleu et de **bacilles acido-alcoolo-résistants** colorés en rose (flèches), adaptée de (<https://microbiologie-clinique.com/coloration-ziehl-neelsen>, 2023).

La propriété acido-alcoolo-résistance est liée à la richesse de la paroi bactérienne en lipides ce qui entraîne une imperméabilité aux colorants usuels ainsi qu'une résistance à la décoloration par un traitement acide/alcool. En revanche, la paroi fixe de façon intense les colorants alcalins tels que la fuchsine basique. La coloration de Ziehl-Neelsen est basée sur cette propriété, est utilisée pour la réalisation de l'examen microscopique direct des mycobactéries.

### **3. Déterminants épidémiologiques de la tuberculose**

Plusieurs facteurs de risque ont été décrits associés à la survenue ou la réactivation de la TBC latente, comme :

-la dénutrition/ malnutrition

-l'immunodépression acquise, comme dans le cas du VIH/SIDA, immunodépression liée à une maladie et/ou la prise d'immunosuppresseurs, les biothérapies (ex. anti-TNF $\alpha$ ), la corticothérapie au long cours, transplantés d'organes ou encore d'une maladie concomitante (diabète, éthylisme, toxicomanie, syndromes lymphoprolifératifs, cancers, insuffisance rénale chronique, gastrectomie, silicose).

-des conditions socio-économiques défavorables (y compris la pauvreté, précarité, milieu carcéral, migrants, toxicomanes, résidence pour personnes âgées, un foyer de travailleurs, SDF...) s'accompagne d'un risque accru de TBC (Antoun; 2003, Ijak *et al.*, 2004, CDC,2004).

- sujets âgés : le taux d'incidence augmente avec l'âge
- les natifs de pays de forte endémie (Afrique, Asie, Amérique Latine) sont plus à risque à développer une TBC (Antoun *et al.*, 2003), et la tranche d'âge 25-39 ans est la plus touchée.
- la forme clinique : la forme pulmonaire isolée ou associée constitue la forme la plus contagieuse par comparaison aux autres formes comme les méningites tuberculeuses.

#### **4. Le réservoir**

Les données actuelles de la littérature autorisent un scénario dans lequel les mycobactéries du CMTB sont initialement des mycobactéries de l'environnement qui ont évolué à partir de pathogènes opportunistes d'eucaryotes unicellulaires (amibes) vers des pathogènes opportunistes des mammifères puis des pathogènes contagieux chez l'Homme. Quelques travaux ont montré la persistance de *M. tuberculosis* et *M. bovis* dans le sol inoculé de façon expérimentale au laboratoire, dans des conditions maîtrisées de température et d'hygrométrie, pour une durée de 12 mois (Ghodbane *et al.*, 2014). Cette observation expérimentale a été relayée par des observations de terrain réalisées à Téhéran en Iran où 1% des prélèvements de sol et 10% des prélèvements d'eau ont cultivé *M. tuberculosis*, 9 mois après le prélèvement ; et dont les génotypes déterminés par spoligotyping correspondaient en partie à ceux des patients tuberculeux diagnostiqués à Téhéran (Velayati *et al.*, 2015).

Un travail récent a revu l'ensemble des données expérimentales et d'observations de terrain, permettant de confirmer la possibilité de conservation prolongée des mycobactéries du CMTB dans le sol (Martinez *et al.*, 2019). Les patients atteints de TBC pulmonaire éliminent *M. tuberculosis* dans les selles, qui sont un prélèvement alternatif aux expectorations pour le diagnostic de la TBC par culture (Asmar *et al.*, 2015) et par biologie moléculaire (El Khéchine *et al.*, 2009). Ainsi, les patients infectés par la tuberculose peuvent contaminer l'environnement (Velayati *et al.*, 2015). De plus, il a été rapporté un cas de transmission de *M. tuberculosis* à un embaumeur à partir du cadavre d'un patient décédé de TBC pulmonaire (Sterling *et al.*, 2000) ; illustrant que les cadavres de patients tuberculeux pourraient être une source d'infection du sol.

Par ailleurs, quelques observations expérimentales indiquent la survie des mycobactéries du CMTB à l'intérieur des formes végétative des amibes libres du genre *Acanthamoeba* (Mba-Medie *et al.*, 2011). En particulier, il a été montré expérimentalement que les cinq amibes libres *Acanthamoeba polyphaga*, *Acanthamoeba castellanii*, *Acanthamoeba lenticulata*, *Vermamoeba vermiformis* et *Dictyostellium discoideum* sont

infectables par *M. bovis*; que *M. bovis* est enkystée par chacune de ces cinq amibes; que *M. bovis* persiste au moins 60 jours à l'intérieur des kystes; et que l'inhalation expérimentale des amibes végétatives et des kystes infectés par *M. bovis* provoque une TBC pulmonaire chez la souris Balb/c (Sanchez-Hidalgo *et al.*, 2017). Cette vie intra amibienne a été l'occasion d'échanges génétiques entre l'amibe hôte et les mycobactéries (Lamrabet *et al.*, 2012). De façon intéressante, seule *M. canettii* n'est pas enkystée au moment de la formation du kyste d'amibe contrairement à *M. tuberculosis* qui probablement peut survivre pour des périodes étendues de temps à l'intérieur du kyste : il a été montré que les kystes d'amibe *Acanthamoeba* (ne contenant pas *M. tuberculosis*) pouvaient survivre pour 50 décennies (Appelt *et al.*, 2014). Le mécanisme de sortie précoce de *M. canettii* n'est pas connu même si cette mycobactérie code pour une cellulase active qui pourrait cliver la paroi cellulosique du kyste en cours de formation (Mba-Medie *et al.*, 2011).

Également, la modalité de survie des mycobactéries du CMTB à l'intérieur du kyste d'amibe est inconnue même s'il pourrait s'agir de mycobactéries dormantes (Salah *et al.*, 2009). L'ensemble de ces observations suggèrent la possibilité d'un cycle environnemental indépendant des hôtes habituels, dont la possibilité n'est pas documentée. Cependant, le rôle du sol comme source de contamination de certains mammifères, ne semble pas déraisonnable. Alors que le rôle des plantes dans l'histoire naturelle des mycobactéries reste inconnu, on ignore si les mycobactéries du CMTB pourraient infecter des végétaux et si les mycobactéries dans le sol pourraient passer dans les racines et puis infecter les parties aériennes des plantes.

Compagnes millénaires des populations mammifères et humaines, mycobactéries du CMTB sont détectées dans le sol dans lequel elles infectent et survivent dans les amibes végétatives et les kystes, à l'exception de *M. canettii*. Jamais détectées dans la sphère des plantes, elles sont transmissibles par voie respiratoire, par voie digestive et par voie transcutanée et provoquent une infection du système lymphatique avec une dissémination secondaire dans la plupart des tissus dans lesquels elles déterminent une réaction inflammatoire granulomateuse spécifique et non pathognomonique.

Les mycobactéries survivent sous forme dormante dans le granulome (intra/extracellulaire) et aussi dans le tissu adipeux et cela quel que soit l'espèce de mycobactéries du CMTB et l'espèce mammifère.

## **5. Epidémiologie de la tuberculose**

La TBC est la principale maladie infectieuse humaine, plus fréquente que le paludisme et le SIDA réunis. Elle reste un problème majeur de santé publique au niveau mondial. En 2020, Elle était la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde, après le Covid-19 (Agbota *et al.*, 2022). En effet, on compte dans le monde une nouvelle infection par le bacille tuberculeux chaque seconde ; et l'OMS estimait ainsi qu'en 2013, un tiers de la population mondiale a été en contact avec ce germe et la prévalence de l'infection tuberculeuse est estimée en 2003 à plus de 2,1 milliards d'individus (WHO, 2005). Il faut noter cependant que seul un petit nombre d'entre eux développera une TBC maladie. L'incidence de la TBC dans le monde est estimée à 8,8 millions de nouveaux cas par an selon les données de 2003 et la mortalité s'élève à 1,75 millions par an (WHO, 2005). L'OMS estime que cette maladie a causé environ 10 millions de nouveaux cas et 1,5 million de morts en 2018 (WHO, 2019, Reid *et al.*, 2019).

Un des obstacles majeurs au contrôle et à l'élimination de la tuberculose est attribué à une forme d'infection chronique asymptomatique connue sous le nom de l'infection tuberculeuse latente qui concernerait environ 1,7 milliard de personnes soit 23% de la population mondiale (WHO, 2020). La tuberculose latente est définie comme « un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *M. tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose active » (WHO, 2018). Elle a été associée à un état physiologique particulier du bacille tuberculeux qualifié de «dormant» (Wayne *et al.*, 1994).

La TBC est présente dans toutes les régions du monde. Cependant, on observe d'énormes disparités selon les pays, dans les pays en voie de développement, la prévalence de l'infection tuberculeuse est beaucoup plus élevée qu'ailleurs et l'épidémie de SIDA ne fait qu'aggraver la situation avec environ 95% des décès dus à la TBC surviennent dans ces pays en voie de Développement (Perronne *et al.*, 2016).

La charge de morbidité varie énormément d'un pays à l'autre, allant de moins de cinq à plus de 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, la moyenne mondiale se situant autour de 130 (WHO, 2019).

Géographiquement, la plupart des cas de tuberculose en 2018 (WHO, 2019) se trouvaient dans l'Asie du Sud-Est (44 %), Afrique (24 %) et le Pacifique occidental (18%),

avec des pourcentages plus faibles dans la Méditerranée orientale (8%), les Amériques (3%) et Europe (3 %) (WHO, 2019).

Dans les pays en voie de développement, les cas de TBC ainsi que les décès concernent principalement la tranche d'âge la plus active, c'est-à-dire les 15-49 ans (Demouemba, 2019), 80% des tuberculeux ont moins de 50 ans.

Dans les pays développés, la TBC était un problème majeur de santé publique au début du XXème siècle avec un taux de mortalité de 300 cas pour 100 000 habitants. Son incidence a ensuite diminué régulièrement de façon spectaculaire. Cette diminution de l'incidence est attribuée à une meilleure politique de dépistage et de traitement précoce et à la réduction du risque infectieux dans un environnement socio-économique plus favorable.

Cependant, au début des années 1990, une recrudescence de la TBC a été observée, elle était liée principalement à l'infection à VIH (Barnes & Barrows, 1993).

Dans les pays industrialisés, la TBC touche plutôt des sujets de plus de 50 ans appartenant à des populations à risque (personnes immigrées, Immunodéprimés, vivant dans des conditions précaires...) (Barnes & Barrows, 1993). Aux USA, le nombre de cas de TBC a augmenté durant cette période également, lié au VIH, avec notamment un taux important de bacilles tuberculeux résistants aux antituberculeux dans les grandes villes, ce qui a été à l'origine de micro-épidémies. Ces formes multirésistantes sont particulièrement difficiles et longues à soigner (>2ans). Selon des données de l'OMS 2019, la tuberculose résistante aux médicaments reste un problème de santé publique. En 2018, il y a eu environ un demi-million de nouveaux cas de TB résistante à la rifampicine (dont 78 % avaient une TBC multirésistante) (WHO, 2019). Les trois pays avec la plus grande part du fardeau mondial de cette résistante étaient l'Inde (27%), la Chine (14%) et la Russie (9 %) (WHO, 2019). À l'échelle mondiale, 3,4 % des nouveaux cas de tuberculose cas et 18 % des cas précédemment traités avaient une tuberculose résistante à la rifampicine ou multirésistante.

En Algérie, la tuberculose reste la pathologie infectieuse la plus fréquente, malgré de nombreux programmes nationaux de lutte antituberculeux depuis l'indépendance. En 2018, le nombre de cas de TBC enregistrés est estimée à 23078 cas :

-7053 cas de TBC pulmonaire (30.6%) avec une incidence de 13.8 cas pour 100.000 habitants  
-16025 cas de TBC extra-pulmonaire (69.4%) avec une incidence de 38,4 cas/100 000 habitants dont les trois quarts des cas sont de localisation ganglionnaire et pleurale (Institut national de santé publique Algérien, 2019).

## **6. Les formes physiologiques de *M. tuberculosis***

Les bactéries de *M. tuberculosis* ont été observées dans les prélèvements cliniques sous trois formes physiologiques différentes désignées par l'acronyme "DDD" (dynamique, dormant, dead) (Chaves *et al.*, 2015).

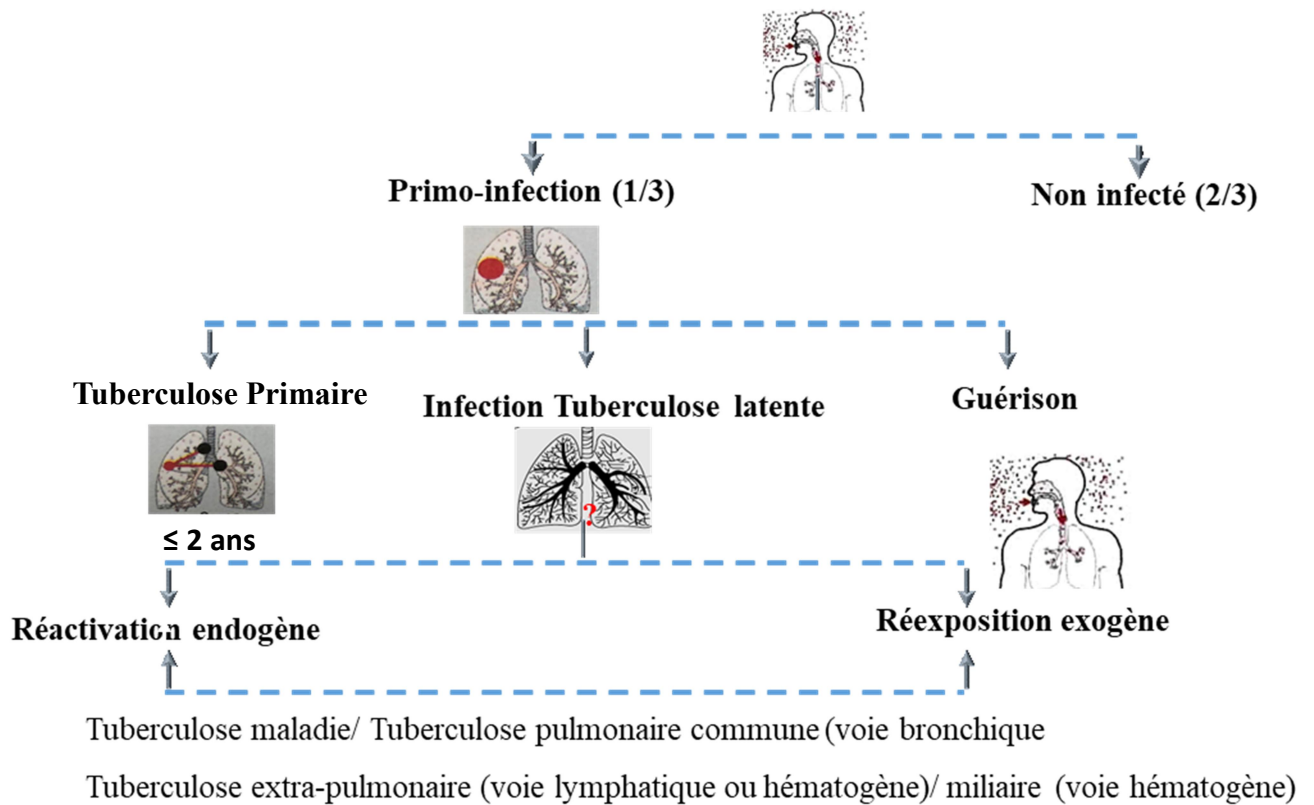
**Une forme vivante** : répliquative et métaboliquement active ou dynamique responsable de la tuberculose active (Wayne & Hayes, 1996; Cardona & Ruiz-Manzano, 2004).

**Une forme non viable** : non cultivable et métaboliquement inactive ou morte qui peut conserver néanmoins une intégrité suffisante pour être observée au microscope après la mort induite par la réponse immunitaire innée et/ou adaptative de l'organisme hôte (Cardona & Ruiz-Manzano, 2004) et le traitement antituberculeux (Wayne & Sohaskey, 2001; Chaves *et al.*, 2015).

**Une forme viable** : non répliquative ou forme dormante qui garde pour autant sa capacité de se multiplier et qui peut persister dans les tissus de l'hôte pendant plusieurs années sans causer de maladie (Garton *et al.*, 2008; Dusthacker *et al.*, 2019). Lorsque les conditions environnementales deviennent favorables à la réplication, les bacilles tuberculeux dormants sont capables de se transformer de l'état dormant à l'état dynamique (conversion) en réactivant leur métabolisme et en se multipliant activement, ce qui entraîne la réactivation de la tuberculose (Garton *et al.*, 2008).

## **7. Les formes cliniques de la tuberculose**

L'infection à *M. tuberculosis* est responsable de formes cliniques latentes ou patentées (**Figure 4**). Seulement 1/3 des individus exposés à *M. tuberculosis* développent une primo-infection tuberculeuse (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).



**Figure. 4 :** Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).

### 7.1. Formes latentes

*Primo-infection tuberculose asymptomatique*

*Infection tuberculeuse latente*

### 7.2. Formes patentes

*Primo-infection tuberculose peut être symptomatique*

**La tuberculose maladie :** elle regroupe un ensemble de manifestations liées à un foyer organique focal ou à une forme disséminée de la maladie. Le foyer organique majoritaire est la TBC pulmonaire qui est considérée comme une TBC primaire si elle survient dans un délai de 2 ans après la primo-infection tuberculeuse (**Figure 4**). Des formes de tuberculose extra-pulmonaires sont également possibles. Enfin, la dissémination peut être hématogène avec le développement d'une miliaire tuberculeuse par ensemencement multi-viscéral.

### **7.2.1. Forme pulmonaire**

La localisation pulmonaire est de loin la forme la plus fréquente de la tuberculose et représente environ 80% des formes de tuberculose maladie (Brändli *et al.*, 2003).

La majorité des malades atteints de tuberculose présentent des symptômes respiratoires ou généraux, en particulier si la maladie est avancée ou que l'atteinte pulmonaire est étendue (présence de cavernes) (Cohen *et al.*, 1996; Tattevin *et al.*, 1999).

Cependant, un certain nombre de malades n'accusent aucune plainte si la maladie est encore à un stade précoce ou si leur sensibilité individuelle à l'infection et à ses conséquences est faible (Monney & Zellweger, 2005; Ravessoud *et al.*, 1992)

L'examen physique apporte peu d'indices. La fièvre est présente chez deux tiers environ des malades. Les anomalies biologiques, par exemple une accélération de la vitesse de sédimentation ou une augmentation du taux de la protéine C-réactive, une leucocytose minime, une lymphopénie ou une anémie peuvent s'observer mais ne sont pas pathognomoniques. Le médecin doit être vigilant et suspecter la possibilité d'une tuberculose chez des sujets avec une toux persistante depuis plusieurs semaines, un amaigrissement, sudation nocturne, notamment s'ils présentent des facteurs de risques pour une TBC ou une condition favorisant la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne.

### **7.2.2. Forme extra-pulmonaire**

Les localisations extra pulmonaires de la TBC représentent une minorité de cas et sont plus fréquentes chez les sujets immunodéprimés que chez les autres malades. La forme extra pulmonaire est retrouvée également chez les enfants en bas âge avec des preuves bactériologiques rares (Feja & Saiman, 2004 ; Hesseling *et al.*, 2002 ; Marais *et al.*, 2004).

Les formes redoutées chez l'enfant en bas âge sont la méningite et la miliaire tuberculeuses. Les formes cliniques contagieuses, similaires à celles de l'adulte, peuvent cependant s'observer à l'âge scolaire et à l'adolescence (Curtis *et al.*, 1999; Zangger *et al.*, 2000),

Différentes formes extra pulmonaires sont rapportées dans la littérature et par ordre de fréquence on trouve : la tuberculose ganglionnaire, tuberculose ostéo-rachidienne (mal de pott), tuberculose neuro-méningée, tuberculose des séreuses (pleurésie, péricardite), tuberculose uro-génitale, tuberculose digestive, tuberculose ORL.

***Lymphadénite tuberculeuse (tuberculose ganglionnaire) :***

La manifestation extra pulmonaire la plus commune (jusqu'à 40% des TBC extra pulmonaires) est la lymphadénite tuberculeuse. Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. Les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive, parfois également une atteinte des ganglions médiastinaux et retro-péritonéaux. Ces adénopathies chroniques sont associées ou non à une altération de l'état général. Les réactions cutanées à la tuberculine sont très positives.

***Tuberculose osseuse et ostéo-articulaires :***

Ces formes ne sont pas exceptionnelles, La TBC osseuse s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne vertébrale thoracique.

***Méningite tuberculeuse :***

La méningite tuberculeuse se manifeste par une fièvre, des maux de tête, des troubles de la conscience et une altération rapidement progressive de l'état général (Byrd & Zinser, 2001; Waecker, 2002)

***Tuberculose des séreuses :***

Les localisations séreuses : l'atteinte de la plèvre est la plus fréquente et représente 10 à 15% des TBC extra pulmonaires. La TBC pleurale, en général due à l'extension directe d'un infiltrat pulmonaire, plus rarement hémotogène, est normalement unilatérale. Le diagnostic bactériologique est difficile et repose le plus souvent sur l'examen de biopsies pleurales (Hasaneen *et al.*, 2003) ou des marqueurs de la TBC dans le liquide pleural (Diacon *et al.*, 2003) ou par l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée (Conde *et al.*, 2003). La biopsie pleurale, examen clé du diagnostic, révèle la présence de lésions granulomateuses.

***Tuberculose génito-urinaire :***

La TBC génito-urinaire s'accompagne d'une pyurie stérile à l'examen bactériologique de routine ou d'une hématurie asymptomatique.

***Tuberculose miliaire :***

La TBC miliaire, qui résulte d'une dissémination hémotogène diffuse des mycobactéries vers différents organes (poumons, rein, foie, rate, méninges, os, péricarde) et formation de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil, d'où son appellation. Elle reste l'une des formes les plus graves et de pronostic réservé, même sous traitement adéquat (Sharma *et al.*, 2005; Hussain *et al.*, 2004).

Elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés.

Cette forme survient soit peu après la primo-infection avec évolution d'un seul tenant (miliaire septique), soit en phase terminale d'une TBC chronique non traitée (miliaire cryptique).

## **8. Modes de transmission de la tuberculose**

Depuis la culture de *M. tuberculosis* par Robert Kock, de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer la voie de transmission de cet agent pathogène à l'homme (Cambau & Drancourt, 2014; Martinez *et al.*, 2019). Une grande partie de ces études ont été réalisées à la fin du 19<sup>e</sup> début du 20<sup>e</sup> siècle et concentrées notamment sur la culture pour démontrer la viabilité du germe, et l'inoculation à l'animal pour démontrer la pathogénicité (Martinez *et al.*, 2019). Ainsi, à l'époque plusieurs théories sur la transmission ont été décrites et Calmette et Guérin ont décrit en 1905 l'origine intestinale de la tuberculose pulmonaire (Tattevin *et al.*, 1999 ; Calmette & Guérin, 1905). La majeure partie de nos connaissances actuelles sur la transmission de la tuberculose provient de l'investigation des cas acquis au cours des soins, ainsi et depuis les années 50, la voie respiratoire est considérée comme la voie principale de transmission de *M. tuberculosis*. Cependant, la transmission par d'autres voies n'est pas exclue (Cambau & Drancourt, 2014; Martinez *et al.*, 2019).

### **8.1. Voie respiratoire**

Les travaux de Riley et Wells dans les années 50-60, ont mis en évidence des taux substantiels de conversion de la TBC chez les cobayes exposés aux gouttelettes d'aérosols de patients atteints de TBC pulmonaire (Sultan *et al.*, 1960; Riley *et al.*, 1995). Ces travaux ont clarifié les principes fondamentaux de la transmission aérienne de la TBC pulmonaire. Il a été également documenté des cas de transmission de *M. tuberculosis* par aérosols au cours d'autopsie et de procédures chirurgicales d'incision et d'irrigation d'abcès tuberculeux (Martinez *et al.*, 2019). L'ensemble de ces données sont actuellement largement acceptées comme la voie principale de la transmission de la TBC (Yates *et al.*, 2016; Martinez *et al.*, 2019).

La transmission par voie aérienne a été également documentée dans le cas de la TBC à *M. bovis* pour des personnes exposées aux aérosols d'animaux infectés (Olea-Popelka *et al.*, 2017; De Macedo Couto, 2019), mais aussi en cas de transmission interhumaine (Olea-Popelka *et al.*, 2017).

## **8.2. Voie digestive**

Historiquement, la voie digestive a été la première voie d'administration du vaccin BCG, illustrant, la possibilité du passage systémique des mycobactéries (Negre & Goyal, 1938 ; Calmette *et al.*, 1933). Ce mode d'administration a été abandonné à la suite du « désastre de Lubeck » en Allemagne en 1929-1933, au cours duquel l'administration orale du vaccin BCG contaminé accidentellement par *M. tuberculosis* a causé (Mortatti *et al.*, 1987; Fox *et al.*, 2016), 71 (28.3%) décès par TBC (Fox *et al.*, 2016). Cet accident a démontré la possibilité de transmission de *M. tuberculosis* par voie digestive.

Concernant *M. canettii*, les données cliniques et expérimentales actuelles (Osman *et al.*, 2016; Bouzid *et al.*, 2017) suggèrent l'existence d'un réservoir environnemental inconnu, et une transmission par voie digestive via des aliments avec une répllication locale dans l'oropharynx et les ganglions lymphatiques cervicaux et une dissémination accrue dans les voies respiratoires et digestive (Osman *et al.*, 2016).

La transmission digestive de la TBC est reconnue particulièrement pour la TBC zoonotique cause principalement par *M. bovis* (De Macedo *et al.*, 2019). La TBC zoonotique est essentiellement une maladie d'origine alimentaire qui fait suite à la consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés (De Macedo *et al.*, 2019). L'OMS a estimé que, en 2018 la TBC zoonotique à *M. bovis* a causé 143.000 nouveaux cas et une mortalité de 12.300 personnes (WHO, 2019).

La TBC abdominale représente 12% des cas de TBC extra pulmonaire et 1 à 3% du total des cas de TBC (Cho *et al.*, 2018). 15% à 25% des cas de TBC abdominale ont une tuberculose pulmonaire concomitante (Debi *et al.*, 2014). Les modes d'infection par les mycobactéries du CMTB dans les cas de TBC abdominale comprennent la déglutition des expectorations infectées, l'ingestion d'aliments infectés, la propagation lymphatique à partir d'un foyer extra-abdominale, et par propagation contiguë à partir d'organes uro-génitaux (Cho *et al.*, 2018; Abu-Zidan & Sheek-Hussein, 2019).

La translocation de *M. tuberculosis* à partir du tube digestif aux tissus lymphatique et pulmonaire a été observée également chez des souris infectées par voie digestive. De façon

intéressante, une diminution de la diversité bactérienne du microbiote digestif chez les souris infectées n'ayant pas présenté de translocation a été observée. En outre l'altération du microbiote intestinal après administration d'antibiotiques provoquait une sensibilité à la TBC. En effet les souris avec dysbiose du microbiote ont montré une augmentation significative de *M. tuberculosis* dans les poumons et une dissémination dans la rate et le foie (Khan *et al.*, 2016); des résultats similaires à ceux observés à l'induction de la dysbiose par l'infection par *Helicobacter hepaticus* (Majlessi *et al.*, 2017). Ces données suggèrent que le microbiote digestif joue un rôle dans le développement de la TBC maladie (Hammoudi *et al.*, 2020).

### **8.3. Voie d'inoculation**

L'inoculation par voie cutanée comme voie de transmission de la TBC humaine a été rapportée dans la littérature dans certains cas accidentels chez le personnel soignant (Kramer *et al.*, 1993; Huang & Yin, 2013), ou suite un traumatisme cutané (De Jong & Van Altena, 2000) ou un tatouage (Horney *et al.*, 1985), ce qui donne une TBC cutanée primaire. La TBC cutanée faciale et cutanée péri-oculaire ont été également rapportée qui pourraient être dues à un traumatisme mineur suivi d'une inoculation (Chowdhury *et al.*, 2000). Annobil *et al.* ont rapporté un cas de TBC primaire du pénis avec hypertrophie bilatérale des ganglions lymphatiques inguinaux chez un petit de 4 mois circoncis à l'âge de 6 semaines avec l'hypothèse que l'opérateur avait contaminé par éternuement l'instrument utilisé pour la circoncision (Annobil *et al.*, 1990). En outre, une TBC cutanée pelvienne suivie d'une TBC endométriale chez la partenaire d'un patient a été également décrite (Angus *et al.*, 2001).

## **9. Méthodes diagnostiques de la tuberculose maladie**

Les symptômes et les signes de la TBC (*ex. altération de l'état général, fièvre, amaigrissement, adénopathies, sueurs nocturnes, toux, dyspnée, hémoptysie, ...*) dépendent de la localisation et de l'extension de la maladie. Cependant ces symptômes ne sont que des indices et ne constituent pas une preuve formelle de la TBC.

Le diagnostic repose sur des critères bactériologiques (cas confirmés) ou sur des critères cliniques et radiologiques (cas suspects ou non confirmés).

Plusieurs types de prélèvements sont utilisables (expectorations/crachats, aspiration bronchique, urines, LCR, ganglions, selles, liquides pleuraux, biopsies...) et les manipulations des échantillons sont effectuées dans des conditions de sécurité microbiologique de **niveau 2 (NSB2)**.

### **9.1. Nature des prélèvements**

La qualité des prélèvements est primordiale pour optimiser le diagnostic. La nature des prélèvements est la même pour les mycobactéries tuberculeuses ou non tuberculeuses, ils dépendent de la pathologie et de sa localisation et ils doivent être réalisés avant toute antibiothérapie ou après un arrêt de trois jours du traitement. Ils sont réalisés trois jours consécutifs car l'émission des bacilles est souvent discontinue et seront répétés si s'ils sont négatifs alors que les manifestations cliniques sont évocatrices de la TBC.

#### ***Prélèvements d'origine pulmonaire***

-Crachats ou expectorations (de préférence le matin) après avoir rincé la bouche à l'eau, à la suite d'un effort de toux, avec un volume minimum de 2 ml est nécessaire pour effectuer les différents examens. Ces prélèvements à répéter, si possible, trois jours successifs.

-Tubage gastrique, pratiqué notamment chez les personnes âgées et enfants, sur trois jours successifs également, cependant cette pratique a été abandonnée ces dernières années due à son invasivité.

-Prélèvements réalisés sous fibroscopie, par aspiration bronchique, par brossage endo bronchique, ou liquide de lavage broncho-alvéolaire.

#### ***Autres prélèvements***

D'autres types de prélèvements sont utilisés pour le diagnostic de la TBC :

-Les urines : prélevées le matin, sur trois jours successifs

-Liquide céphalorachidien, prélevé stérilement

-liquide d'épanchement : liquides pleuraux, d'ascite et articulaires

-pus d'abcès, mèches, écouvillons

-prélèvements sanguins

-Selles : en particulier lors des infections intestinales qui surviennent chez les immunodéprimés.

-biopsies ganglionnaire, pulmonaire, plèvre, endomètre, ...

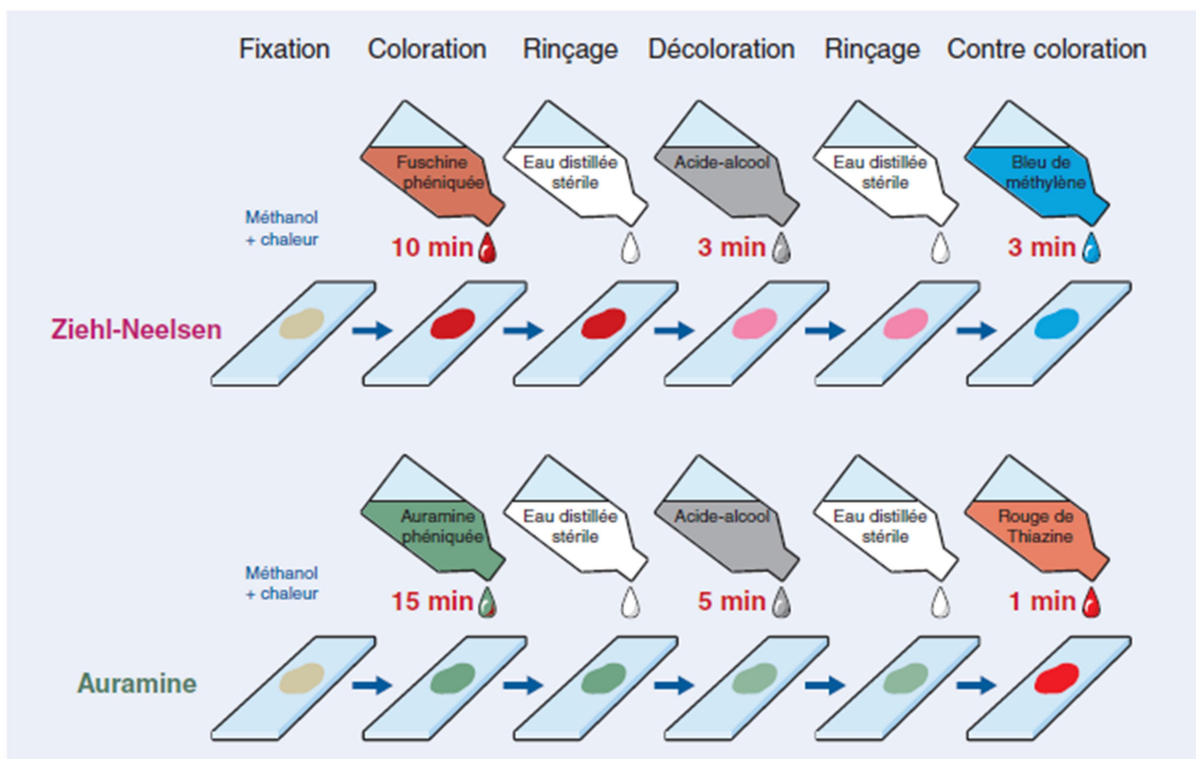
### **9.2. Les tests bactériologiques**

La preuve de la maladie est apportée par la mise en évidence des mycobactéries. Cette mise en évidence peut être directe par examen microscopique des prélèvements biologiques (expectorations, matériel de ponction) colorés et culture, ou indirecte par détection moléculaire.

### 9.2.1. L'examen direct

L'examen microscopique a lieu après décontamination, concentration et fluidification éventuelle du produit pathologique contaminé. Deux colorations sont utilisées (**Figure 5**) : auramine en dépistage, (les mycobactéries apparaissent jaune/verte fluorescente sur un fond marron/rouge) puis Ziehl Neelsen en confirmation pour les lames positives ou douteuses.

La coloration de Ziehl Neelsen est peu sensible et non spécifique, ne permet que de signifier la présence ou l'absence de BAAR (Bacilles Alcoolo Acido Résistants), ne permet pas de distinguer le bacille de Koch des autres mycobactéries atypiques. Sa positivité permet toutefois d'isoler rapidement le patient et de commencer à le traiter.



**Figure. 5** : Les colorations utilisées pour l'examen direct des mycobactéries (conception personnelle)

### 9.2.2. La culture

C'est l'élément de référence du diagnostic, indispensable à l'identification de l'espèce et à la réalisation de l'antibiogramme. Quel que soit le résultat de l'examen microscopique, les prélèvements seront mis en culture. Elle est réalisée sur milieux solides, soit à base d'œuf (le milieu de Lôwenstein-Jensen) ou à base d'agar (Coletsos) ou milieux liquides (Middlebrook).

L'association d'un milieu liquide de Middlebrook et d'un milieu gélosé traditionnel (certaines souches ne poussant que sur l'un des deux) est supérieure aux milieux de Löwenstein-Jensen et de Coletsos initialement utilisés.

La sensibilité aux antibiotiques est réalisée par des méthodes de culture, et la méthode de référence est réalisée sur le milieu de Lowenstein-Jensen décrite par Canetti, Rist et Grosset en 1963, qui consiste à définir la proportion de mutants résistants à un antibiotique donné. Pour les mycobactéries non tuberculeuses, les antibiotiques testés seront différents selon qu'il s'agit d'une mycobactérie à croissance rapide ou lente.

L'antibiogramme est indiqué dans 3 circonstances :

- Chez tout nouveau malade n'ayant jamais été traité.
- Chez les malades connus et traités depuis plus de 3 mois, lorsque les cultures sont encore positives
- Chez les malades rechutant après la fin du traitement.

Cependant, ces dernières années, plusieurs laboratoires font appel à des méthodes de biologie moléculaire (amplification génique par PCR ou séquençage du génome bactérien) à partir de cultures positives, et peuvent être pratiquées directement sur les prélèvements pathologiques (si l'examen direct est positif), pour déterminer la sensibilité/résistance *in silico*, par comparaison des résultats obtenus aux bases de données. Ces techniques permettent la détection de la mutation du gène *rpoB* qui est responsable de 96% des résistances à la rifampicine et du gène *katG* impliqué dans la résistance à l'isoniazide.

### **9.2.3. La Biologie moléculaire**

Grace aux avancées technologiques, de nouveaux outils pour le diagnostic de la TBC sont apparus. La technique d'amplification génétique (polymerase chain reaction = PCR et réactions apparentées) à partir des échantillons biologiques ont pris place parmi les méthodes établies (Kirschner *et al.*, 1993, 1996) et constitue un progrès considérable pour le diagnostic de la TBC avec un rendu de résultat rapide avec un délai de 2-4 heures. Les méthodes d'amplification sont en général plus sensibles que l'examen direct.

Les recommandations actuelles sont que chaque patient fortement suspect d'une TBC pulmonaire devrait bénéficier d'un test moléculaire réalisé sur au moins un échantillon, de préférence le premier. Les résultats obtenus doivent être interprétés en fonction des résultats de l'examen microscopique :

-Si les deux tests sont positifs cela signifie que le patient est tuberculeux, donc commencer le traitement sans attendre la culture.

-Si le résultat de l'amplification génique est positif et l'examen direct est négatif, le traitement est mis en place selon le contexte clinique et épidémiologique.

-Si le résultat de l'amplification génique est négatif et l'examen direct est positif, après avoir vérifié sur un 2<sup>ème</sup> prélèvement, une infection à une mycobactérie non tuberculeuse est suspectée. Ces mycobactéries non tuberculeuses sont pathogènes chez les sujets immunodéprimés (la plus courante étant *M. avium*). Cette information peut être capitale pour le choix du traitement correct chez les sujets atteints de lésions suspectes de TBC (Cheng *et al.*, 2005).

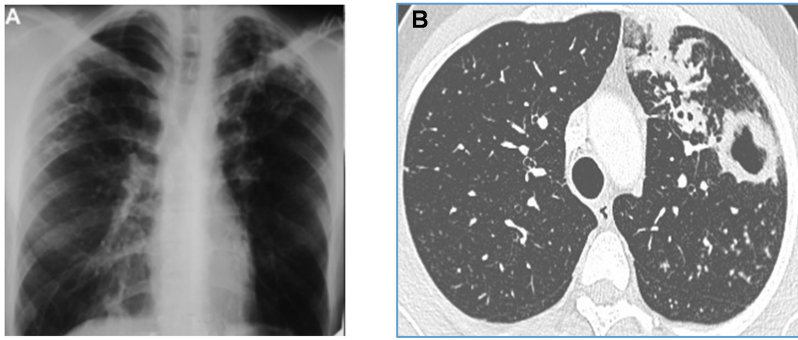
-Si les deux tests sont négatifs, une TBC ne peut pas être exclue. D'où l'intérêt de tester différents types de prélèvements (crachats/expectoration/aspiration bronchique, urines, LCR, ganglions, liquides pleuraux, abcès, biopsies, selles...) et de refaire les analyses sur des nouveaux prélèvements car il y a une émission irrégulière des bacilles.

Dans les cas graves, où l'établissement rapide d'un diagnostic et la mise en route immédiate d'un traitement antituberculeux sont impératifs, par exemple dans un cas de méningite tuberculeuse, une technique d'amplification moléculaire permet de gagner du temps en révélant la présence d'antigènes des mycobactéries alors que l'examen microscopique direct est encore négatif.

A noter, que dans 10-30% des cas de TBC, les tests bactériologiques sont négatifs, soit lorsque la quantité de bacilles est très faible ou émission irrégulière ou que la qualité des prélèvements n'est pas optimale.

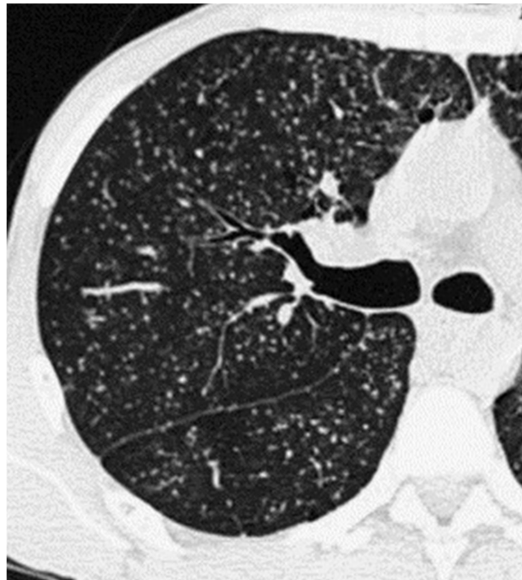
### **9.3. Les tests radiologiques**

Les anomalies visibles sur le cliché thoracique sont le meilleur signe prédictif d'une TBC et leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations (Wilcke & Kok-Jensen, 1997). Des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, surtout s'ils comportent des cavernes (**Figure 6**), ou une image miliaire sont évocateurs d'une TBC (**Figure 7**). Un cliché radiologique normal s'observe rarement en cas de TBC confirmée, en pratique seulement dans la TBC primaire et chez les sujets immunodéficients. Cependant, l'aspect radiologique est d'une part non spécifique des lésions tuberculeuses et d'autre part ne permet pas de distinguer les cas de TBC en activité bactériologique des cas anciens, inactifs ou déjà traités.



**Figure. 6 :** Examens d'imagerie d'un patient avec une tuberculose pulmonaire

Radiologie de thorax montrant des infiltrats lobaires supérieurs et caverne lobaire supérieure gauche (A) ; Scanner thoracique montrant des nodules et une caverne (B) (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).



**Figure. 7 :** Scanner d'un patient avec une miliaire tuberculeuse (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).

## **10. Méthodes de dépistage de la tuberculose latente**

Il existe des tests immunologiques de dépistage du portage asymptomatique "nommé infection tuberculeuse latente (ITL)". Ces tests immunologiques explorent la réponse immunitaire d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire induite par *M. tuberculosis*. Leur positivité et l'évolutivité et ne doivent pas être utilisés comme tests diagnostiques de la TBC maladie. L'infection tuberculeuse latente peut s'agir :

- d'une infection récente survenant dans la suite du contage
- ou d'une infection ancienne > 2 ans après le contage.

La détection et prévention de cette ITL ciblent des situations d'immunodépression exposant à un risque d'activation.

Ils sont indiqués dans trois situations différentes (**Tableau 1**) :

- 1-les dépistages avant mise sous traitement par TNF- $\alpha$  ou chez patients infectés par le VIH afin de rechercher une ITL ancienne qui pourrait se réactiver du fait de l'immunodépression
- 2-les actions de dépistage et de surveillance d'une ITL qui rentre dans le cadre d'une situation réglementaire : personnels de santé, migrants ;
- 3-les enquêtes autour des cas dont l'objectif est de dépister des infections récentes.

### **10.1. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine**

Ce test mesure la réponse immune *in vivo* contre les antigènes des mycobactéries. Il met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée dépendante des lymphocytes T, après un contact avec l'antigène pléiotrope mycobactérien tuberculine (commun à *M. tuberculosis*, BCG, et certaines mycobactéries non tuberculeuses). Ce test, n'est donc pas spécifique de *M. tuberculosis* (spécificité de 70%) et croise notamment avec le BCG ce qui rend sa pratique délicate. La lecture, par un médecin, de la réaction à la tuberculine est réalisée 72 heures après l'injection par mesure du diamètre moyen de l'induration (en mm).

**Le virage tuberculinique** correspond à l'augmentation du diamètre d'au moins 10 mm entre 2 IDR réalisées à un intervalle > 2 mois, en faveur d'une primo-infection récente.

Chez un sujet immunocompétent, le diagnostic d'ITL est posé sur :

- une IDR >10mm chez un sujet non vacciné ou vacciné depuis plus de 10 ans par le BCG
- une IDR > 15mm chez un sujet vacciné depuis moins de 10 ans par le BCG
- une IDR phlycténulaire (réaction bulleuse)
- un virage tuberculinique

Chez un sujet immunodéprimé : il faut envisager la possibilité d'une ITL lorsque le diamètre de l'induration est  $\geq 5$  mm.

### **10.2. Le test de libération de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ )**

Ce test mesure à l'aide d'une prise de sang la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T *in vitro*, en réponse à des antigènes spécifiques de *M.tuberculosis*. Ce test n'est pas influencé par une vaccination antérieure par le BCG.

Le test inclut également un contrôle négatif sans antigène et un contrôle positif avec un mitogène pour valider le test. Son utilisation est désormais recommandée

(recommandations émises par la Haute Autorité de Santé ; 2006) dans les situations suivantes (**Tableau 1**) :

-dans le cadre de l'enquête autour d'un cas index : prise en charge des sujets contacts d'un patient tuberculeux contagieux : \* chez l'enfant à partir de 5 ans et chez l'adulte ; \* chez les sujets âgés de plus de 80 ans (sujets contacts très proches : conjoint ou voisin de chambre).

-les patients infectés par le VIH (dépistage systématique de l'ITL dans le cadre du bilan initial) ; -les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF alpha (dépistage systématique) : si le test est positif, ces patients recevront un traitement antituberculeux préventif avant mise en route des anti-TNF $\alpha$ .

-les professionnels de santé et autres personnels exposés (étudiants, stagiaires) : à l'embauche si l'IDR est > 5 mm ; en surveillance, à réserver aux seuls cas d'exposition documentée à un cas index contagieux ; - les migrants originaires de pays d'endémie, âgés de moins de 15 ans.

**Tableau 1** : Les indications des tests immunologiques de détection d'une infection tuberculeuse latente (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017).

Test	Enquête autour d'un cas			Migrants		Avant anti-TNF- $\alpha$	VIH >200 CD4/mm <sup>3</sup>	Personnel de santé	
	< 5a	$\geq 5a \leq 79a$	$\geq 80a$	<15a	$\geq 15a$			A l'embauche	Surveillance
IDR	X	L'un			X			IDR de référence	X
Test Interféron $\gamma$		ou l'autre	X	X		X	X	Si IDR+	-Pas de dépistage à intervalle régulier -Si IDR >15mm

## **11. Traitement de la tuberculose**

### **11.1. Traitement de la tuberculose latente**

Le traitement de la TBC latente vise à éliminer les mycobactéries qui pourraient persister dans l'organisme après l'infection primaire (**Figure 4**) mais dont la présence est inapparente et qui sous certaines conditions de faiblesse du système immunitaire cette infection inapparente pourrait être réactivée. Il n'existe pas de preuve formelle de l'infection tuberculeuse latente, mais seulement un ensemble d'indices. L'initiation du traitement de la forme latente repose sur la situation clinique du patient (âge, présence des facteurs du risque de réactivation, ancienneté de la contamination), le résultat de l'examen radiologique du

thorax, le résultat du test à la tuberculine et/ou du quantiféron. En outre, Ce traitement ne doit être prescrit qu'après avoir exclu une TBC active par des examens bactériologiques et radiologiques appropriés.

Le traitement des infections tuberculeuses latentes bien conduit empêche dans plus de 90% des cas l'apparition d'une TBC active (Smieja *et al.*, 2000; Nolan, 2003; Blumberg *et al.*, 2005).

### **11.1.1. Indications du traitement de la tuberculose latente**

Certaines situations qui présentent un risque de faire une réactivation ou qui présentent un risque accru de développer une maladie active en raison de leur fragilité, comme la coexistence d'une autre affection médicale doivent bénéficier d'un traitement.

#### **Sujets VIH positifs**

Les sujets précédemment infectés par une mycobactérie du complexe tuberculeux, mais sans maladie tuberculeuse actuelle, ont un risque élevé de développer ultérieurement une tuberculose active et devraient bénéficier d'un traitement (Volmink & Woldehanna, 2004; Grant *et al.*, 2005).

#### **Entourage**

- **Les nouveau-nés** exposés à la TBC doivent impérativement être examinés, traités rapidement sous supervision d'un spécialiste. On protégera particulièrement les enfants dont la mère est atteinte d'une tuberculose pulmonaire.
- **Les enfants en bas âge (1 mois à ≤ 5 ans)** chez lesquels l'infection tuberculeuse peut progresser rapidement vers une forme grave de maladie (méningite, miliaire) doivent recevoir immédiatement un traitement préventif d'isoniazide, après exclusion d'une TBC active. Si le diamètre du premier test tuberculique est  $< 5$  mm, le test doit être répété après huit semaines. Si la conversion tuberculique est confirmée, l'enfant est examiné à nouveau à la recherche d'une TBC active et traité le cas échéant. En l'absence de tout indice d'une TBC, le traitement préventif d'isoniazide est poursuivi. Si la conversion est exclue le traitement peut être interrompu. Si le diamètre du premier ou du deuxième test est  $\geq 5$  mm, le traitement préventif d'isoniazide doit être poursuivi jusqu'à son terme.
- **Chez les enfants âgés de 5 à ≤ 12 ans**, le traitement préventif d'isoniazide n'est pas immédiatement nécessaire, le risque de progression vers la maladie étant plus faible à cet âge. Si la réaction tuberculique au premier test est de  $\geq 5$  mm, le traitement est préconisé, après exclusion d'une TBC active par des examens médicaux, bactériologiques et radiologiques

appropriés. Si le premier test est  $< 5$  mm, la répétition du test deux mois plus tard indiquera si une réaction immunologique est en cours (conversion) et confirmera la nécessité d'introduire ou de poursuivre le traitement, après exclusion d'une TBC active. Un résultat négatif permettra au contraire d'interrompre le traitement.

– ***Pour des sujets âgés de  $>12$  ans***, dont la réaction tuberculique antérieure est inconnue et dont la réaction actuelle, huit semaines après le dernier contact est de  $\geq 10$  mm ou dont le test IFN- $\gamma$  est positif, le traitement est préconisé, après exclusion d'une TBC active. Les sujets dont la taille du test tuberculique avant le contact suspect est connue et ne s'est pas modifiée après le contact ne nécessitent en principe pas de traitement.

### **Conversion tuberculique récente en présence d'une image radiologique normale**

Une augmentation de la taille de la réaction de plus de 10 mm au cours des deux dernières années (conversion) peut être le signe d'une infection tuberculeuse. Les personnes vaccinées avec le BCG peuvent cependant présenter plus fréquemment une telle augmentation de taille lors de la répétition du test, qui devrait être confirmé par un test sanguin.

La notion de contact possible ou certain avec un cas de TBC prime sur la notion de vaccination avec le BCG. Les sujets dont le test est positif doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle (recherche de facteurs augmentant le risque de développer ultérieurement une TBC).

### **Porteurs de foyers tuberculeux résiduels**

Un traitement de TBC latente ne peut être prescrit qu'après avoir exclu formellement une TBC active, qui doit faire l'objet d'un traitement antituberculeux complet. La recherche de mycobactéries doit impérativement précéder la prescription d'une monothérapie. En cas de doute sur la présence possible d'une TBC bacillaire, un traitement antituberculeux complet devrait être prescrit en attendant le résultat des cultures. Si la culture est positive ou si l'image radiologique montre une régression des lésions sous traitement antituberculeux, le traitement complet doit être poursuivi. Dans le cas contraire, le traitement sera remplacé par une monothérapie à l'isoniazide ou interrompu, s'il comprenait déjà trois médicaments administrés pendant deux mois.

### **Sujets ayant des facteurs de risque d'une réactivation tuberculeuse**

Les sujets atteints de silicose, de diabète, d'insuffisance rénale, de perte pondérale importante, sous traitement stéroïdien au long cours à doses élevées (équivalent à  $> 15$  mg/j de prednisone) ou sous traitement immunosuppresseur et dont la réaction tuberculique est  $\geq 5$  mm courent un risque plus élevé de développer ultérieurement une TBC. Les fumeurs

courent également un risque de réactivation plus élevé que les non-fumeurs (Leung *et al.*, 2004; Bothamley, 2005). Chez les patients immunodéprimés (ex. les patients greffés ou sous traitement par un inhibiteur du TNF- $\alpha$ ), certaines études recommandent le traitement des porteurs de réactions dès 5 mm (CDC, 2000).

Une confirmation par un test sanguin est recommandée, pour éviter les traitements inutiles.

#### ***Sujets de moins de 35 ans***

Chez les sujets dont la réaction tuberculique est  $\geq 10$  mm ( $\geq 5$  mm chez les enfants de moins de 12 ans) et l'image radiologique normale, certains auteurs recommandent le traitement de la forme latente même chez les sujets vaccinés par le BCG, particulièrement si un contact récent avec un cas de TBC est possible (par exemple enfants nés dans un pays à incidence élevée) ('Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection', 2000). Une confirmation par test sanguin est recommandée.

#### ***Sujets de plus de 35 ans***

Chez les sujets présentant des facteurs de risque de réactivation tuberculeuse ou dont la réaction tuberculique est confirmée par un test sanguin, un traitement de la TBC latente peut être envisagé.

### **11.1.2. Schéma thérapeutique recommandé pour le traitement de la tuberculose latente**

Dose unique journalière d'isoniazide: 5 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg) pendant neuf mois, quel que soit le statut VIH (CDC, 2000 ; Migliori *et al.*, 1999). Six mois de traitement offrent une diminution significative du risque de réactivation mais moins marquée qu'un traitement de neuf mois (Snider *et al.*, 1986) ou rifampicine et isoniazide pendant 3 mois.

### **11.1.3. Schémas alternatifs**

Administration quotidienne de rifampicine 10 mg/kg pendant quatre mois. Le traitement de rifampicine s'est avéré aussi efficace que le traitement d'isoniazide dans un groupe de patients chinois atteints de silicose (Girling & Chan, 1992). La tolérance et l'adhérence thérapeutique semblent meilleures que celles de l'isoniazide et les coûts de traitement sont comparables (Menzies *et al.*, 2004).

– Les personnes dont le risque d'évolution vers la TBC est élevé et dont l'adhésion au traitement est sujette à caution peuvent bénéficier d'un traitement contrôlé intermittent à

l'isoniazide (directly observed preventive treatment, DOPT) deux fois par semaine pour neuf mois : enfants 20 à 40 mg/kg, adultes 15 mg/kg (maximum 900 mg par dose).

L'administration quotidienne de rifampicine et de pyrazinamide n'est plus recommandée en raison de la fréquence élevée d'effets indésirables (CDC, 2001 ; Leung *et al.*, 2003).

### **11.2. Traitement de la tuberculose maladie (tuberculose active)**

Un certains nombreux d'examens sont recommandés avant de débiter le traitement antituberculeux :

-sérologies du virus de l'hépatite C (VHC) et B (VHB) et VIH. La coïnfection TBC/VIH est associée à une mortalité élevée et un risque de rechute important. En outre, il y a beaucoup d'interactions médicamenteuses chez les sujets séropositifs.

-le dosage des transaminases, de la créatinine

Uricémie (si traitement comprenant pyrazinamide) est souhaitable en prévision d'éventuels effets secondaires.

-recherche d'une grossesse chez la femme en âge de procréation

-Fond d'œil, champ visuel et vision des couleurs (si traitement comprend éthambutol).

Le traitement de la TBC nécessite l'association de plusieurs médicaments pendant six mois. Les populations de mycobactéries contiennent des micro-organismes naturellement résistants aux antituberculeux. La sélection de ces mutants sous l'effet d'un traitement inapproprié (taux sanguins insuffisants, choix incorrect de l'association médicamenteuse, ou une monothérapie) peut conduire à l'émergence d'une nouvelle population résistante à plusieurs antibiotiques. Ce risque justifie les quatre principes fondamentaux du traitement standardisé de la TBC.

Le schéma standard comprend : **4 médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant 2 mois, puis 2 médicaments (isoniazide et rifampicine) pendant 4 mois.** Les médicaments sont prescrits en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à jeun 1 heure avant ou 2 heures après repas pour assurer une résorption optimale et obtenir un taux sérique élevé.

Toutes les formes de TBC, à l'exception de la TBC cérébrale et méningée, sont en principe traitées selon le même schéma. L'adhérence thérapeutique doit être surveillée et, en général, les médicaments doivent être administrés sous supervision au moins dans les 2 premiers mois.

L'isolement hospitalier est indiqué dans les cas où le malade fait courir à son entourage un risque de transmission de la maladie. Les contrôles bactériologiques des expectorations permettent de suivre le degré de contagiosité. La levée de l'isolement est indiquée en cas d'absence de BAAR sur 3 prélèvements consécutifs

Un contrôle bactériologique négatif à la fin du traitement est accepté comme preuve de guérison des patients atteints de TBC bacillaire.

## **III. Matériels et Méthodes**

### **1. Le lieu et la durée de l'étude**

Notre étude a été réalisée au niveau du Service de Contrôle de la Tuberculose et les Maladies Respiratoires de la Wilaya de Batna (SCTMR), pendant deux mois, allant du février à Mars 2023. Durant cette période, nous avons effectué une étude rétrospective allant du 01 Janvier 2019 au 31 Mars 2023 ; soit une période de quatre ans et trois mois. Cette étude a porté sur l'ensemble des dossiers des patients de cette période.

### **2. Choix du plan expérimental**

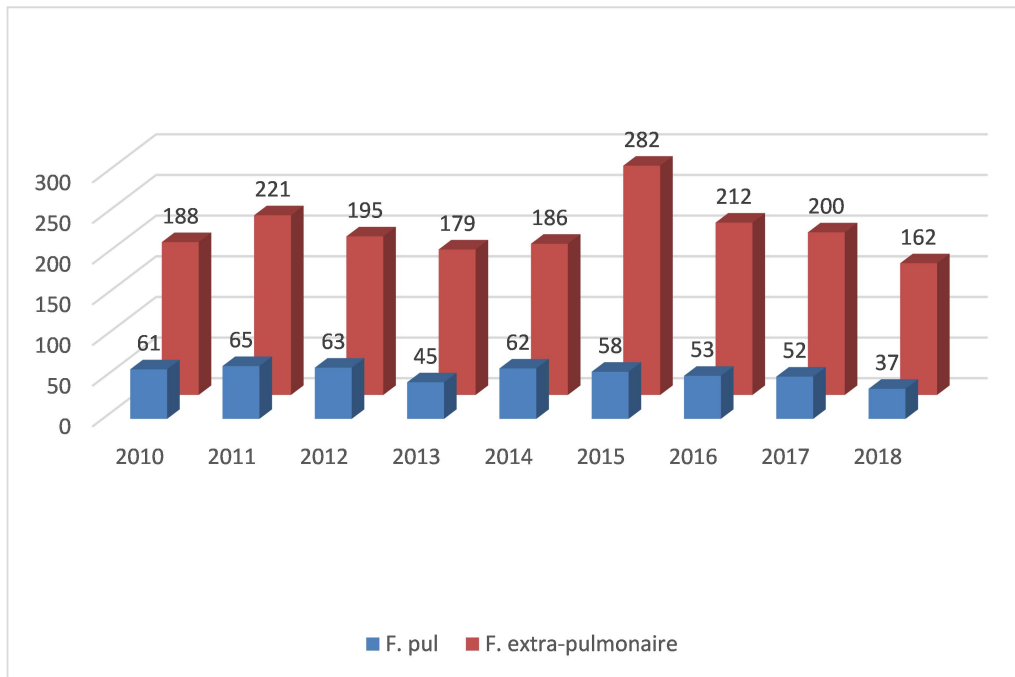
Nous avons mené une étude rétrospective incluant 653 patients atteints de tuberculose recensés sur notre période d'étude. Il s'agit d'une étude épidémiologique, mono centrique, rétrospective.

Le bénéfice attendu de cette étude est d'établir le profil épidémiologique de la TBC dans la région à Batna. Cela permettrait/aiderait le praticien à comprendre les modes de contagiosité de cette maladie ce qui permettrait à terme une meilleure prise en charge préventive afin de réduire le taux de contamination.

### **3. Nombre de sujets nécessaire**

Afin d'avoir la tendance globale des cas de TBC diagnostiqués dans le SCTMR de la Wilaya de Batna, j'ai dans un premier temps recensé le nombre de cas diagnostiqués chaque année et sur une période de neuf ans. J'ai montré que le centre réalise en moyenne 250 diagnostics de tuberculose par an (**Figure 8**).

Sur la base de cette file active nous avons décidé d'inclure de manière exhaustive tous les patients répondant aux critères d'inclusion sur une durée de 4,3 années. Ainsi, au regard des critères de faisabilité de l'étude, nous avons pu cibler un nombre de sujet à inclure de 653 patients afin d'augmenter la puissance de l'étude pour établir le profil épidémique avec une faible marge d'erreur. Le recueil sur 4,3 années permet, par ailleurs, d'observer la tendance de la maladie et des critères associés.



**Figure. 8 :** Nombre de cas de tuberculose diagnostiqués dans la région de Batna (2010-2018)

#### **4. Critères d'inclusions des patients**

Tous les patients avec une tuberculose établie sur les critères mentionnés au-dessous (Cf. partie "Prélèvements, examens et moyens diagnostiques") ont été inclus.

#### **5. Critère de non-inclusion**

Présence d'un diagnostic différentiel.

#### **6. Chronologie et contenu des visites médicales**

Le recrutement des patients commence par une première consultation médicale (interrogatoire médical avec remplissage d'un formulaire d'information par le praticien : nom, prénom, date de naissance, principaux antécédents, traitements au long cours, date de début des manifestations cliniques) et informations sur la possibilité d'avoir ou une TBC. Puis, dans un second temps la réalisation des prélèvements en fonction de la nature et la localisation de l'atteinte organique lors d'une seconde visite organisée dans les suites immédiates de la première consultation.

## **7. La biosécurité au laboratoire des mycobactéries**

Le risque de contamination dans le laboratoire de la tuberculose est élevé, d'où l'intérêt d'une formation rigoureuse sur les règles d'hygiène et sécurité ainsi qu'un équipement de protection individuelle (une bavette médicale, des gants, une charlotte, des blouses et des sur blouses ainsi que des lunettes de protection) pour le personnel travaillant sur l'ensemble des échantillons suspectés d'être contaminés par les mycobactéries.

La manipulation des différents prélèvements doit être obligatoirement effectuée sous une hotte de sécurité bactériologique classe 1 type BK. Une fois la préparation des frottis terminée, les prélèvements sont décontaminés à l'eau de javel avant d'être collectés dans un sac poubelle hermétique puis incinérés. La paillasse est nettoyée aussi à l'eau de javel entre chaque deux prélèvements et à la fin de manipulation.

## **8. Prélèvements, examens et moyens diagnostiques**

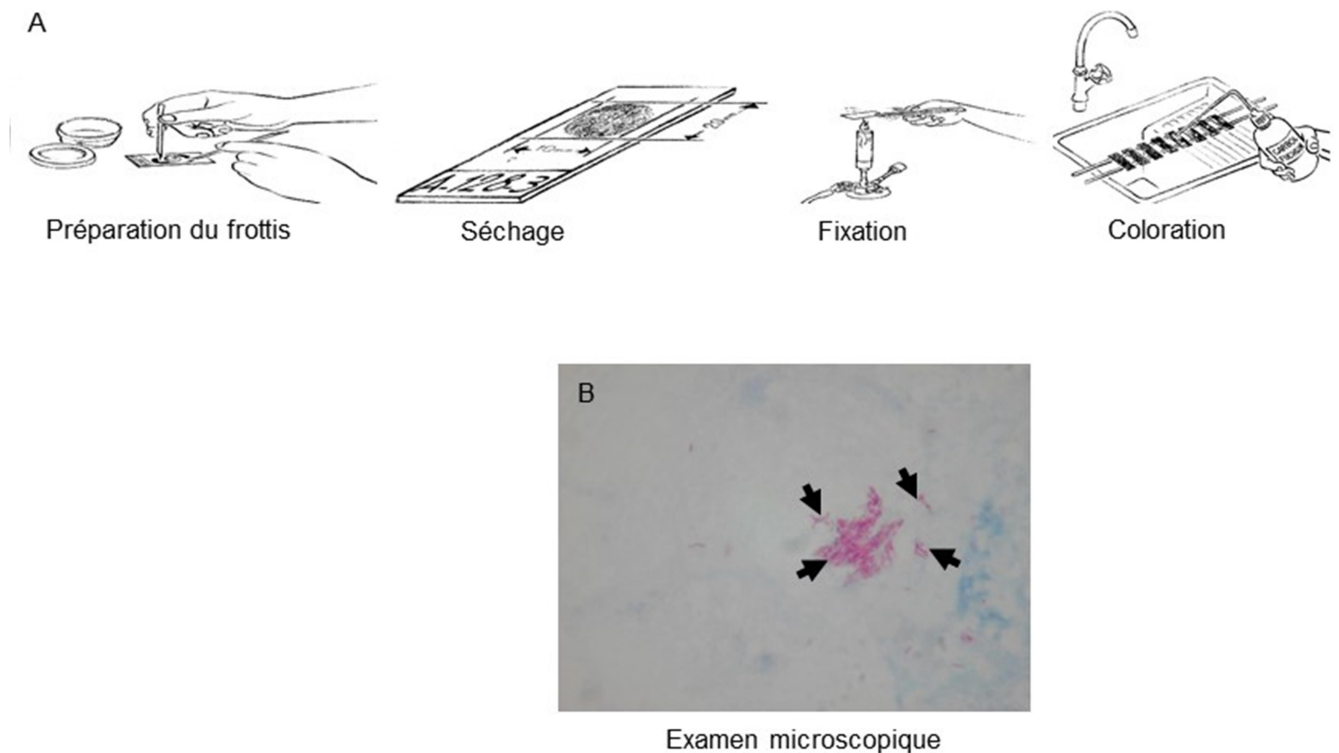
Différents types de prélèvements sont possibles : crachats/expectorations, pus d'écoulement, biopsie de ganglions ou d'organes, urines, LCR, sang....

### **8. 1. Forme pulmonaire**

Le diagnostic de la forme pulmonaire est mis en évidence sur la base d'un examen bactériologique (examen direct et mise en culture), comme indiqué dans la partie théorique du manuscrit (*Cf.* partie examens bactériologique) des prélèvements d'origine pulmonaire (crachats, expectorations) ou du tubage gastrique.

#### **8.1.1. Préparation des frottis et examen microscopique**

L'étalement des différents prélèvements s'effectue sur des lames bien dégraissées, séchées et numérotées sur une de leurs extrémités dans l'ordre des échantillons. A l'aide d'une anse de platine préalablement flambée et refroidie, une parcelle de chaque prélèvement est étalée au centre de chaque lame. La lame est séchée à l'air libre sous la hotte, puis fixée par deux-trois passages sur la flamme du bec benzenn (chaque passage dure 3-5 secondes) (**Figure 9A**). L'anse métallique est flambée entre chaque 2 prélèvements afin de la stériliser et d'éviter les contaminations entre les échantillons.



**Figure. 9 :** Les étapes de préparation des frottis (A) et examen microscopique (B)

A, Adaptée à partir de (Dupeyron et al.,2008). B, Coloration de Zihel Nelson (les flèches indiquent la présence des BAAR ; lame d'un patient diagnostiqué au SCTMR, Batna).

### **8.1.2. Coloration de Ziehl-Neelsen et examen microscopique**

Les lames sont placées sur un support métallique couvertes avec de la fuchsine phéniquée de Ziehl, puis on chauffe, au moyen de la flamme d'un coton trompé dans l'alcool et flambé, jusqu'à dégagement d'une vapeur blanche. On laisse la fuchsine agir 10 minutes toute en chauffant la lame une fois toutes les trois minutes en évitant l'ébullition et le dessèchement total du colorant, si nécessaire il faut rajoute de la fuchsine pour que la lame soit toujours recouverte. On jette le reste du colorant, puis on rince les lames à l'eau du robinet jusqu'à ce que le colorant libre soit éliminé. L'étape de la décoloration est réalisée par l'application pendant trois minutes de l'acide sulfurique dilué à 25%. Après cela, on lave à l'eau et on recouvre à l'alcool à 90% pendant cinq minutes. Une fois rincé, le frottis est alors incolore ou légèrement teinté en rose. La contre coloration est réalisée avec le bleu de méthylène. Pour ce faire, on couvre la lame de bleu de méthylène et on la laisse agir pendant 30 secondes, puis on lave et on laisse sécher à l'aire libre avant l'examen au microscope.

La lecture de la lame se fait au microscope optique à l'objectif d'immersion (x100) (**Figure 9**). La totalité de la lame est examinée champ par champ et le résultat est enregistré

sur la fiche de chaque patient et le registre du laboratoire. A noter, que si un examen direct sur un prélèvement est positif (**Figure 9B**), le patient est mis sous traitement antituberculeux sans attendre le résultat de la culture. Si l'examen direct est négatif ou douteux et présence d'une forte suspicion d'une TBC (imagerie évocatrice : présence des cavernes), contexte clinique (l'existence d'un cas tuberculeux dans l'entourage du patient, symptomatologie évocatrice, une IDR positive), le patient est mis sous traitement également.

## **8. 2. Forme extra-pulmonaire**

Le diagnostic de la forme extra-pulmonaire est fait sur la base de l'examen anatomopathologique sur différents types de prélèvements (ponction ganglionnaire, ponction des séreuses, biopsies tissulaires) et/ou un examen cytologique associé à un examen bactériologique (examen direct sur les différents produits biologiques : sang, écoulement vaginal, urines, LCR, ponction d'un tissu plein comme un ganglion, et la culture à la recherche des mycobactéries vivantes).

### **8. 2. 1. L'examen anatomopathologique**

Les biopsies sont fixées dans du formol, puis déshydratées, inclus dans la paraffine, puis coupées au microtome. Les lames sont ensuite colorées à l'hématoxyline éosine pour examen histologique. La tuberculose est caractérisée par la présence d'un granulome épithéloïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.

### **8. 2. 2. L'examen cytologique**

Un frottis sur lame est établi en utilisant le matériel prélevé après ponction d'un tissu plein ou réalisé à partir du culot de centrifugation du liquide de ponction, séché à l'air puis coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG) puis la composition cellulaire de ce frottis est déterminée au microscope. Une formule avec des lymphocytes > 90% oriente vers une tuberculose.

## **9. Statistiques**

Pour cette étude descriptive les estimateurs statistiques classiques (pourcentage, moyenne, écart-type, médiane...) en fonction du type de variables étudiées ont été utilisés. Le calcul de ces estimateurs est fait en utilisant le logiciel Excel version 2013.

Une analyse comparative univariée a été réalisée pour déterminer le caractère de risque de certaines variables suspectées comme pouvant être associées à la forme extra-pulmonaire

(versus pulmonaire). Le test du Khi2 a été utilisé pour évaluer la présence d'une association entre le facteur de risque suspecté tel que le sexe (variables explicatives) et la forme extra-pulmonaire (variable à expliquer) et l'Odds Ratio a été calculé pour estimer la force de cette association. Cette analyse statistique est réalisée en utilisant le logiciel IBM® SPSS® Statistics version 20.0.

## **IV. Résultats et discussion**

## 1. Etude rétrospective

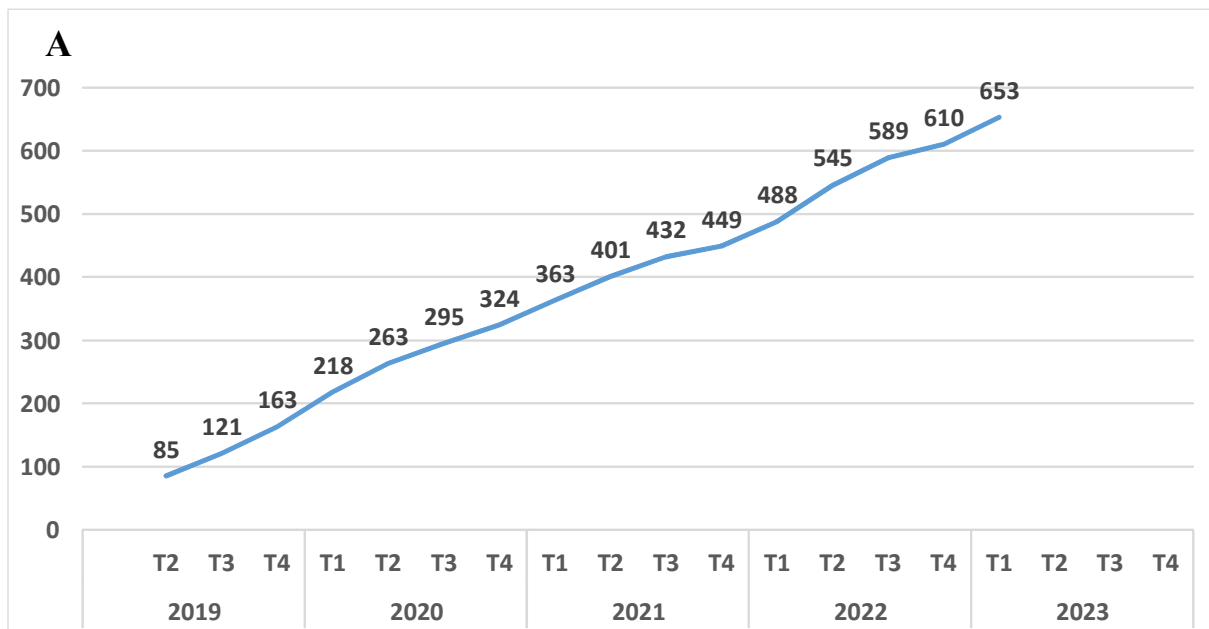
Au total sur notre période d'étude, 653 cas de tuberculose ont été recensés (**Figure 10A**), avec une moyenne de 152 cas/an sur les quatre années d'étude (**Figure 10B**).

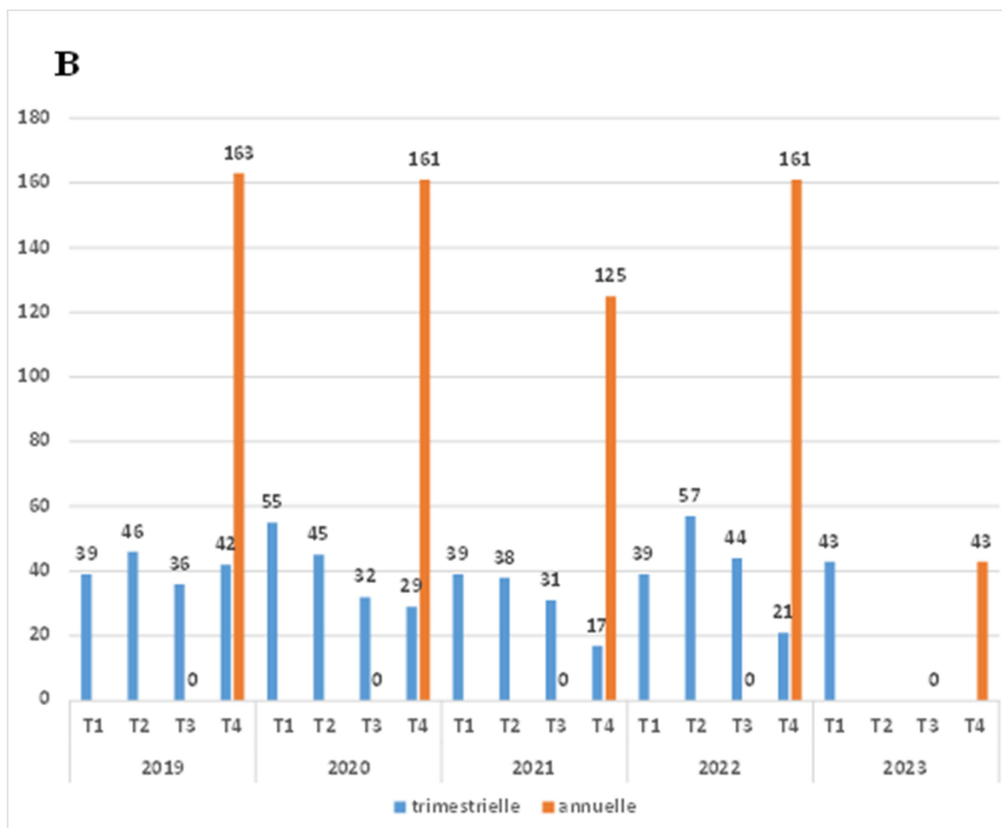
Sur les 653 patients diagnostiqués et suivis dans le centre d'étude, 6 patients (0.92%) ont été des rechutes et pas des cas de TBC primaire.

Le tableau clinique des patients été polymorphe et le motif de consultation le plus fréquent été les signes d'imprégnation tuberculeuse (fièvre, sueur nocturne, perte de poids et amaigrissement) et la présence des adénopathies.

A noter, que les comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez les patients tuberculeux de notre étude sont les suivantes : environ 10% des patients avaient des antécédents de diabète et/ou d'hypertension artérielle, 4% avaient une hypothyroïdie et 3.2% souffraient d'une pathologie maligne ou une maladie auto-immune.

En outre, les patients diagnostiqués positifs vivaient dans des conditions sociales défavorables et/ou qui vivaient en collectivité (étudiants, enseignants, prisonniers et personnel de santé).



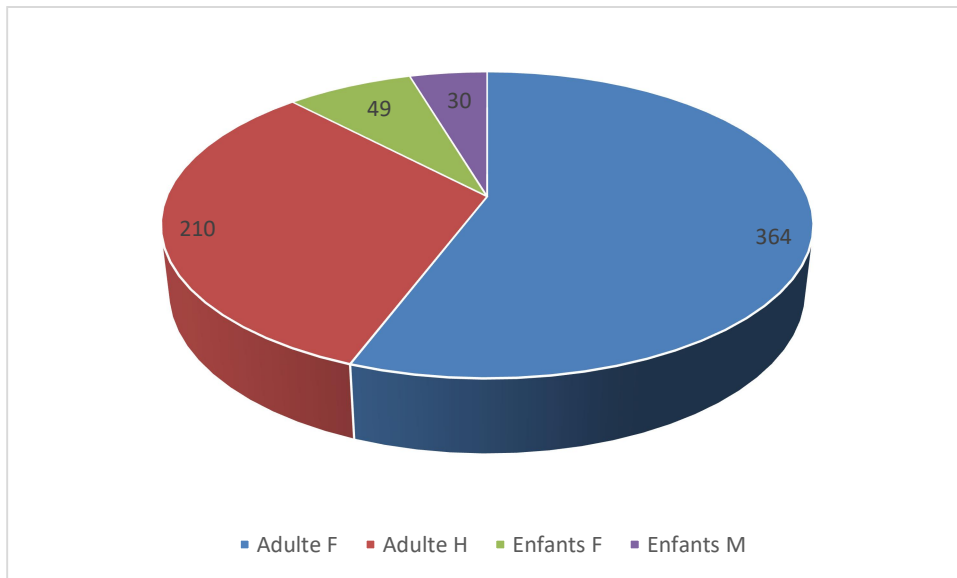


**Figure. 10.** *Epidémiologie cumulative et non cumulative de la tuberculose (Jan 2019-Mars 2023), Trimestrielle/annuelle*

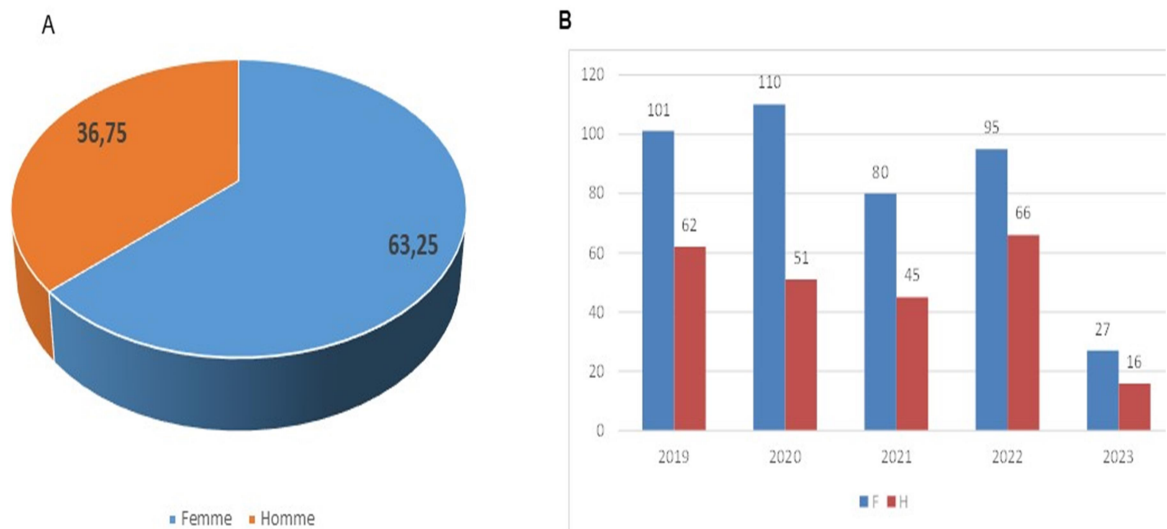
## **2. Répartition des cas selon l'âge et le sexe**

Sur les 653 cas positifs diagnostiqués, on trouve 574 cas qui sont des adultes (87.9%) et 79 cas qui sont des enfants  $\leq 18$  ans (12%) (**Figure 11**). Le pourcentage faible de diagnostic chez les enfants par rapport aux adultes pourrait être expliqué par une meilleure prise en charge chez les enfants notamment par les moyens de prévention notamment la vaccination par le BCG. Cette vaccination permet de diminuer de plus de 75% les formes graves de la tuberculose chez les enfants, en particulier les méningites tuberculeuses et la tuberculose miliaire (Ministère de la Santé et de la Prévention (France), 2022).

Pour les 653 cas diagnostiqués, 413 cas ont été de sexe féminin (63.2%), contre 240 cas de sexe masculin (36.7%) (**Figure 12A**). Cette nette prédominance féminine est stable sur les quatre années d'étude (**Figure 12B**). Nos résultats montrent, tout au long de la période d'étude, que les adultes sont plus touchés par la tuberculose que les enfants et qu'il y a une prédominance féminine à faire la tuberculose.



**Figure. 11:** Répartition des cas positifs selon l'âge et le sexe des patients



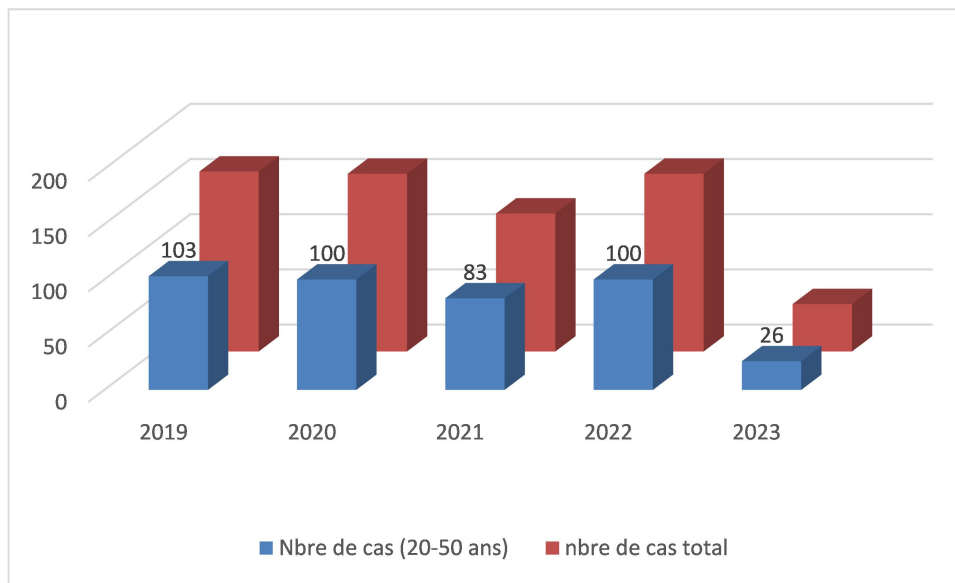
**Figure. 12 :** Répartition des cas positifs selon le sexe des patients

### **3. Répartition des cas positifs selon le groupe d'âge**

Nos résultats, montrent que la tranche d'âge 20-50 ans été la plus touchée avec 412 cas (63%) (**Figure 13**) avec une moyenne de 96.5 cas/an. L'âge moyen de l'ensemble des patients étudiés été  $33.8 \pm 8.7$ ans. Cette tranche d'âge représente la tranche d'âge la plus active dans la société.

Nos résultats rappellent ce qui est décrit dans les pays en voie de développement (OMS, 2016) et le profil de la TBC en Algérie. En effet, la tranche d'âge 25-39 ans est la tranche la plus touchée (Antoun *et al.*, 2003) et environ 80% des cas de TBC dans les pays en voie de développement ont moins de 50 ans et la mortalité concerne principalement la tranche d'âge 15-49 ans (Labie, 2007; Chaves *et al.*, 2015; Nyamogoba & Mbutia, 2018; Demouemba, 2019).

Cette constatation pourrait être expliquée par la forte activité chez ces patients jeunes et leur exposition importante au milieu extérieur augmentant ainsi leur contact avec les cas tuberculeux.



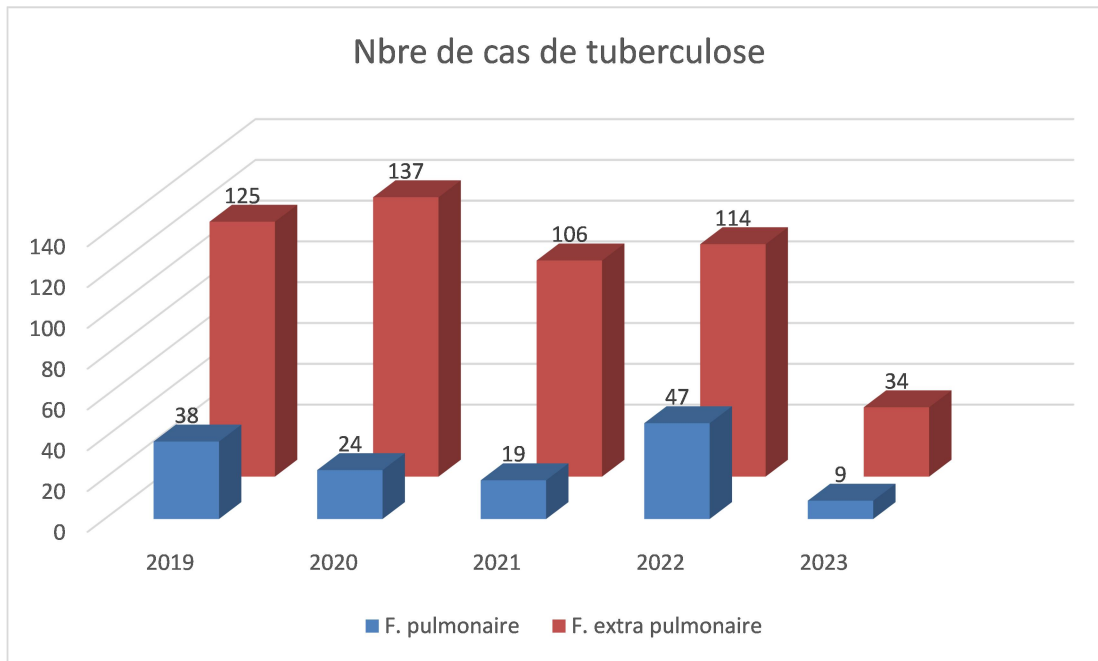
**Figure. 13 :** Nombre de cas positifs pour la tranche d'âge 20-50 ans en comparaison au nombre de cas totaux

#### **4. Répartition des cas positifs selon la forme clinique**

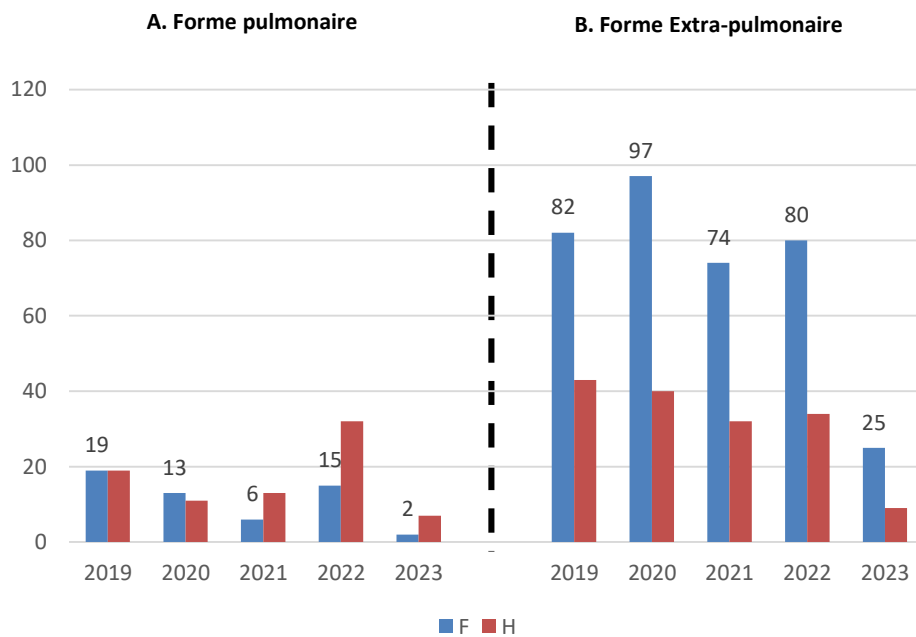
##### **4. 1. Forme pulmonaire**

Nos résultats montrent que 137 patients (21%) ont été diagnostiqués positifs pour la forme pulmonaire (**Figure 14**) et dans 92 % (126 cas) le diagnostic été retenu sur la base d'un examen bactériologique positif.

Pour les cas atteints de TBC pulmonaire de 2019 à 2020, il n'y avait pas d'effet de sexe et pour 2021 et 2022 on avait plus d'hommes que de femmes (**Figure 15A**).



**Figure. 14 :** Distribution de cas en fonction de la forme clinique

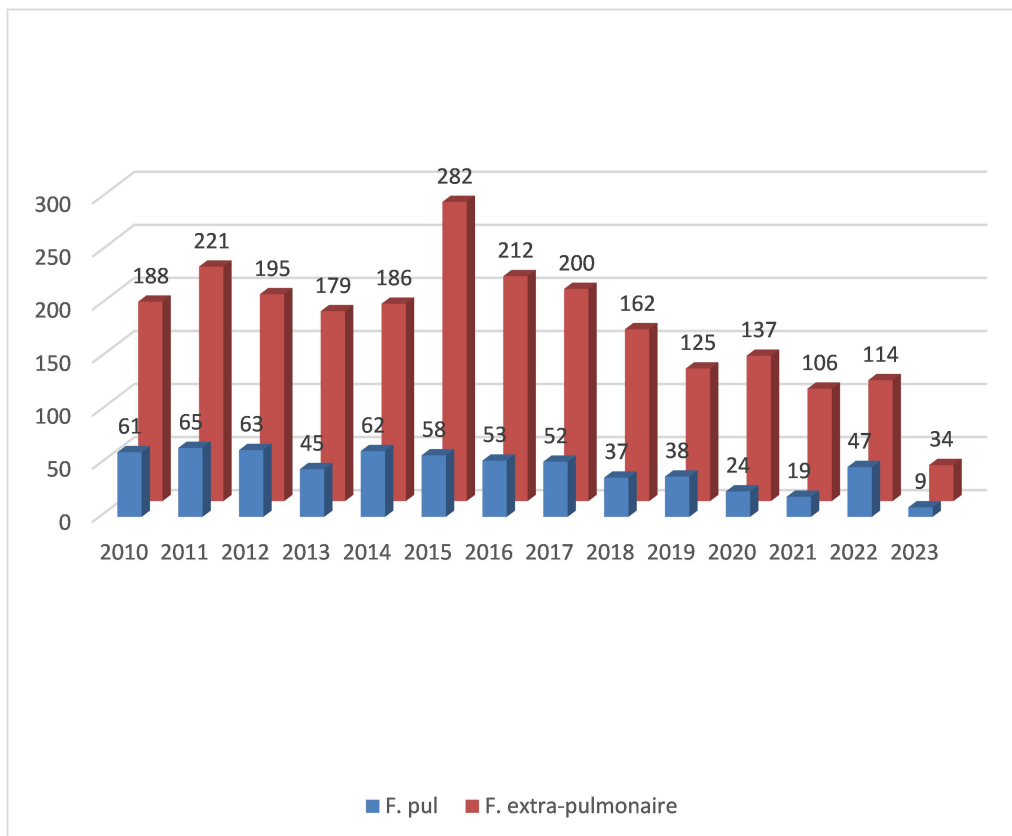


**Figure. 15 :** Distribution des cas en fonction du sexe au sein de chaque forme clinique

Nos données montrent que la fréquence de la tuberculose pulmonaire été globalement stable de 2010 à 1017 puis commence à diminuer à partir de 2018 avec une nette diminution en 2020 et 2021 et elle a repris à partir de 2022 (**Figure 16**). La nette diminution observée en 2020-2021 pourrait s'explique par le fait que cette période coïncide avec le pic de la pandémie

du Covid-19 et par conséquent les gens consultaient moins les médecins par crainte de se contaminer.

La prévalence de la tuberculose pulmonaire au cours de ces dernières années semble avoir une baisse remarquable, notamment entre 2018-2020 (Nacer & Lakhel, 2018 ; Taleb & Chial, 2020) que les autres de ces études expliquent également par l'impact du confinement dû à la pandémie du Covid-19.



**Figure. 16 :** Distribution de cas en fonction de la forme clinique

La reprise des cas de la TBC pulmonaire en 2022 dans notre étude par comparaison aux années Covid-19 doit d'un côté inciter à faire des études supplémentaires dans d'autres régions pour confirmer ou infirmer cette tendance et d'un autre côté, elle doit inciter le personnel de santé à doubler la vigilance pour renforcer les mesures de prévention.

Dans la littérature, il a été rapporté que dans la forme pulmonaire, la caverne est le lieu où la charge bactérienne est la plus importante (90-95% de l'inoculum) avec un risque de contagiosité plus élevé en comparaison avec une forme pulmonaire sans cavernes (Collège des Enseignants de Pneumologie, 2017). Dans notre série, il y avait 74 cas (54%) de TBC

pulmonaire avec imagerie cavitaire contre 63 cas (46%) sans imagerie cavitaire. Il serait intéressant dans le futur de vérifier la contagiosité de ces cas avec imagerie cavitaire aux autres qu'ils ne sont pas.

#### **4. 2. Forme extra-pulmonaire**

Nos résultats montrent que 516 patients (79%) ont été diagnostiqués positifs pour la forme extra-pulmonaire (Figure 14). Cette forme est stable de 2010 à 2014, augmente en 2015 puis revient à ses taux d'avant de 2016 à 2018 puis diminue par suite notamment en 2021-2022 probablement à nouveau à cause du Covid-19 (Figure 16). Toujours est-il, la forme extra-pulmonaire est diagnostiquée à des taux élevés sur la période d'étude avec une fréquence moyenne de  $120 \pm 13$  cas/an.

La tendance globale observée en Algérie au cours de ces dernières années se caractérise également par une baisse de l'incidence annuelle et la TBC pulmonaire à microscopie positive et la persistance d'un taux élevé de l'incidence de la TBC extra-pulmonaire, plus souvent présumés que prouvés (Institut national de santé publique Algérien, 2019). Nos résultats s'inscrivent dans ce cadre et rappellent ces résultats (Institut national de santé publique Algérien, 2019 ; Ait Mouhoub, 2020).

Dans les pays en voie de développement, la forme extra-pulmonaire reste également fortement endémique et elle connaît une augmentation inexplicée de sa fréquence relative atteignant 20 à 40% selon les séries (Mjid *et al.*, 2015).

Comme pour la tendance globale de cette étude, au sein de la forme extra-pulmonaire, on observe également une prédominance féminine avec 358 cas (69.3%) (**Figure 15B**). en effet, le sexe féminin est associé de façon significative à la forme extra-pulmonaire avec un odds ratio de 3,29 (95% IC 2,29-4,99 ;  $P < 0.001$ ), témoignant d'un risque augmenté pour les femmes.

Nos résultats sont compatibles à ceux de Lazazna *et al.* (Lazazna *et al.*, 2017) et Nacef *et al.* (Nacef *et al.*, 2015) qui rapportent une prédominance féminine dans 60% et 66.8% des cas de TBC extra-pulmonaire, respectivement.

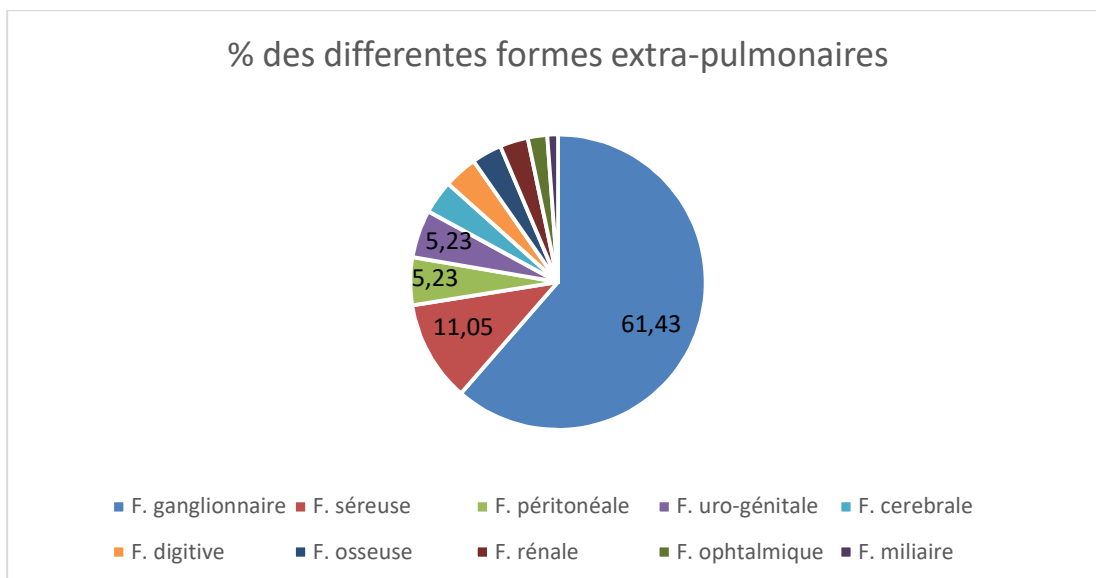
Cette association significative, suggère que la femme est plus fragile pour développer la tuberculose, particulièrement la forme extra-pulmonaire, par rapport aux hommes. Il serait intéressant dans le futur de faire des études sur la composition du microbiote intestinal et des ces femmes malades. Dans une étude sur modèle murin, une dysbiose du microbiote intestinal

est associée à une augmentation significative de la charge de *M. tuberculosis* dans les poumons et une dissémination dans la rate et le foie (Debi *et al.*, 2014).

Dans la littérature, 35-65 % des cas de la tuberculose extra-pulmonaire sont représenté par la forme ganglionnaire. Notre étude montre que la forme ganglionnaire et la forme séreuse arrivent en tête de liste avec (317 cas ; 61.4%), (57 cas ; 11%), respectivement. Puis arrive la forme péritonéale et uro-génitale en 3<sup>ème</sup> position (avec chacune 27 cas ; 5.2%) (**Figure 17**).

Nos résultats étaient proches de ceux réalisés par d'autres auteurs à Bouira ou encore à Alger. Ait Mouhoub a montré que la forme ganglionnaire représentait 65 % et la pleurale 26% (Ait Mouhoub, 2020).

Dans la série de Lazazna (Lazazna *et al.*, 2017), les localisations les plus fréquentes étaient : la ganglionnaires à 43,1 % la pleurale à 22,2 %, puis la péritonéale à 4.2 %. La différence observée entre mes résultats et les résultats de Lazazna pourrait s'expliquer par le fait que sa cohorte a été composée seulement de 211 patients alors que la mienne a inclue 653 patients. L'autre explication pourrait être le fait que nos deux études ne sont pas réalisées à la même période, la sienne a été de 2011-2015 et la mienne 2019-2023.



**Figure. 17 :** Distribution de la forme extra-pulmonaire en fonction de la forme clinique

Le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire été retenu sur la base d'un examen anatomopathologique et/ou cytologique dans 348 cas (67.4%) en mettant en évidence un granulome épithéloïde et gigantocellulaire avec nécrose caséuse ou une formule cytologique en faveur d'une tuberculose associé à un examen bactériologique.

L'anatomopathologie joue un rôle important dans le diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire, cependant, la nécrose caséuse peut manquer dans d'authentiques tuberculoses. La négativité de cet examen ou des examens bactériologiques n'exclut pas le diagnostic et doit au contraire inciter à multiplier les prélèvements et les examens, d'où l'intérêt de la biologie moléculaire.

Dans les pays développés, la biologie moléculaire fait partie intégrante des moyens de diagnostic et facilite le diagnostic (Machado *et al.*, 2019) notamment de certaines formes de la TBC, en particulier dans le cas où tests bactériologiques sont négatifs, dû à une faible quantité des bacilles dans le prélèvement, émission irrégulière ou qualité du prélèvement non optimale et/ou lorsque les examens histologiques ne sont pas ou peu contributifs.

Les techniques d'amplification géniques du génome bactérien par polymérase chain reaction (PCR) ont l'avantage de donner le résultat rapidement, avec un délai de 2-4 heures, avec, en général, une meilleure sensibilité que l'examen direct. Dans notre étude, l'utilisation de la biologie moléculaire était très limitée, vue sa non-disponibilité et son coût onéreux. Seulement quelques cas de tuberculose pulmonaire ont été envoyés à Alger pour faire la PCR, notamment dans les cas qui étaient des rechutes.

## **5. Devenir des patients**

L'ensemble des patients recensés été traités par la quadrithérapie antituberculeuse associant : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois puis relayée par une bithérapie associant l'isoniazide et la rifampicine pour une durée moyenne totale de 6 mois. Cependant, dans les cas de TBC extra-pulmonaire, particulièrement dans les formes ganglionnaires, et en absence de la disparition des adénopathies, la bithérapie a été prolongée pour une durée moyenne de 9 mois et le recours au curage ganglionnaire en fin du traitement n'était utilisé que pour de rares cas. Ce qui souligne l'intérêt du curage ganglionnaire à plus large échelle et dès le début du traitement pour réduire l'inoculum bactérien de départ et ainsi avoir une meilleure réponse au traitement et dans un délai optimal (6 mois).

631 patients ont été revu à la fin de leur traitement et la guérison été observée chez tous ces patients (96.6%), y compris ceux traités par le traitement antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne (0.61%) des cas, avec disparition des manifestations cliniques et négativité des examens bactériologiques. Sur les 22 patients restants, 4 ont été perdus de vue (0.61%) et 10 patients été transférés à d'autres centres pour leur suivi (1.5%). La mortalité été très basse, avec

seulement 8 décès (1.25%). Nos données sont en accord avec les résultats obtenus par Ait Mouhoub ou Nacef à Bouira et à Blida qui montraient un taux de guérison à 92,5%, et 95%, respectivement (Ait Mouhoub, 2020; Nacef *et al.*,2015).

## **6. Perspectives**

Face à la stabilité des taux de la fréquence de la tuberculose et sa persistance, en particulier de la forme extra-pulmonaire dans la région d'étude et en Algérie d'ordre général il nous paraît primordial de comprendre/disséquer les modes de transmission de cette forme de la TBC. Cela pourrait s'expliquer par le fait que cette forme est une zoonose et les voies de contamination sont mal/non complètement déterminées ou sous estimées, ce qui expliquerait l'augmentation ou la non-maitrise de la contagion malgré les mesures de prévention. Outre, la voie respiratoire, d'autres voies pourraient être impliquées, notamment la voie digestive par consommation des produits laitiers crus ou encore d'autres aliments, ce qui augmenterait la contagiosité.

La compréhension des modes de contagion de cette forme pourrait ouvrir la voie à une meilleure stratégie de prévention notamment l'éducation de la population pour faire plus attention à ce qu'ils mangent.

Il semblerait aussi judicieux d'avoir ce genre d'étude dans d'autres régions en Algérie pour comparer les différents profils épidémiologiques obtenus, notamment prendre des régions urbaines et des régions rurales pour voir si une quelconque association pourrait sortir.

## **V. Conclusion**

## **V. Conclusion**

La tuberculose reste un problème majeur de santé publique au niveau mondial. En 2020, elle était la deuxième cause de décès, après le COVID-19. Elle est également fortement endémique en Algérie à l'instar des pays en voie de développement, notamment la forme extra-pulmonaire.

Notre étude a été réalisée au niveau du Service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (SCTMR) de Batna sur une période de 4.3 années de Janvier 2019 à Mars 2023. Durant cette période, nous avons effectué une étude rétrospective portant sur 653 cas qui ont été diagnostiqués avec la tuberculose.

Les résultats de notre étude montrent que la tuberculose dans la région de Batna reste fréquente avec la même tendance que le reste du pays. C'est ainsi que la forme extra-pulmonaire arrive en tête avec 79% des cas diagnostiqués. Cette forme touche de façon préférentielle la tranche d'âge 20-50 ans (63%) et l'âge moyen des patients est  $33.8 \pm 8.7$  ans. Cette tranche d'âge représente la tranche d'âge la plus active dans la société et ça corrèle avec ce qui est rapporté dans la littérature. Le sexe féminin est associé de façon significative à la forme extra-pulmonaire avec un odds ratio de 3,29 (95% IC 2.29-4.99 ;  $P < 0.001$ ), témoignant d'un risque augmenté pour les femmes.

En absence d'un résultat de certitude sur la base d'examen bactériologique ou histologique, la tuberculose ne doit pas être exclue notamment si contexte épidémio-clinique ou examen paraclinique évocateur. Du fait, cette réalité nous incite à développer les techniques de biologie moléculaire et de les installer dans l'ensemble du territoire notionnel dans les centres de dépistage ce qui permettrait d'avoir des résultats plus rapides et compléter nos outils diagnostic à fin de lutter efficacement pour bien contrôler et/ou éradiquer la tuberculose.

La tuberculose reste une pathologie fréquente à Batna, donc sa prévention repose sur la rapidité du dépistage et la mise des patients sous traitement. Cependant, la compréhension des modes de contagion, en particulier de la forme extra-pulmonaire, ainsi que la prédominance féminine ouvrirait la voie également à une meilleure stratégie de prévention en réduisant les sources de contamination.

## **Bibliographie**

## **Bibliographie**

Abu-Zidan, F. M., & Sheek-Hussein, M. (2019). Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World Journal of Emergency Surgery : WJES*, 14(33), 1-7.

<https://doi.org/10.1186/S13017-019-0252-3>

Agbota G., Bonnet, M., Lienhardt, C. (2022). Perspectives d'élimination de la tuberculose : la stratégie OMS à l'épreuve de la pandémie de COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1(2), 62-68.

Ait Mouhoub, W. (2020). Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya de l'est d'Algérie. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(1), 268.

<https://doi.org/10.1016/J.RMRA.2019.11.609>

Angus, B. J., Yates, M., Conlon, C., & Byren, I. (2001). Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(11), 132–134.

<https://doi.org/10.1086/324360>

Annobil, S. H., Al-Hilfi, A., & Kazi, T. (1990). Primary tuberculosis of the penis in an infant. *Tubercle*, 71(3), 229–230.

[https://doi.org/10.1016/0041-3879\(90\)90083-K](https://doi.org/10.1016/0041-3879(90)90083-K)

Antoun, F., Nadia Valin, N., Chouaid, C., Renard, M., Dautzenberg, B., Lalande, V., Ayache, B., Morin, P., Sougakoff, V., Thiolet, J. M., Truffot-Pernot, C., Jarlier, V., Decludt, B. (2003). Epidémie de tuberculose dans un foyer de migrants à Paris en 2002. *BEH*. 10(11), 58-60.

Appelt, S., Armougom, F., Bailly, M. Le, Robert, C., & Drancourt, M. (2014). Polyphasic analysis of a middle ages coprolite microbiota, Belgium. *PloS One*, 9(2).

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0088376>

Asmar, S., Chatellier, S., Mirande, C., Van Belkum, A., Canard, I., Raoult, D., & Drancourt, M. (2015). A Novel Solid Medium for Culturing Mycobacterium tuberculosis Isolates from Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(8), 2566–2569.

<https://doi.org/10.1128/JCM.01149-15>

Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L., & 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(1), E9–E12.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141729/>

Barnes, P. F., Barrows, S. A. tuberculosis in the 1990s. (1993). *Ann Intern Med*. 119(5), 400-410.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8338294>

Bloom, B. R., & Small, P. M. (1998). The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *The New England Journal of Medicine*, 338(10), 677–678.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199803053381008>

Blumberg, H. M., Leonard, M. K., & Jasmer, R. M. (2005). Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*, 293(22), 2776–2784.

<https://doi.org/10.1001/JAMA.293.22.2776>

Bothamley, G. H. (2005). Smoking and tuberculosis: A chance or causal association? *Thorax*, 60(7), 527–528.

<https://doi.org/10.1136/thx.2004.036012>

Bouزيد, F., Brégeon, F., Lepidi, H., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., & Drancourt, M. (2017). Ready experimental translocation of *Mycobacterium canettii* yields pulmonary tuberculosis. *Infection and Immunity*, 85(12). <https://doi.org/10.1128/IAI.00507-17>

Brändli, O., Prodhom, G., Rochat, T., & Zellweger, J. (2003). Clinique et diagnostic de la tuberculose. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*.

<https://doi.org/10.4414/FMS.2003.04879>

Brites, D., Loiseau, C., Menardo, F., Borrell, S., Boniotti, M. B., Warren, R., Dippenaar, A., Parsons, S. D. C., Beisel, C., Behr, M. A., Fyfe, J. A., Coscolla, M., & Gagneux, S. (2018). A New Phylogenetic Framework for the Animal-Adapted *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Frontiers in Microbiology*, 9 (Nov). <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.02820>

Bynum, B., & Bynum, H. (2016). Robert Koch's culture tubes. *The Lancet*, 388(10047), 859.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31420-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31420-9)

Byrd, T., & Zinser, P. (2001). Tuberculosis Meningitis. *Current Treatment Options in Neurology*, 3(5), 427–432.

<https://doi.org/10.1007/S11940-001-0030-9>

Calmette, A., Guerin, C. (1905). Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. *Ann Inst Pasteur*, 19, 601–618.

Calmette, A., Weill-Halle, B., Saenz, A., Costil, L. (1933). Demonstration expérimentale du passage des bacille-vaccins BCG à travers la muqueuse de l'intestin chez l'enfant et chez le singe. *Bull Acad Med*, 110, 203-206.

Cambau, E., & Drancourt, M. (2014). Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(3), 196–201.

<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12555>

Cardona, P. J., & Ruiz-Manzano, J. (2004). On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. *The European Respiratory Journal*, 24(6), 1044–1051.

<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00072604>

Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. (2000). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(4), S221– S247. [https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement\\_3.ats600](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2001). Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 50(34), 733-735.

Centers for disease control and prevention (CDC). (2004). Tuberculosis transmission in multiple correctional facilities--Kansas, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 53(32), 734-738.

Chaves, A. S., Rodrigues, M. F., Mattos, A. M. M., & Teixeira, H. C. (2015). Challenging Mycobacterium tuberculosis dormancy mechanisms and their immunodiagnostic potential.

*The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 19(6), 636–642.

<https://doi.org/10.1016/J.BJID.2015.08.004>

Cheng, V. C. C., Yew, W. W., & Yuen, K. Y. (2005). Molecular diagnostics in tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 24(11), 711–720.

<https://doi.org/10.1007/S10096-005-0039-1>

Cho, J. K., Choi, Y. M., Lee, S. S., Park, H. K., Cha, R. R., Kim, W. S., Kim, J. J., Lee, J. M., Kim, H. J., Ha, C. Y., Kim, H. J., Kim, T. H., Jung, W. T., & Lee, O. J. (2018). Clinical features and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of experience. *BMC Infectious Diseases*, 18(1).

<https://doi.org/10.1186/S12879-018-3635-2>

Chowdhury, M. M. U., Varma, S., Howell, S., Holt, P. J. A., & Statham, B. N. (2000). Facial cutaneous tuberculosis: An unusual presentation. *Clinical and Experimental Dermatology*, 25(1), 48–50.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00572.x>

Cohen, A., Mathiasen, V. D., Schön, T., & Wejse, C. (2019). The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*, 54(3).

<https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>

Cohen, R., Muzaffar, S., Capellan, J., Azar, H., & Chinikamwala, M. (1996). The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest*, 109(2), 420–423. <https://doi.org/10.1378/CHEST.109.2.420>

Collège des Enseignants de Pneumologie. (2017). Item 155 - Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. <https://www.unitheque.com/Blog/item-155-tuberculose-adulte-enfant/5438>.

Coloration de Ziehl-Neelsen | Principe | Etapes | Interprétation. (2023). <https://microbiologie-clinique.com/coloration-ziehl-neelsen.html>.

Conde, M. B., Loivos, A. C., Rezende, V. M., Soares, S. L. M., Mello, F. C. Q., Reingold, A. L., Daley, C. L., & Kritski, A. L. (2003). Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(5), 723–725. <https://doi.org/10.1164/RCCM.2111019>

Coscolla, M., Lewin, A., Metzger, S., Maetz-Renning, K., Calvignac-Spencer, S., Nitsche, A., Dabrowski, P. W., Radonic, A., Niemann, S., Parkhill, J., Couacy-Hymann, E., Feldman, J., Comas, I., Boesch, C., Gagneux, S., & Leendertz, F. H. (2013). Novel Mycobacterium tuberculosis complex isolate from a wild chimpanzee. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 969–976. <https://doi.org/10.3201/EID1906.121012>

Curtis, A. B., Ridzon, R., Vogel, R., McDonough, S., Hargreaves, J., Ferry, J., Valway, S., & Onorato, I. M. (1999). Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. *The New England Journal of Medicine*, 341(20), 1491–1495. <https://doi.org/10.1056/NEJM19991113412002>

De Jong, J. W., & Van Altena, R. (2000). Non-respiratory tuberculosis with Mycobacterium tuberculosis after penetrating lesions of the skin: Five case histories. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4(12), 1184–1187.

De Macedo Couto, R., Ranzani, O. T., & Alves Waldman, E. (2019). Zoonotic Tuberculosis in Humans: Control, Surveillance, and the One Health Approach. *Epidemiologic Reviews*, 41(1), 130–144. <https://doi.org/10.1093/EPIREV/MXZ002>

Debi, U., Ravisankar, V., Prasad, K. K., Sinha, S. K., & Sharma, A. K. (2014). Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), 14831–14840. <https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I40.14831>

Demouemba, W, E. (2019). Journée mondiale de lutte contre la tuberculose : message du ministre de la santé. <https://www.sig.bf/2019/03/>

Diacon, A. H., Van de Wal, B. W., Wyser, C., Smedema, J. P., Bezuidenhout, J., Bolliger, C. T., & Walzl, G. (2003). Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study.

*The European Respiratory Journal*, 22(4), 589–591.

<https://doi.org/10.1183/09031936.03.00017103A>

Dupeyron, C. (2008). Diagnostic biologique de la tuberculose.

<https://devsante.org/articles/diagnostic-biologique-de-la-tuberculose/>.

Dusthacker, A., Balasubramanian, M., Shanmugam, G., Priya, S., Nirmal, C. R., Ebenezer, R. S., Balasubramanian, A., Mondal, R. K., Thiruvankadam, K., Hemanth Kumar, A. K., Ramachandran, G., & Subbian, S. (2019). Differential Culturability of Mycobacterium tuberculosis in Culture-Negative Sputum of Patients With Pulmonary Tuberculosis and in a Simulated Model of Dormancy. *Frontiers in Microbiology*, 10(OCT).

<https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.02381>

El Khéchine, A., Henry, M., Raoult, D., & Drancourt, M. (2009). Detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in the stools of patients with pulmonary tuberculosis. *Microbiology (Reading, England)*, 155(Pt 7), 2384–2389.

<https://doi.org/10.1099/MIC.0.026484-0>

Feja, K., & Saiman, L. (2005). Tuberculosis in children. *Clinics in Chest Medicine*, 26(2), 295–312.

<https://doi.org/10.1016/J.CCM.2005.02.010>

Fox, G. J., Orlova, M., & Schurr, E. (2016). Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the “Lübeck Disaster” (1929-1933). *PLoS Pathogens*, 12(1).

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1005271>

Garton, N. J., Waddell, S. J., Sherratt, A. L., Lee, S. M., Smith, R. J., Senner, C., Hinds, J., Rajakumar, K., Adegbola, R. A., Besra, G. S., Butcher, P. D., & Barer, M. R. (2008). Cytological and transcript analyses reveal fat and lazy persister-like bacilli in tuberculous sputum. *PLoS Medicine*, 5(4), 0634–0645.

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0050075>

Ghodbane, R., & Drancourt, M. (2013). Non-human sources of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*, 93(6), 589–595.

<https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.09.005>

Ghodbane, R., Medie, F. M., Lepidi, H., Nappez, C., & Drancourt, M. (2014). Long-term survival of tuberculosis complex mycobacteria in soil. *Microbiology (Reading, England)*, *160*(Pt 3), 496–501.

<https://doi.org/10.1099/MIC.0.073379-0>

Girling, D. J., & Chan, S. L. (1992). A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *The American Review of Respiratory Disease*, *145*(1), 36–41.

<https://doi.org/10.1164/AJRCCM/145.1.36>

Grant, A. D., Charalambous, S., Fielding, K. L., Day, J. H., Corbett, E. L., Chaisson, R. E., De Cock, K. M., Hayes, R. J., & Churchyard, G. J. (2005). Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*, *293*(22), 2719–2725.

<https://doi.org/10.1001/JAMA.293.22.2719>

Gupta, R. S., Lo, B., & Son, J. (2018). Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus *Mycobacterium* into an emended genus *Mycobacterium* and four novel genera. *Frontiers in Microbiology*, *9*(FEB).

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067>

Hammoudi, N., Fellag, M., Militello, M., Bouam, A., & Drancourt, M. (2020). Translocating *Mycobacterium ulcerans*: An experimental model. *PloS One*, *15*(12).

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0230544>

Hasaneen, N. A., Zaki, M. E., Shalaby, H. M., & El-Morsi, A. S. (2003). Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*, *124*(6), 2105–2111.

<https://doi.org/10.1378/CHEST.124.6.2105>

Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. (2002). A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, *6*(12), 1038–1045.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12546110>

Horney, D. A., Gaither, J. M., Lauer, R., Norins, A. L., & Mathur, P. N. (1985). Cutaneous

Inoculation Tuberculosis Secondary to 'Jailhouse Tattooing.' *Archives of Dermatology*, 121(5), 648–650.

<https://doi.org/10.1001/archderm.1985.01660050100024>

Huang, D., & Yin, H. (2013). Primary inoculation tuberculosis after an accidental scalpel injury. *Infection*, 41(4), 841–844.

<https://doi.org/10.1007/S15010-013-0442-Y>

Hussain, S. F., Irfan, M., Abbasi, M., Anwer, S. S., Davidson, S., Haqee, R., Khan, J. A., Islam, M. (2004). Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8(4) ,493–499.

Ijak, K., Yang, Z., Templeton, G., Stead, W.W., Bates, J.H., Cave, M.D. (2004). Persistence of a strain of Mycobacterium tuberculosis in a prison system. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 8(8) ,994-1000.

Institut national de santé publique Algérien. (2019). Journee-mondiale-tuberculose-inspInformations-INSP.

<https://www.insp.dz/.../journee-mondiale-tuberculose-insp.html>

Khan, N., Vidyarthi, A., Nadeem, S., Negi, S., Nair, G., & Agrewala, J. N. (2016). Alteration in the Gut Microbiota Provokes Susceptibility to Tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 7(Nov).

<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00529>

Kirschner, P., Rosenau, J., Springer, B., Teschner, K., Feldmann, K., & Bottger, E. C. (1996). Diagnosis of mycobacterial infections by nucleic acid amplification: 18-month prospective study. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(2), 304–312.

<https://doi.org/10.1128/JCM.34.2.304-312.1996>

Kirschner, P., Springer, B., Vogel, U., Meier, A., Wrede, A., Kiekenbeck, M., Bange, F. C., & Bottger, E. C. (1993). Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination: report of a 2-year experience in a clinical laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(11), 2882–2889.

<https://doi.org/10.1128/JCM.31.11.2882-2889.1993>

Kramer, F., Sasse, S. A., Simms, J. C., & Leedom, J. M. (1993). Primary cutaneous tuberculosis after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 119(7 I), 594–595.

[https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7\\_part\\_1-199310010-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7_part_1-199310010-00007)

Labie, D. (2007). Résistances de Mycobacterium tuberculosis. *M/S. Médecine Sciences [ISSN Papier : 0767-0974 ; ISSN Numérique : 1958-5381]*, 2007, Vol. 23, N° 2; p. 205-209, 23(2), 205–209.

<https://doi.org/10.1051/MEDSCI/2007232205>

Lamrabet, O., Merhej, V., Pontarotti, P., Raoult, D., & Drancourt, M. (2012). The genealogic tree of mycobacteria reveals a long-standing sympatric life into free-living protozoa. *PLoS One*, 7(4).

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0034754>

Lazazna, S., Fezaa, K., Laouar, L., Larbani, B., & Makhloufi, M. T. (2017). Tuberculose extrapulmonaire : étude analytique dans un UCTMR d'Alger : à propos de 211 cas. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34, A237.

<https://doi.org/10.1016/J.RMR.2016.10.571>

Leung, C. C., Law, W. S., Chang, K. C., Tam, C. M., Yew, W. W., Chan, C. K., & Wong, M. Y. (2003). Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest*, 124(6), 2112–2118.

<https://doi.org/10.1378/CHEST.124.6.2112>

Leung, C. C., Li, T., Lam, T. H., Yew, W. W., Law, W. S., Tam, C. M., Chan, W. M., Chan, C. K., Ho, K. S., & Chang, K. C. (2004). Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(9), 1027–1033.

<https://doi.org/10.1164/RCCM.200404-512OC>

Machado, D., Couto, I., & Viveiros, M. (2019). Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. *Infection, Genetics and Evolution*, 72, 93–112.

<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.021>

Majlessi, L., Sayes, F., Bureau, J. F., Pawlik, A., Michel, V., Jouvion, G., Huerre, M., Severgnini, M., Consolandi, C., Peano, C., Brosch, R., Touati, E., & Leclerc, C. (2017). Colonization with *Helicobacter* is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunology*, *10*(5), 1178–1189.

<https://doi.org/10.1038/MI.2016.140>

Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ. (2004). The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, *8*(4),392–40.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141729>

Martinez, L., Verma, R., Croda, J., Horsburgh, C. R., Walter, K. S., Degner, N., Middelkoop, K., Koch, A., Hermans, S., Warner, D. F., Wood, R., Cobelens, F., & Andrews, J. R. (2019). Detection, survival and infectious potential of *Mycobacterium tuberculosis* in the environment: a review of the evidence and epidemiological implications. *The European Respiratory Journal*, *53*(6).

<https://doi.org/10.1183/13993003.02302-2018>

Mba Medie, F., Ben Salah, I., Henrissat, B., Raoult, D., & Drancourt, M. (2011). *Mycobacterium tuberculosis* complex mycobacteria as amoeba-resistant organisms. *PloS One*, *6*(6).

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0020499>

Menzies, D., Dion, M. J., Rabinovitch, B., Mannix, S., Brassard, P., & Schwartzman, K. (2004). Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *170*(4), 445–449.

<https://doi.org/10.1164/RCCM.200404-478OC>

Migliori, G. B., Raviglione, M. C., Schaberg, T., Davies, P. D. O., Zellweger, J. P., Grzemska, M., Mihaescu, T., Clancy, L., & Casali, L. (1999). Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *The European Respiratory Journal*, *14*(4), 978–992.

<https://doi.org/10.1183/09031936.99.14497899>

Ministère de la Santé et de la Prévention (France). (2022). Vaccination par le BCG <https://sante.gouv.fr/maladies-infectieuses>.

Mjid, M., Cherif, J., Ben Salah, N., Toujani, S., Ouahchi, Y., Zakhama, H., Louzir, B., Mehiri-Ben Rhouma, N., & Beji, M. (2015). Tuberculosis epidemiology. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(2–3), 67–72.

<https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.002>

Monney, M., & Zellweger, J. P. (2005). Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 135(31–32), 469–474.

<https://doi.org/10.4414/SMW.2005.10933>

Mortatti, R. C., Maia, L. C. S., & Fonseca, L. S. (1987). Absorption of Mycobacterium bovis BCG administered by the oral route. *Vaccine*, 5(2), 109–114.

[https://doi.org/10.1016/0264-410X\(87\)90056-9](https://doi.org/10.1016/0264-410X(87)90056-9)

Mostowy, S., & Behr, M. A. (2005). The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, 26(2), 207–216.

<https://doi.org/10.1016/J.CCM.2005.02.004>

Nacef, L., Haddad, L., Graba, L., Mesbah, S., & Saighi, O. (2015). Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya du centre d'Algérie. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32, A226.

<https://doi.org/10.1016/J.RMR.2014.10.360>

Nacer, L., & Lakhel, N. (2018). Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine. Étude rétrospective de trois ans.

<https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/20...>

Negre, L., Goyal, R., K. (1938). B. C. G. Vaccination in Practice. *Ind Med Gaz*, 73(9), 566–572.

Nolan, C. M. (2003). Isoniazid for latent tuberculosis infection: approaching 40 and reaching its prime. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(4), 412–413.

<https://doi.org/10.1164/RCCM.2306004>

Nyamogoba, H., & Mbuthia, G. (2018). Gender-age distribution of tuberculosis among suspected tuberculosis cases in western Kenya. *Medicine Science | International Medical Journal*, 1. <https://doi.org/10.5455/MEDSCIENCE.2017.06.8735>

Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A. S., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Forcella, S., Silk, B. J., Ditiu, L., El Idrissi, A., Raviglione, M., Cosivi, O., LoBue, P., & Fujiwara, P. I. (2017). Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *The Lancet. Infectious Diseases*, 17(1), e21–e25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30139-6)

Osman, D. A., Bouzid, F., Canaan, S., & Drancourt, M. (2016). Smooth Tubercle Bacilli: Neglected Opportunistic Tropical Pathogens. *Frontiers in Public Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2015.00283>

Parsons, S. D. C., Drewe, J. A., van Pittius, N. C. G., Warren, R. M., & van Helden, P. D. (2013). Novel cause of tuberculosis in meerkats, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 19(12), 2004–2007. <https://doi.org/10.3201/EID1912.130268>

Perronne, C. L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles. (2016). *Bull. Acad. Natle Méd*, 200(6), 1-12.

Ravessoud, M., Zellweger, J. P. (1992). Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wochenschr*, 122(27), 1037–1043.

Reid, M. J. A., Arinaminpathy, N., Bloom, A., Bloom, B. R., Boehme, C., Chaisson, R., Chin, D. P., Churchyard, G., Cox, H., Ditiu, L., Dybul, M., Farrar, J., Fauci, A. S., Fekadu, E., Fujiwara, P. I., Hallett, T. B., Hanson, C. L., Harrington, M., Herbert, N., ... Goosby, E. P. (2019). Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *The Lancet*, 393(10178), 1331–1384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30024-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30024-8)

Riley, R. L., Mills, C. C., Nyka, W., Weinstock, N., Storey, P. B., Sultan, L. U., Riley, M. C., & Wells, W. F. (1995). Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. 1959. *American Journal of Epidemiology*, 142(1), 3–14.

<https://doi.org/10.1093/Oxfordjournals.Aje.A117542>

Salah, I. B., Ghigo, E., & Drancourt, M. (2009). Free-living amoebae, a training field for macrophage resistance of mycobacteria. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15(10), 894–905.

<https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2009.03011.X>.

Sanchez-Hidalgo, A., Obregón-Henao, A., Wheat, W. H., Jackson, M., & Gonzalez-Juarrero, M. (2017). Mycobacterium bovis hosted by free-living-amoebae permits their long-term persistence survival outside of host mammalian cells and remain capable of transmitting disease to mice. *Environmental Microbiology*, 19(10), 4010–4021.

<https://doi.org/10.1111/1462-2920.13810>

Sharma, S. K., Mohan, A., Sharma, A., & Mitra, D. K. (2005). Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *The Lancet. Infectious Diseases*, 5(7), 415–430.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70163-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70163-8)

Smieja, M., Marchetti, C., Cook, D., & Smaill, F. M. (2000). Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999(2).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001363>

Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. (1986). Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA*, 255,1579 –1583.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3081740/>

Sterling, T. R., Pope, D. S., Bishai, W. R., Harrington, S., Gershon, R. R., & Chaisson, R. E. (2000). Transmission of Mycobacterium tuberculosis from a cadaver to an embalmer. *The New England Journal of Medicine*, 342(4), 246–248.

<https://doi.org/10.1056/NEJM200001273420404>

Sultan, I., Nyka, W., Mills, C., O'grady, F., Wells, W., & Riley, R. L. (1960). Tuberculosis disseminators. A study of the variability of aerial infectivity of tuberculous patients. *The American Review of Respiratory Disease*, 82, 358–369.

<https://doi.org/10.1164/ARRD.1960.82.3.358>

Taleb, S., & Chial, K. (2020). Etude de la **tuberculose** pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de **Constantine**. Étude rétrospective de trois ans.

<https://fac.umc.edu.dz/biblio/mmf/20>.

Tattevin, P., Casalino, E., Fleury, L., Egmann, G., Ruel, M., & Bouvet, E. (1999). The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest*, *115*(5), 1248–1253.

<https://doi.org/10.1378/CHEST.115.5.1248>

Taylor, G. M., Stewart, G. R., Cooke, M., Chaplin, S., Ladva, S., Kirkup, J., Palmer, S., & Young, D. B. (2003). Koch's bacillus - a look at the first isolate of *Mycobacterium tuberculosis* from a modern perspective. *Microbiology (Reading, England)*, *149*(Pt 11), 3213–3220.

<https://doi.org/10.1099/MIC.0.26654-0>

Velayati, A. A., Farnia, P., Mozafari, M., Malekshahian, D., Farahbod, A. M., Seif, S., Rahideh, S., & Mirsaeidi, M. (2015). Identification and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from water and soil samples of a metropolitan city. *Chest*, *147*(4), 1094–1102.

<https://doi.org/10.1378/CHEST.14-0960>

Volmink, J., & Woldehanna, S. (2004). Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000171.PUB2>

Waecker, N. J. (2002). Tuberculous Meningitis in Children. *Current Treatment Options in Neurology*, *4*(3), 249–257.

<https://doi.org/10.1007/S11940-002-0042-0>

Wayne, L.G Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. (1994). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* *13*(11), 908–914.

Wayne, L. G., & Hayes, L. G. (1996). An in vitro model for sequential study of shutdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. *Infection and Immunity*, *64*(6), 2062–2069.

<https://doi.org/10.1128/IAI.64.6.2062-2069.1996>

Wayne, L. G., & Sohaskey, C. D. (2001). Nonreplicating persistence of mycobacterium tuberculosis. *Annual Review of Microbiology*, 55, 139–163.

<https://doi.org/10.1146/Annurev.Micro.55.1.139>

Wilcke, J. T. R., & Kok-Jensen, A. (1997). Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for Mycobacterium tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 91(5), 281–285.

[https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(97\)90031-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(97)90031-7)

World Health Organization. (2018). Global Tuberculosis Programme, Latent Tuberculosis infection: updated and 327 consolidated guidelines for programmatic management.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235/>

World Health Organization. (2005). Global tuberculosis report 2005.

World Health Organization. (2018). Global tuberculosis report 2018.

World Health Organization. (2019). Global tuberculosis report 2019

World Health Organization. (2020). Global tuberculosis report 2020

Yates, T. A., Khan, P. Y., Knight, G. M., Taylor, J. G., McHugh, T. D., Lipman, M., White, R. G., Cohen, T., Cobelens, F. G., Wood, R., Moore, D. A. J., & Abubakar, I. (2016). The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(2), 227–238.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00499-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00499-5).