

N° d'Ordre : *الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية*
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie –Immunologie

Intitulé du thème :

La tuberculose dans la région de Sidi Bel Abbes : situation épidémiologique et moyens de dépistage

Présenté par : **Melle AMARI Asma**

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Présidente de jury : **Mme HARIR Noria (Professeur/ UDL/SBA)**

Examinatrice : **Mme ZEMRI Khalida (M.C.A/ UDL/SBA)**

Examinatrice : **Mme MEHIDA Hayet (M.C.A/ UDL/SBA)**

Promoteur : **Mme ZAHZEH Meriem Rabia (M.C.A/ UDL/SBA)**

Co-Promoteur : **Melle ELMEHADJI Douniazed (Doctorant/ UDL/SBA)**

Année universitaire 2020 – 2021

Session : « Juin »

Remerciements

Louange à « Allah » « ELALIME » qui nous a donné l'esprit et le courage, pour surmonter toutes les difficultés et continuer le projet de la recherche scientifique.

Je tiens avant tout à exprimer ma reconnaissance au Dr ZAHZEH M pour avoir accepté de m'encadrer dans cette étude. Je la remercie pour son implication, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail.

Je souhaite également remercier Melle ELMEHADJI D pour avoir su me faire confiance et pour ses précieux conseils méthodologiques.

Merci au professeur THABET N chef de service des maladies infectieuses (centre hospitalo-universitaire de Sidi-Bel-Abbès). Ainsi qu'à mes maîtres de stage pour m'avoir transmis leur savoir et leur passion tout au long de ces mois
Dr BESTAOUI maître de conférence B à la faculté des médecines Taleb Mourad et Dr MECHRI médecin spécialiste principale au service des maladies infectieuses.

Merci à Melle BARHOUN et Melle KADI pour leurs conseils avisés, à mon amie Chaimaa pour son aide au cours l'année, ainsi qu'à tous les autres étudiants de la promotion. Je remercie ma famille pour son soutien.

Merci à ma mère et mes frères, merci à Anes

Enfin, merci à Youcef, qui m'a soutenu bien au-delà de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce travail ;

A ma mère : Halima que dieu lui accorde la santé et la prospérité.

A mon père Djilalii que dieu le bénisse.

A mes frères Zaki ,Kheir,Amine, mes sœurs Jouana ,Rute

Et ma nièce Yasmine

Asma

Résumé

Introduction : La tuberculose reste toujours un défi pour la santé publique des pays en cours de développement notamment en Algérie. Malgré la gratuité de la prise en charge des cas, l'incidence annuelle est toujours élevée.

Contexte et objectifs : Décrire les aspects épidémiologiques et anatomo-pathologiques des cas de tuberculose extra pulmonaire dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalo-universitaire Dr HASSANI Abdelkader de Sidi Bel Abbes entre février et avril 2021.

Résultats : l'analyse des paramètres étudiés montre une prédominance masculine avec un taux de 63.65 %. La catégorie 31-40 ans est la plus représentée dans notre population atteinte de tuberculose extra pulmonaire; la tuberculose méningo-encéphalique est le type le plus dominant (77%) des cas.

Conclusion : Il est impératif de renforcer la collaboration entre les différentes structures (médecine interne –gastrologie -maladies infectieuses-laboratoires ...) pour vraiment avoir un diagnostic exact, rapide aboutissant à un traitement efficace.

Mots clés : tuberculose extra-pulmonaire ; épidémiologie ; diagnostique ; traitement

Abstract

Introduction: Tuberculosis still remains a challenge for public health in developing countries, particularly in Algeria. Despite the free treatment of cases, the annual incidence is still high.

Context and objectives: Describe the epidemiological and anatomo-pathological aspects of extra-pulmonary tuberculosis cases in the infectious diseases department of the Dr HASSANI Abdelkader university hospital in Sidi Bel Abbès (2020-2021).

Results: the analysis of the parameters studied shows a male predominance with a rate of 63.65%. The 31-40 age group is the most represented in our population suffering from extra-pulmonary tuberculosis; meningoencephalic tuberculosis is the most dominant type (77%) of cases.

Conclusion: It is imperative to strengthen the collaboration between the different structures (internal medicine - gastrology - infectious diseases - laboratories...) to really have an exact, rapid diagnosis leading to an effective treatment.

Keywords: extra-pulmonary tuberculosis; epidemiology; diagnostic; treatment.

ملخص

مقدمة: لا يزال مرض السل يمثل تحديًا للصحة العامة في البلدان النامية ، ولا سيما في الجزائر. على الرغم من العلاج المجاني للحالات ، إلا أن معدل الإصابة السنوي لا يزال مرتفعًا.

السياق والأهداف: وصف الجوانب الوبائية والتشريحية المرضية لحالات السل خارج الرئة في قسم الأمراض المعدية بمستشفى الدكتور حساني عبد القادر الجامعي بسيدي بلعباس (2020-2021)

النتائج: أظهر تحليل المتغيرات المدروسة غلبة للذكور بنسبة 63.65%. الفئة العمرية 31-40 هي الأكثر تمثيلاً بين السكان الذين يعانون من مرض السل خارج الرئة. يعتبر السل السحائي الدماغي هو النوع الأكثر انتشارًا (77%) من الحالات

الخلاصة: من الضروري تعزيز التعاون بين الهياكل المختلفة (الطب الباطني - أمراض الجهاز الهضمي - الأمراض المعدية - المختبرات ، إلخ) للحصول على تشخيص دقيق وسريع يؤدي إلى علاج فعال

الكلمات المفتاحية: السل خارج الرئة. علم الأوبئة. التشخيص. علاج

Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

Chapitre 1: Généralités sur la tuberculose

1.1	Définition :	Error! Bookmark not defined.
1.2	Historique :	Error! Bookmark not defined.
1.3	Épidémiologie :	Error! Bookmark not defined.
1.3.1	Dans le monde :	4
1.3.2	En l'Algérie :	5
1.4	Étiologies :	Error! Bookmark not defined.
1.4.1	Pathogénicité de Mycobacterium tuberculosis	7
1.4.2	Transmission :	8
1.4.3	Facteurs de risque :	9

Chapitre 2 : Physiopathologie de la tuberculose

2.1	Physiopathologie et réponse immunitaire	11
2.1.1	Formation d'un granulome :	11
2.2	Types de tuberculose	14

Chapitre 3 : Clinique de la tuberculose

3.1	Forme clinique :	18
3.2	Diagnostic	19
3.3	Traitement de la tuberculose :	2Error! Bookmark not defined.
3.4	Vaccination:	29

Chapitre 4 : Matériels et méthodes

4.1	Cadre et type de l'étude	34
4.2	Population de l'étude	34
4.3	Paramètres étudiés	34
4.4	Analyses statistiques	35

Chapitre 5 : Résultats et discussion

5.1	Données épidémiologiques :	37
-----	----------------------------------	----

5.2	Données paracliniques :.....	39
5.3	Données cliniques :	40
	Conclusion	46
	Références bibliographiques	

Liste des abréviations :

BAAR : bacilles acido-alcoolo-résistants

BCG : vaccin Bilié de Calmette et Guerin

BK : Bacille de Koch .

CEP : Collège des enseignants de pneumologie de

CHU : centre hospitalo-universitaire

EMB : Ethambutol

IDR : Intradermo-reaction.

IFN γ : Interferon γ

IL12: l'interleukine 12

INH:l'isoniaside

INSP:l'institut national de santé publique

ITBL :l'infection tuberculeuse latente

LJ :Lowenstein-Jensen

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MAGP1 :Macrophage chemotactic protein 1

MTB : M.tuberculosis

NK: Natural Killer

OMS: Organisation Mondiale de la santé

PCR :Polymerase chain reaction .

PG : peptidoglycane

PLANT : programme national de lutte antituberculeuse.

PN : Polynucléaires neutrophiles .

PN : polynucléaires neutrophiles .

PZA :pyrazinamide

RIF/RMP : Rifampicine

TB : tuberculose

TB-MR :Tuberculose Multiresistante

TB-RR :Tuberculose extrapulmonaire

TIC : Les tuberculomes intracrâniens

TEP : tuberculose extrapulmonaire

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TPM :Tuberculose pulmonaire

VIH : virus d'immunodeficiency humaine .

ZN :Ziehl –Neelsen.

Liste des tableaux

Tableau 3.1 : Les antituberculeux de seconde ligne	27
Tableau 3.2 : Effets secondaires des antituberculeux.....	28
Tableau 3.3 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux.....	29
Tableau 5.1 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	34
Tableau 5.2 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux	35

Liste des figures

Figure 1.1. Micrographie de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> obtenue par microscopie électronique à balayage Mag 15549X. CDC	3
Figure 1.2. Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose (TB) en 2016 et de son taux de mortalité pour la période de 2000 à 2016.....	5
Figure 1.3: Incidence de la tuberculose toutes formes confondues en 2009 selon les wilayas.....	6
Figure 1.4. Les différents destins de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> intracellulaire.....	7
Figure 1.5. Voie de transmission de la tuberculose chez l'hôte infecté. Voie de transmission de la tuberculose et cycle infectieux de <i>Mtb</i>	9
Figure 2.1 : Follicule.....	12
Figure 2.2 : Organisation du granulome primaire.....	13
Figure 3.1: Inoculation de la tuberculine par voie intradermique a la face antérieure de l'avant –bras	21
Figure 3.2 : Opacité pulmonaire intéressant tout le poumon droit évoquant une pleurésie pulmonaire	21
Figure 3.3 : Opacité pulmonaire droite intéressant le quadrant infero-interne au cours d'une tuberculose pulmonaire.....	22
Figure 3.4 : Grosses colonies en «chou-fleur» : <i>M. Tuberculosis</i>	24
Figure 5.1 : Répartition des patients selon le sexe.....	31
Figure 5.2 Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	32
Figure 5.3 : Répartition des patients selon la provenance.....	33
Figure 5.4 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de tuberculose pulmonaire.....	35
Figure 5.5 : Répartition des patients selon la température corporelle.....	36
Figure 5.6 : Répartition des patients selon la vitesse de sédimentation (VS).....	37
Figure 5.7: Répartition des patients selon la protéine C réactive (CRP).....	37
Figure 5.8 : Répartition de la tuberculose extra pulmonaire en fonction de la localisation....	38

Introduction :

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse à transmission essentiellement interhumaine due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*, beaucoup plus rarement à *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium BCG-bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium microti*. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission (1).

Elle est la première cause de mortalité infectieuse due à un germe unique. L'épidémie de la tuberculose n'a été jugulée qu'à la fin des années 1960 avec la mise au point de traitements antibiotiques efficaces et la mobilisation mondiale contre la maladie. L'OMS précise dans ce cadre que ces progrès ont été impressionnants ces dernières années : la mortalité par tuberculose a diminué de plus de 40% dans le monde depuis 1990 et son incidence est en baisse (2). Cependant, la charge mondiale de la tuberculose reste considérable et des défis importants subsistent devant la co-infection tuberculose-VIH et l'augmentation du nombre des souches résistantes aux anti-bacillaires (3).

La tuberculose extra pulmonaire est la présence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme en dehors du parenchyme pulmonaire. Elle peut survenir en la présence d'une atteinte pulmonaire patente ou peut être diffuse (4) (5). Elle est caractérisée par son aspect multiple qui est souvent trompeur pouvant égarer le diagnostic, c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce sujet en prenant la TEP comme une entité clinique globale avec ses différentes localisations (6).

En 2018, l'Algérie a enregistré 23078 cas de tuberculose. 7053 cas de tuberculose pulmonaire ; soit 30.6% dont 5750 cas sont des cas de tuberculose contagieuse avec une incidence de 13.8 cas pour 100 000 habitants dont les trois quarts de cas sont repartis seulement entre deux localisations à savoir ganglionnaire et pleurale (7).

Notre travail a pour objectifs de :

- Déterminer la fréquence des cas de tuberculoses extra pulmonaires.
- Décrire les aspects épidémiologiques et topographiques de la tuberculose extra pulmonaire.

Chapitre 1 : Généralités sur la tuberculose

- 1.1 Définition :..... 3
- 1.2 Historique : 4
- 1.3 Épidémiologie :..... 4
- 1.4 Étiologies :..... 7

Chapitre 1 : Généralités sur la tuberculose

1.1. Définition :

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse due à une mycobactérie du complexe tuberculosis (*mycobactérium tuberculosis hominis*) principalement. Elle représente encore un problème majeur de santé publique dans le monde (1).

La tuberculose extra-pulmonaire (TEP) est définie par l'atteinte d'un site extrapulmonaire associée ou non à une atteinte pulmonaire. Elle a connu un regain d'intérêt en raison d'une augmentation de sa fréquence relative. Les formes ganglionnaires et pleurales sont les plus fréquentes, suivies par les formes ostéo-articulaires et urogénitales (2).

Le Mycobactérium est le BK qui a été découvert par Koch en 1882. C'est un bâtonnet fin à enveloppe cireuse lui permettant de résister aux sucs digestifs et à la phagocytose. Il est un bacille aérobic qui conserve sa virulence plusieurs mois dans les crachats à l'ombre, mais qui meurt par exposition au soleil et à l'ébullition.

On a différents types du Mycobacterium :

- *Le Mycobactérium tuberculosis* (bacilles de Koch)
- *Le Mycobactérium africanum*
- *Le Mycobactérium bovis* (3)

Le Mycobactérium bovis est également pathogène pour l'homme, qui se contamine le plus souvent par consommation de lait cru ou par contact proche avec des animaux infectés (4).

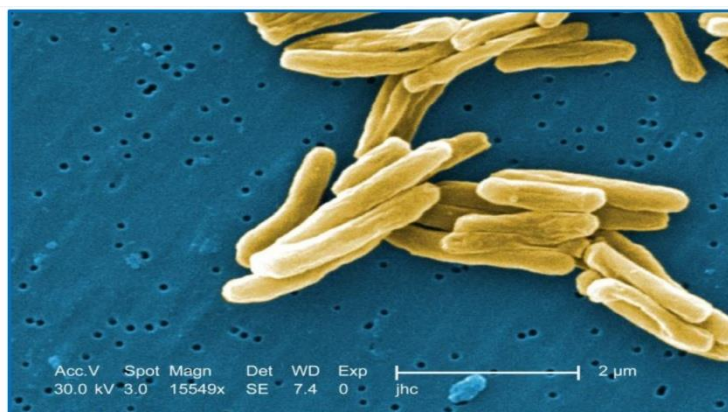


Figure 1.1. Micrographie de Mycobacterium tuberculosis obtenue par microscopie électronique à balayage. Mag 15549X. CDC (5)

1.2 Historique :

La tuberculose a été isolée des autres maladies pulmonaires par **Laennec** en 1819, par la suite le médecin allemand **Schonlein** donne à la maladie son nom définitif en 1839. En 1865, le médecin **jean-Antoine Villemin** prouve par la méthode expérimentale avec les moyens techniques de l'époque la transmission de la tuberculose et affirme en conséquence que cette maladie, de nature jusqu'alors inconnue, est due à un microbe invisible et on peut donc s'en protéger par des mesures visant à éviter la contagion. Enfin, à la suite des travaux de pasteur, c'est un médecin allemand, **Robert Koch**, qui découvre le bacille, en 1882 : à ce moment, la tuberculose était en Europe la cause d'un décès sur sept (6).

Selon une étude de l'institut pasteur, basée sur les souches africaines, les bacilles de la tuberculose existaient il y a trois millions d'années. La souche initiale serait apparue en Afrique de l'est, considérée comme le berceau de l'humanité. La maladie serait donc aussi vieille que l'humanité et son expansion à travers le monde serait intimement liée à celle de l'homme (6).

Dans la Grèce antique, la tuberculose était bien connue et s'appelait Phtisis. Hippocrate a décrit cette 'Phtisis' comme une maladie mortelle, en particulier chez les jeunes adultes; en définissant avec précision ses symptômes et les lésions qui caractérisent les poumons tuberculeux (7).

La première enquête sur la tuberculose a été réalisée en 1921 au Canada par la commission antituberculeuse de la Saskatchewan afin de déterminer le nombre de cas d'infection parmi les enfants scolarisés. L'enquête a mis en évidence que plus de la moitié des enfants souffraient de tuberculose (7).

1.3.Épidémiologie :

1.3.1. Dans le monde :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a publié son rapport sur la situation épidémiologique mondiale. Pour l'année 2012, on estime que 8,6 millions de personnes ont contracté cette maladie et que 1,3 million en sont morts (y compris 320 000 décès parmi les

personnes séropositives pour le VIH). Le nombre de décès par la tuberculose est inacceptablement élevé sachant que la plupart d'entre eux sont évitables (8).

L'OMS précise dans son rapport annuel « global tuberculosis control 2011 » que le nombre estimé de tuberculose toute forme confondue dans le monde était à 8.7 millions (écart: 8.5–9.2 millions), le nombre estimé de décès était à 1,4 million (écart:1.2–1.6 million), celui de la tuberculose liée au VIH était à 1,1 million (13%) (écart: 1.0–1.2 million) avec nombre de décès dans cette catégorie à 430 000 (écart: 320,000–390,000) et celui de la tuberculose multi-résistante était à 440 000 (écart: 390 000–510 000) avec un taux de décès à 150 000 (9).

Pour le reste du monde et les pays en voie de développement il est difficile de chiffrer, car il existe un défaut de structures de surveillance sanitaire, et un défaut de laboratoires pour effectuer les frottis. En réalité dans de nombreux pays la prévalence est impossible à déterminer à partir d'un système d'information de routine ; elle est obtenue par des enquêtes ponctuelles sur des échantillons représentatifs de la population. Néanmoins, l'incidence (pour 100000 habitants) dans les différentes régions du globe est estimée à :

- Afrique : 220
- Sud-est asiatique : 200
- Amérique latine : 120
- Méditerranée orientale : 155
- Pacifique: 200.

En Chine en 1985 le nombre de frottis positifs étaient de 42 à 254 /100000 habitants en fonction des régions. En Corée en 1990 les frottis positifs représentaient 143/100000 habitants contre 690/100000 en 1965. Notons que l'Afrique subsaharienne et l'Asie sont les plus touchées avec une incidence et une prévalence plus forte en Afrique. (10)

En Afrique : Les chiffres donnés par l'OMS et l'Union Internationale de Lutte Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) témoignent de la haute prévalence de la tuberculose en Afrique au sud du Sahara : 2 millions de nouveaux cas par an sur les 8 millions déclarés dans le monde et 600000 décès sur les 2,9 millions dans le monde. De façon générale les tuberculoses extra pulmonaires ont été très peu étudiées en Afrique, et c'est seulement à Madagascar que plusieurs études ont été faites. En 1995, une étude de Ménard réalisée sur

295 malades suivis pendant 9 mois avec suspicion de tuberculose a trouvé 141 cas de tuberculoses extra pulmonaires soit 47,7% des sujets (11).

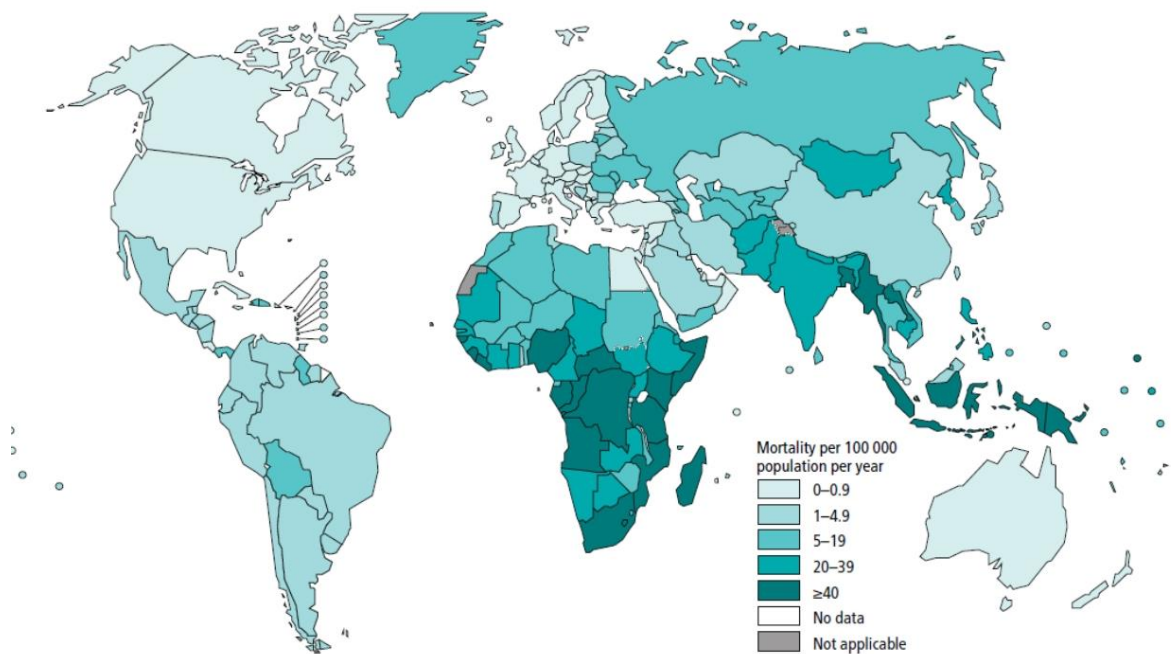


Figure 1.2. Estimation de l'incidence mondiale de la tuberculose (TB) en 2016 et de son taux de mortalité pour la période de 2000 à 2016. (12)

1.3.2 En l'Algérie :

Guechie dans son étude s'étalant sur 13 ans sur les tuberculoses extra pulmonaires au niveau du service de Médecine interne du CHU Annaba, a constaté que sur 226 malades présentant une tuberculose toutes formes confondues, 185 cas avaient une tuberculose extra pulmonaire soit 81,85 % (13).

L'Algérie, jadis pays à haute prévalence de tuberculose, a rejoint depuis le début des années 1980 le groupe des pays à prévalence modérée. On dénombre environ chaque année 20000 cas de tuberculose toutes formes confondues avec une incidence annuelle se situant entre 20 et 99 cas pour 100.000 habitants (14).

La répartition géographique des cas déclarés de tuberculose toutes formes confondues selon les wilayas est très inégale.

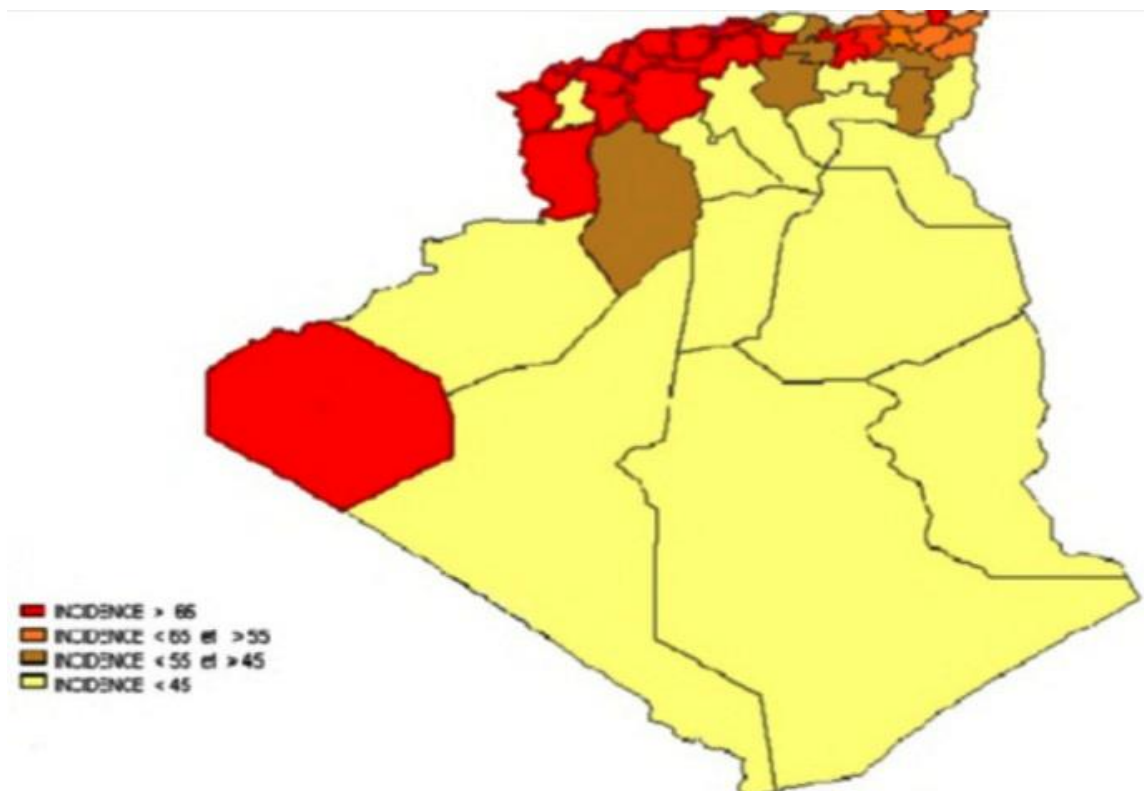


Figure 1.3: Incidence de la tuberculose toutes formes confondues en 2009 selon les wilayas

Selon l'organisation nationale de la santé le taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues de l'année 2018 était de 69 par 100.000 habitants.

La répartition par sexe montre une prédominance masculine 59%. Le nombre totale des nouveaux cas et rechutes est de 23465 dont 86% sont confirmés par diagnostic bactériologique (15).

Le taux d'incidence de la tuberculose toutes formes confondues de l'année 2015 a légèrement augmenté; il est passé de 57,41 en 2014 à 59 cas pour 100.000 habitants. (16)

1.4. Étiologies :

Le *Mycobacterium tuberculosis* est un bacille acido-alcoolo-résistant. La transmission se produit par aérosols, les microgouttelettes étant dispersées par la toux, les éternuements ou parfois même simplement par la parole. Les bacilles tuberculeux causent initialement une primo-infection qui est rarement associée à la maladie active. 95% des primo-infections demeurent asymptomatiques et entrent en phase latente. Lorsque les microgouttelettes contaminées se déposent au niveau des alvéoles pulmonaires, les bacilles sont phagocytés par

les macrophages alvéolaires, ce qui déclenche par la suite l'immunité (médiation cellulaire et l'hypersensibilité retardée limitant la réplication des mycobactéries chez les hôtes immunocompétents) (17).

Une dissémination lymphatique et une bactériémie occulte spontanément résolutive permettront d'ensemencer plusieurs sièges respiratoires et non respiratoires (17).

1.4.1. Pathogénicité de *Mycobacterium tuberculosis*

Mtb est capable de manipuler et de contourner la réponse immunitaire de sa cellule hôte ce qui lui confère sa virulence (18) (19). En effet, il est en mesure à la fois de s'évader de la machinerie défensive des macrophages et de se répliquer avec persistance dans ces cellules (18) (19) (20) .

Le schéma de son parcours intracellulaire est illustré dans la **figure (1.4)**.

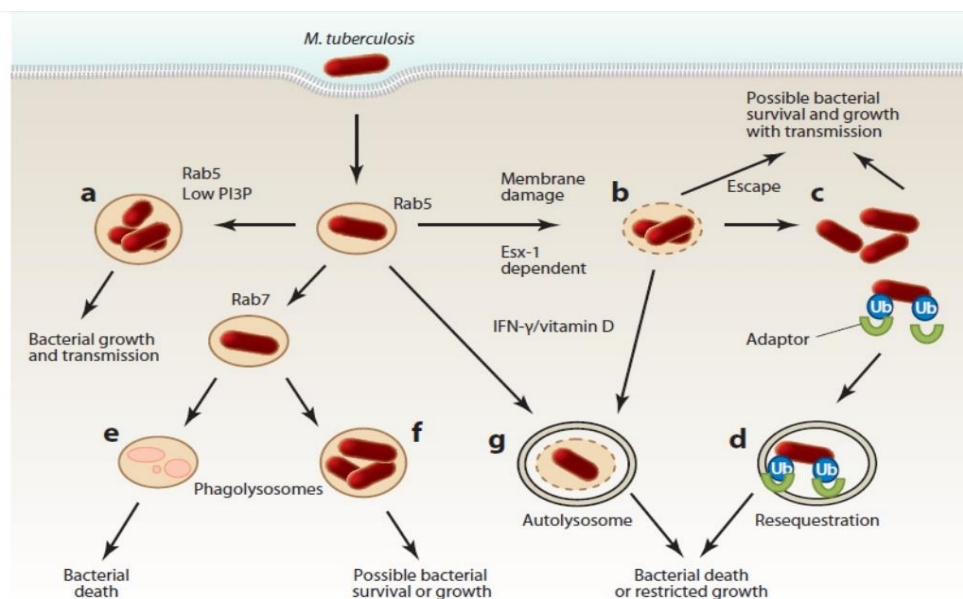


Figure 1.4. Les différents destins de *Mycobacterium tuberculosis* intracellulaire.

(a) *M. tuberculosis* peut prévenir la maturation des phagosomes et croître dans un compartiment semblable à l'endosome précoce par inhibition de la génération du phosphatidylinositol 3- phosphate (PI3P) sur le phagosome et en altérant le recrutement de la Rab7 active liée à la GTP tout en maintenant la Rab5. (b) Le système Esx-1 perméabilise la membrane phagosomale, permettant un accès cytosolique direct. (c) Dans certains cas, ce processus peut entraîner la fuite des bactéries dans le cytosol. L'étendue de la croissance cytosolique peut dépendre du type de la cellule. (d) Dans le cas de *M. marinum*, les bactéries cytosoliques

sont reconnues par le système de l'ubiquitine hôte et sont séquestrées dans un compartiment lié à la membrane. (e) Certaines bactéries ingérées ne parviennent pas à éviter la maturation du phagosome et sont livrées au lysosome où leur réplique sera réduite. f) Cependant, dans certains contextes, elles peuvent être capables de se développer dans les lysosomes. (g) L'interféron (IFN)- γ et la vitamine D peuvent surmonter l'arrêt précoce de *M. tuberculosis* semblable à l'endosome, favorisant ainsi l'administration des bactéries aux autolysosomes où la croissance sera écourtée (21).

1.4.2. Transmission :

La tuberculose pulmonaire se transmet par voie aérienne à la suite de l'inhalation de fines particules d'aérosol renfermant des bactéries provenant d'un patient infecté par le *Mycobacterium*. La réaction immunitaire issue du contact entre la mycobactérie et l'hôte génère le recrutement des macrophages alvéolaires. Le processus de phagocytose de *Mtb* par ces derniers aura ensuite lieu. Par la suite, des sécrétions de chimiokines par les macrophages déclenchent à leur tour le recrutement d'autres cellules immunitaires. C'est ainsi qu'on assistera à la formation du granulome après développement des cellules (18) (**figure 1.5**).

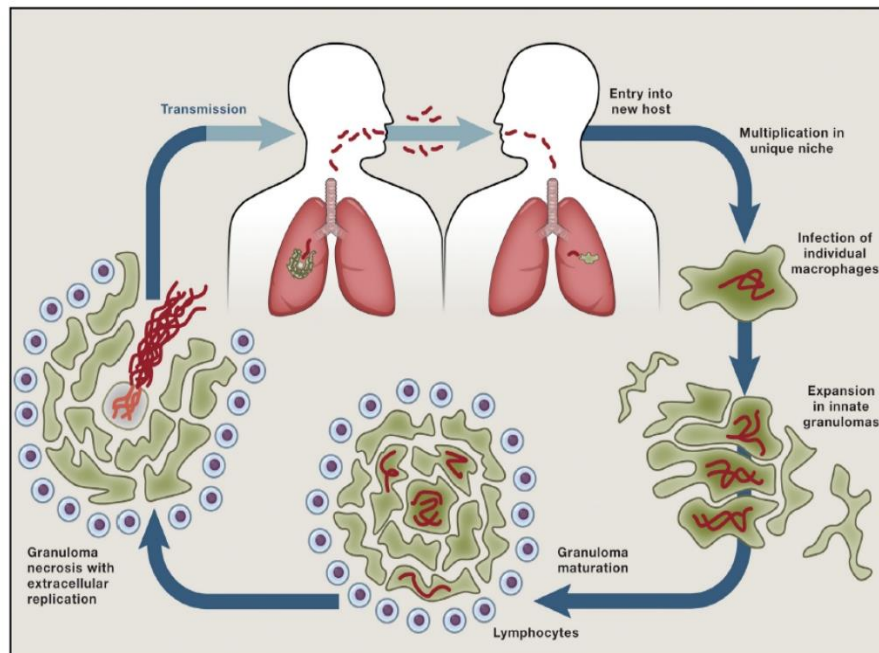


Figure 1.5. Voie de transmission de la tuberculose chez l'hôte infecté. Voie de transmission de la tuberculose et cycle infectieux de *Mtb* (18).

1.4.3 Facteurs de risque :

Le risque de TB est particulièrement élevé si l'individu est immunodéprimé (22).

Certaines catégories de personnes sont plus exposées au risque de développer une tuberculose active, soit après une contamination récente, soit par ré-activation d'une tuberculose latente :

- les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale (risque multiplié par 10 à 26) ;
- les personnes qui travaillent dans un environnement dont l'atmosphère est chargée en poussières (risque multiplié par 30) ;
- les diabétiques (risque multiplié par 2 à 4) ;
- les personnes maigres (IMC inférieur à 18,5, risque multiplié par 2 à 3) ;
- les personnes qui fument (risque multiplié par 2 à 4 pour une consommation moyenne de vingt cigarettes par jour) ;
- les personnes qui souffrent d'alcoolisme chronique ou de toxicomanie ;
- les personnes dont l'alimentation est déséquilibrée (végétalisme et personnes ayant subi un by-pass de l'estomac, lorsque ces personnes ne reçoivent aucune supplémentation en vitamines) ;
- certaines familles (terrain génétique favorable).

De plus, les personnes qui vivent dans de mauvaises conditions d'hygiène ou dans des locaux surpeuplés sont plus à risque de développer une tuberculose active : prisons, camps de réfugiés, logements vétustes et trop petits, etc. (23)

Chapitre 2 : Physiopathologie de la tuberculose

2.1	Physiopathologie et réponse immunitaire	12
2.2	Types de tuberculose	14

Chapitre 2 : Physiologie de la tuberculose

2.1 Physiologie et réponse immunitaire :

2.1.1 Formation d'un granulome :

Chez l'individu immunocompétent, les bacilles pénètrent dans les bronches et le poumon: cette première pénétration va constituer la primo-infection qui est habituellement latente (70 à 80% des cas), les lésions au niveau pulmonaire et/ou ganglionnaires sont minimales et cicatrisent spontanément. Quelques semaines après, la réaction cutanée à la tuberculine devient positive. La primo-infection tuberculeuse peut-être rarement patente avec persistance des stigmates radiologiques (complexe primaire : chancre d'inoculation plus adénopathies satellites) et/ou des signes cliniques. Chez l'individu avec troubles de l'immunité (maladies chroniques comme le diabète, dépression de l'immunité congénitale ou acquise comme au cours de l'infection par le VIH). La dissémination des bacilles dans l'organisme nouvellement infecté, se fait à partir des lésions pulmonaires primaires par voie bronchique ou par contiguïté et exceptionnellement par voie lymphatique ou sanguine à différents organes et séreuses (tuberculoses extra pulmonaires) (31).

Le granulome se constitue après la phase exsudative. Celui-ci apparaît autour du foyer caséux, ou, en son absence, au sein même du foyer exsudatif initial. Les polynucléaires disparaissent rapidement de la lésion et le granulome tuberculeux est principalement constitué par des lymphocytes et des histiocytes d'aspect particulier : les cellules épithélioïdes.

- Les cellules épithélioïdes ont subi une transformation qui leur donne une vague ressemblance avec des cellules épithéliales. Elles sont allongées, à cytoplasme éosinophile et à noyau vésiculeux. Elles peuvent fusionner pour former des cellules géantes ayant jusqu'à plusieurs dizaines de noyaux. Ceux-ci sont typiquement disposés en fer à cheval à la périphérie du cytoplasme qui apparaît éosinophile comme celui des cellules épithélioïdes. Les cellules géantes de la tuberculose portent le nom de cellules de Langhans. (31)

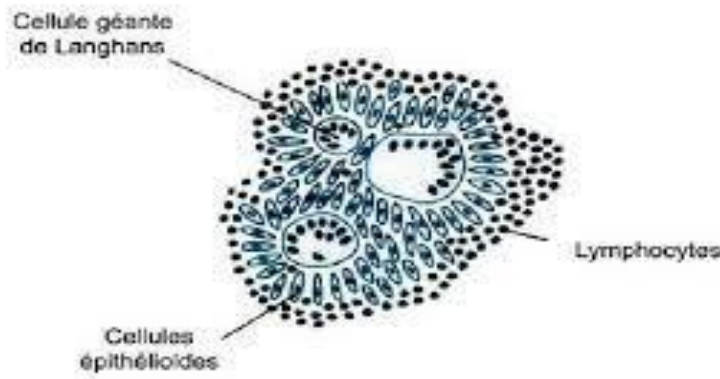


Figure 2.1 : Follicule

- Dans les cas typiques, cellules épithélioïdes et cellules géantes sont groupées en nodules de 300 à 500 microns de diamètre entourés de lymphocytes, les follicules tuberculeux.
- Ce granulome n'est pas lié directement à la présence de BK. C'est l'expression d'une réaction d'hypersensibilité de type IV, qui est, par exemple, observée au point d'injection de la tuberculine (en l'absence de BK) chez les sujets sensibilisés.
- L'antigène responsable de cette hypersensibilité n'est pas clairement identifié. Une conséquence importante de la participation du système immunitaire dont témoigne le granulome, est l'acquisition d'une « résistance », due à l'activation des macrophages dont les capacités de phagocytose et de bactéricidie sont augmentées.

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé, a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires : les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigène et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la 1^{ère} barrière de défense non spécifique (immunité innée). Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires.

Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les lymphocytes T CD4⁺ et 3 cytokines et/ou interleukines : Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 12

(IL12) sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse. Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNF α (traitement par anti-TNF α de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose. (31)

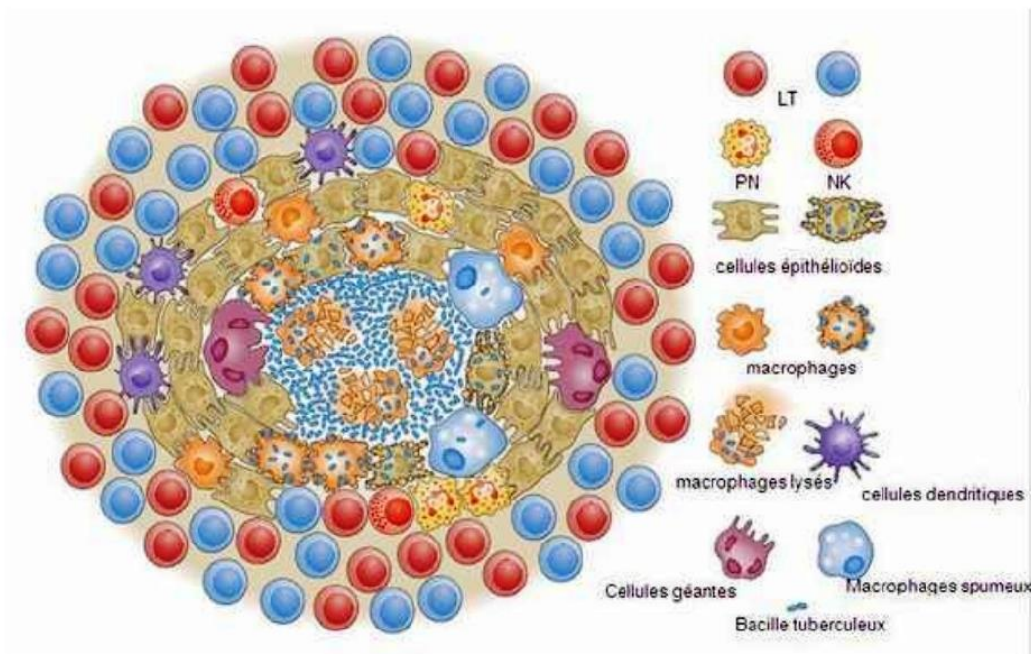


Figure 2.2 : Organisation du granulome primaire (31)

2.2 Les types de tuberculose :

On distingue la tuberculose pulmonaire de la tuberculose extra-pulmonaire. Les données belges montrent, en 2013, que la tuberculose pulmonaire était la forme la plus fréquente (70 à 75% des cas) contre 30% pour la tuberculose extra-pulmonaire et 8.5% pour les formes mixtes (32).

2.2.1 La tuberculose pulmonaire :

Elle peut se présenter sous une forme classique : des lésions situées essentiellement dans les lobes supérieurs et les segments postérieurs ou alors sous forme de miliaire qui est une dissémination dans tout l'organisme de la tuberculose.

Il existe également la forme pleurale avec un épanchement pleural. La dernière forme pulmonaire est la pneumonie tuberculeuse liée à l'ensemencement massif de BK dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée associée à une réaction inflammatoire intense qui ressemble à une pneumonie communautaire (33)

2.2.2 Les formes extra-pulmonaires :

50% sont ganglionnaires et l'atteinte ostéo-articulaire est la deuxième avec principalement la localisation rachidienne ou mal de Pott (33).

2.2.2.1 Tuberculoses de système nerveux central (SNC) :

L'atteinte du système nerveux central est une des expressions les plus sévères de la tuberculose. Le retard au diagnostic, en raison de difficultés d'accès aux soins dans les pays pauvres, de la faible incidence de la maladie dans les pays occidentaux en faisant une maladie rare, reste un des principaux facteurs d'échec. (34) Les nouvelles techniques d'identification de MT et les progrès de l'imagerie médicale devraient contribuer à améliorer le pronostic.

A. Méningite

L'atteinte tuberculeuse du SNC représente environ 1% des cas de TB mais ses conséquences sont potentiellement dévastatrices avec une mortalité rapportée dans les pays en voie de développement de l'ordre de 44 à 69% (35). L'atteinte méningée se présente classiquement avec un tableau clinique associant fièvre, fatigue, baisse de l'état général, myalgies, et céphalées quelques semaines avant l'apparition d'une irritation méningée. La rigidité de nuque est décrite dans 25% des cas, avec des signes méningés dans une proportion plus élevée de patients. Parfois, on constate une altération de l'état de conscience avec des symptômes déficitaires focaux et/ou une atteinte des nerfs crâniens. La présence d'une hémiplégie ou d'une tétraplégie, conséquence d'infarctus cérébraux, témoigne d'une atteinte cérébrale avancée. La ponction avec analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle la présence d'une pléocytose avec une lymphocytose à plus de 60%. Les protéines

sont élevées (de l'ordre de 100 mg/dl) avec une hypoglycémie (glucose souvent inférieur à 50% du taux plasmatique). Le diagnostic de certitude est posé sur la base de la présence de bacilles tuberculeux dans le LCR soit à l'examen direct (5 à 20 % des cas) soit à la culture (40% des cas) (35) (36).

B. Tuberculomes intracrâniens :

Les tuberculomes intracrâniens (TIC) sont des masses granulomateuses avasculaires avec un centre nécrotique (caséum) qui mesurent le plus souvent entre 2 et 8cm, entourées de tissu cérébral normal et d'un œdème périlésionnel (37). Ils sont rares dans les pays occidentaux de l'ordre de 0,5 à 2% des lésions cérébrales solitaires, mais peuvent atteindre 40% dans les pays en voies de développement (38) (39).

2.2.2.2 Tuberculose urogénitale

La tuberculose urogénitale est une localisation assez rare de l'infection par le bacille tuberculeux. La symptomatologie urinaire peu spécifique est responsable parfois du diagnostic tardif. (40)

Elle représente environ 5,3% des TBE. Chez l'homme, elle peut atteindre les deux reins, les uretères, la vessie, la prostate, les canaux déférents, l'épididyme et les testicules. Chez la femme, l'atteinte la plus fréquente est la salpingite.

A. Reins, uretères et vessie : Le BK atteint les reins par voie hématogène, le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire. Les bacilles se logent au niveau de la jonction cortico-médullaire et forment des granulomes, qui peuvent rester stables pendant des nombreuses années et se réactiver par la suite et occasionner une papillite. Au stade initial le malade est asymptomatique. Avec la progression de la maladie, il peut se produire une nécrose papillaire avec formation de cavités, destruction du parenchyme rénal et extension au système collecteur (41).

B. Tuberculose génitale féminine et infertilité : Chez 94 % de femmes souffrant d'une TB génitale, les trompes de Fallope sont atteintes, et ce presque toujours bilatéralement. La voie de dissémination est hématogène. La présentation clinique est souvent asymptomatique et découverte lors d'investigations gynécologiques liées à une infertilité. La salpingite tuberculeuse entraîne une stérilité chez 44 à 73% des femmes affectées (42).

2.2.2.2 Tuberculoses abdominales

Elles représentent environ 6% des tuberculoses extra-pulmonaires. Les formes les plus fréquentes sont: la péritonite tuberculeuse, les adénites mésentériques, la tuberculose de la région iléocœcale et la colite granulomateuse (37).

2.2.2.3 Tuberculoses ostéoarticulaire

La tuberculose ostéo-articulaire (TOA), représente 5% des tuberculoses extra-pulmonaires. La tuberculose rachidienne est chronique et insidieuse. Les signes chroniques les plus fréquents sont les rachialgies inexplicées et une symptomatologie neurologique déficitaire (40).

A. spondylodiscite tuberculeuse ou Mal de Pott (tuberculose rachidienne) :

L'infection atteint initialement le corps vertébral par voie hématogène puis s'étend au disque vertébral et la vertèbre adjacente. Elle atteint avec prédilection les régions thoraciques, basse et lombaire haute (43), la maladie est habituellement révélée par des douleurs rachidiennes d'allure mécanique au début puis progressivement de type inflammatoire, et accompagnées de symptômes généraux (fièvres, asthénie, perte de poids et sueurs nocturnes).

B. Osteo-arthrite tuberculeuse : Les osteo-arthrites tuberculeuses sont typiquement mono-articulaires, atteignant préférentiellement les grosses articulations portantes, hanche et genou le plus souvent (44).

2.2.2.4 Tuberculoses ganglionnaire :

La tuberculose ganglionnaire, très fréquente dans le monde, représente le deuxième siège d'atteinte tuberculeuse après le poumon. L'atteinte cervicale en est la localisation préférentielle, vu qu'elle représente à elle seule 70% des atteintes ganglionnaires (45).

A ce jour, la pathogénie de la tuberculose ganglionnaire reste un sujet de controverse entre la nature locale ou générale de cette affection. Yew et al (46) ont suggéré que la propagation des BK aux ganglions cervicaux peut se faire par continuité à partir du ganglion sus-claviculaire droit. Les macrophages se trouvant au niveau des ganglions satellites du foyer parenchymateux initial, et infectés par le BK, vont se propager par voie lymphatique jusqu'au relais ganglionnaire sus claviculaire. Dans leur étude, les radiographies thoraciques ont

montré que 41,4 % des patients atteints de tuberculose ganglionnaire avaient des lésions pulmonaires, et 22,5 % d'entre eux avaient une tuberculose maladie active.

2.2.2.6 Tuberculoses péricardite

Les conclusions communes sont liées à du liquide péricardique (par exemple, la tamponnade cardiaque) ou de fibrose péricardique (par exemple, la constriction) (47).

Le diagnostic de péricardite tuberculeuse est difficile à poser: l'examen direct est rarement positif dans le liquide péricardique, car il s'agit en général d'un liquide à prédominance lymphocytaire pauci-bacillaire, et l'histopathologie peut s'avérer non conclusive. L'ADA est élevée avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 68 % à une valeur seuil à 30 U/L (48) (49).

2.2.2.7 Pleurites tuberculose

Au moins 40% de la tuberculose pleurale est le résultat de la tuberculose primaire (survenant peu de temps après l'acquisition de bacilles tuberculeux), plutôt que due à la réactivation de foyers latents (tuberculose post-primaire) (50) (51).

La TB pleurale est la forme la plus fréquente de TBE (17,7 à 25,8 % des TBE aux États-Unis) et représente 3 à 5 % des cas de TB chez des sujets non infectés par le VIH dans les pays industrialisés (52) (53) (54).

Chapitre 3 : Clinique de la tuberculose

3.1 Forme clinique :..... 20

3.2 Diagnostic..... 21

3.3 Traitement de la tuberculose : 26

3.4 Vaccination:.....31

Chapitre 3 : Clinique de la tuberculose

3.1. Forme clinique

3.1.1 Tuberculose miliaire :

Le terme « miliaire », stricto sensu implique la présence d'anomalies radiographiques diffuses réalisant une image en grains de mil. Il traduit l'incapacité de l'organisme à se défendre correctement entraînant la dissémination des lésions tuberculeuses à un grand nombre d'organes autre que le poumon par voie hématogène. Certains auteurs lui préfèrent le terme de « tuberculose disséminée. »

Sa fréquence est de 2,8% par rapport à l'ensemble des tuberculoses en particulier chez le nourrisson et dans les milieux socioéconomiques défavorisés. Elle survient généralement dans les 5 années qui suivent la primo-infection. L'élément essentiel de sa gravité est la méningite tuberculeuse transmise par voie hématogène. On décrit également les formes bronchogènes.

On distingue 3 types :

- Tuberculose miliaire classique ou aigüe ;
- Tuberculose miliaire cryptique ;
- Tuberculose miliaire non réactive.

La miliaire aigüe est la plus courante et survient à tout âge avec une importante fièvre et un amaigrissement. Elle s'associe dans 10% des cas à une méningite tuberculeuse, et se présente à la radiographie sous forme d'opacités miliaires disséminées de façon symétriques dans les deux champs pulmonaires. L'IDR peut être positive ou négative.

La miliaire cryptique est rare, touche plus les sujets âgés, avec une fébricule et un amaigrissement modéré. Il n'existe pas d'opacités au début et l'IDR est souvent négative.

La miliaire non réactive : touche plus les sujets VIH + et à tous les âges. Elle est habituellement grave, les opacités sont plus ou moins présentes. On peut noter une anémie, une pancytopenie d'où la nécessité de faire une biopsie de la moelle osseuse. Le début est variable, brutal avec ascension thermique à 40°C, souvent progressif marqué par l'asthénie croissante, l'hyperthermie progressive, l'amaigrissement rapide, les céphalées, les nausées, et l'insomnie (55).

3.1.2. La tuberculose multirésistante :

(TB-MR) est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose. Elle est définie par une résistance à la fois à l'isoniazide [INH] et à la rifampicine [RMP] (56).

La tuberculose multirésistante (multidrug-resistant tuberculosis ou MDR-TB) représente par conséquent une menace épidémiologique et une charge économique importante pour les pays qui en sont touchés (57).

3.1.3. La tuberculose ultrarésistante :

La tuberculose ultra-résistante reste rare. Sa prise en charge thérapeutique est difficile, les échecs fréquents. La chirurgie, considérée comme l'une des options thérapeutiques, est peu utilisée du fait d'une morbi-mortalité importante. Nous rapportons le cas d'une tuberculose ultra-résistante traitée avec succès (absence de récurrence à 5 ans) grâce à un traitement médical de 21 mois, suivi d'une collapsothérapie chirurgicale réalisée en raison de la persistance d'une volumineuse caverne.

La place de la chirurgie dans la prise en charge de ces tuberculoses ultra-résistantes est discutée (58).

3.2 Diagnostic

3.2.1 Signes cliniques :

La tuberculose extra pulmonaire peut toucher n'importe quel organe, elle se traduit donc par un grand polymorphisme clinique.

3.2.1.1. Signes généraux :

L'altération de l'état générale, l'asthénie et l'amaigrissement sont fréquemment observés lors de la tuberculose. La fièvre, généralement élevée, peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées. L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines (59).

Après la période de tuberculose latente ou le bacille de Koch « dort » dans l'organisme de la personne infecté, la tuberculose se déclare : c'est la tuberculose maladie. Différents symptômes apparaissent alors plus ou moins associés entre eux (60).

Les signes respiratoires fonctionnels sont dominés par :

La toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive.

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

La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie.

Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes (59).

3.2.1.2. Intradermoréaction à la tuberculine :

C'est la première technique quantitative utilisée pour la recherche de l'allergie tuberculinique. Elle permet de mettre en évidence l'hypersensibilité tuberculinique. Le test tuberculinique standardisé recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée. C'est la méthode de choix pour explorer la réaction d'un individu à la tuberculine.

Pour réaliser un test tuberculinique, on utilise le plus souvent :

La tuberculine PPD-RT 23 additionnée de Tween 80 et présentée en solution à conserver au froid, dont l'injection intradermique de 0,1 ml de la solution correspond à 2 unités internationales de tuberculine RT 23. La tuberculine de l'institut Pasteur IP48, livrée en boîtes contenant des flacons de tuberculine purifiée lyophilisée et des ampoules de 1 ml de solvant.

On doit toujours mesurer le diamètre transversale de l'induration de la papule et non son diamètre vertical, ni celui de l'aréole rouge qui l'entoure. On exprime les résultats en millimètres et non de façon qualitative (c'est -à-dire « positif » ou « négatif ») :

Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre de l'induration est inférieur à 5 mm.

Une Réaction est jugée positive lorsque le diamètre de l'induration est supérieur ou égal à 5 mm. (61) (62) (63).



Figure 3.1: Inoculation de la tuberculine par voie intradermique a la face antérieure de l'avant-bras (61)

3.2.2. Radiographies pulmonaires :

La radiographie pulmonaire est l'examen de radiologie le plus souvent prescrit à l'urgence, représentant entre 30 et 50% des examens d'imagerie. Un grand nombre de pathologies pulmonaires, pleurales, aortiques, cardiaques, osseuses et des tissus mous peuvent se manifester à la radiographie pulmonaire (64).



Figure 3.2 : Opacité pulmonaire intéressant tout le poumon droit évoquant une pleurésie pulmonaire (65).



Figure 3.3 : Opacité pulmonaire droite intéressant le quadrant infero-interne au cours d'une tuberculose pulmonaire (65)

3.2.3 Diagnostic bactériologique :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose repose sur la mise en évidence des bacilles de la tuberculose (66)

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries, après les avoir colorées à la fuchsine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'auramine) l'examen microscopique met donc en évidence des bacilles acido-alcool-résistants sans faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques (67).

3.2.3.1 L'examen microscopique :

L'examen microscopique est essentiel car il permet de faire, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates pour l'entourage. Dans les pays en voie de développement, où la culture et les méthodes moléculaires sont difficiles à implanter, il est fondamental (67).

3.2.3.2. Préparation des frottis pour examen direct :

- L'étalement: se fait sur une lame microscopique neuve à l'aide d'une anse de platine préalablement flambée et refroidie par des mouvements de va-et-vient permettant de dissocier les éléments.
- Le séchage : il se fait à l'air libre pendant un laps de temps ou sur une plaque chauffante à température douce.
- La fixation : Elle consiste à recouvrir les lames avec de l'alcool sur le support chauffant, l'alcool s'évapore en quelques minutes.
- La coloration par la méthode de Ziehl Neelsen : On l'utilise pour mettre en évidence les propriétés d'acido-alcool-résistance du mycobactérium.

Elle se déroule comme suit

- fixer le frottis sur la lame
- recouvrir le frottis fixé de fuchsine phéniquée pendant trois minutes
- chauffer, rincer à l'eau courante et décolorer avec mélange d'acide et d'alcool pendant trois à cinq secondes
- colorer au bleu de méthylène pendant 30 secondes.
- rincer de nouveau à l'eau courante.
- observer au microscope optique (utiliser l'objectif immersion X100). Et les BAAR apparaissent comme des chapelets de bâtonnets rouges, de 2 à 4 µm de long et de 0,2 à 0,4 µm de large sur fond bleu (55).

3.2.4. Culture :

Lorsque l'examen microscopique est négatif, le clinicien est amené à attendre les résultats de la culture pour confirmer le diagnostic. La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique (la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion plus importante encore des cas extra-pulmonaires documentés sont négatifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par la culture).

En raison de la croissance lente des mycobactéries, il est souvent indispensable d'attendre plusieurs semaines, pour obtenir le résultat. Sur le milieu solide le Loewenstein-Jensen, les colonies sont détectées en moyenne en trois à quatre semaines.

Avec les milieux de culture liquides, dont beaucoup de laboratoires disposent aujourd'hui (milieu MGIT), la détection de la multiplication, basée sur divers principes physico-chimiques se fait une semaine plus tôt en moyenne. La culture permet de faire l'identification du complexe Mycobacterium Tuberculosis par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et de procéder à la mesure de la sensibilité aux antibacillaires (67).

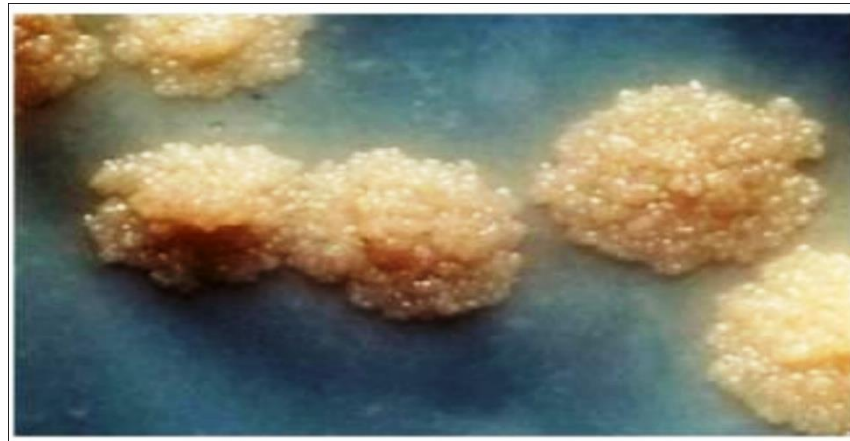


Figure 3.4. Grosses colonies en «chou-fleur» : M. Tuberculosis (68)

3.3 Traitement de la tuberculose :

Le traitement de la tuberculose maladie est bien codifié, il est basé sur l'association de quatre (ou trois) antituberculeux contenant au moins deux antituberculeux majeurs, à savoir la rifampicine (RMP) et l'isoniazide (INH).

Le traitement se déroule en deux phases : une phase initiale de deux mois : la quadrithérapie ferait mieux que la trithérapie initiale (69) (70) et une phase de continuation : bithérapie de durée variable selon les modalités.

L'administration se fait, selon le type de tuberculose traitée et selon les sociétés savantes :

-RHZ (Rifater®): se présentant sous forme de cp composé de R à 120 mg, de H à 50 mg et de Z à 300 mg. La posologie quotidienne est de 1 cp/12 kg/j, soit 4 cp/j pour un poids en deçà de 50 kg, 5 cp/j pour un poids de 50 à 60 kg, 6 cp/j pour un poids de 60 à 70 kg et 7 cp/j pour un poids au-delà de 70kg.

-RH (Rifinah®): se présentant sous forme de cp composé de R à 300 mg et de H à 150 mg. La posologie quotidienne est de 1 cp/30 kg/j, soit en général 2 cp/j pour un adulte.

-RHZE : se présente sous forme de cp composé de R à 150 mg, de H à 75 mg, de Z à 400mg et de E à 275 mg.

-EH : se présente sous forme de cp composé de E à 400 mg et H à 75 mg (55).

But thérapeutique : (59)

Le but du traitement est de :

- Stériliser les foyers infectieux.
- Eviter les complications.
- Eviter les rechutes post thérapeutique.
- Eviter l'émergence de mutants résistants.

Cas particulier du traitement de la ITB :

→**En cas d'ITBL latente** on traite classiquement avec 6 H ou 4 RH. La tendance actuelle est de tenir compte du terrain et du contexte car le risque de passage vers la tuberculose maladie n'est pas le même:

-Chez un adulte sain avec une bonne condition sociale le risque de tuberculose maladie est de 10%, donc on recommande une abstention thérapeutique.

- Chez les enfants et adolescents où le risque de tuberculose maladie est de 30%, le schéma 6 H est recommandé.

-Chez les immunodéprimés (VIH, CTC) le risque est très élevé de l'ordre de 100%, il est recommandé de traiter comme une tuberculose maladie.

→En cas de **ITB patente** il est recommandé de traiter comme une tuberculose maladie (68).

3.3.1 Les antituberculeux de première ligne :

Isoniazide (INH): Il a une activité bactéricide élective sur les mycobactéries surtout en phase de division, il évite l'apparition de résistance en inhibant la synthèse de l'acide mycolique et en attaquant la paroi des micro-organismes sensibles. Il est rapidement absorbé par voie orale et métabolisé par le foie par acétylation, la demi-vie plasmatique est d'une heure chez l'acétyleur rapide à 6 heures chez l'acétyleur lent. Il diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les épanchements séreux, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (55).

Rifampicine (R) : C'est Antibiotique semi synthétique, bactéricide et stérilisant, il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes. Elle est bien

absorbée par voie digestive, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, la demi-vie plasmatique est de deux à quatre heures. Elle est métabolisée rapidement par le foie en désacétyl rifampicine et est excrétée dans la bile et les urines. Elle diffuse dans le LCR, surtout en cas de méningite, traverse la barrière foeto-placentaire et passe dans le lait maternel.

Pyrazinamide (PZA) : C'est un dérivé de la nicotamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux. Il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement.

La résistance secondaire se développe rapidement mais la résistance primaire et croisée avec d'autre antituberculeux est rare.

Il est bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en deux heures, sa demi-vie plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale).

Il est métabolisé dans le foie en acide pyrazinoïque, et élimine dans les urines. Il diffuse rapidement dans les liquides organiques, les sécrétions et le LCR.

Ethambutol (E) : Il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Il agit par interférence avec l'Acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux. Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est de 5 microgrammes/ml deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est de six à huit heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). L'Ethambutol est métabolisé en partie par le foie et est éliminé surtout par le rein. Il traverse la barrière foeto-placentaire et diffuse peu dans le LCR (sauf en cas de méningite) et dans les épanchements.

Streptomycine (S) : C'est un antibiotique du groupe des aminosides. Elle a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux et est très active en extra cellulaire. Elle traverse la membrane bactérienne et se fixe sur un récepteur ribosomal spécifique. Elle est administrée par injection intra musculaire et le pic sérique est atteint en 90 minutes après l'injection. La demi-vie plasmatique est de deux heures. La majorité de la dose administrée est éliminée dans les urines. La streptomycine diffuse dans les liquides extracellulaires, les épanchements pleuraux et péritonéaux, et traverse la barrière foeto-placentaire.

3.3.2 Les anti-tuberculeux de seconde ligne :

Les médicaments de seconde intention utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles résistants et multi résistants sont moins efficaces et plus coûteux (55).

Tableau 3.1 : Les antituberculeux de seconde ligne (55).

Molécules	Spécialité	Présentation	Dose /24h
Kanamycine	KANAMYCINE	Amp. 200mg Amp. 100mg	15 mg/kg
Amikacine	AMIKLIN	Amp. 200mg Amp. 500mg Amp. 1000mg	15 mg/kg
Capréomycine	CAPASTAT	Amp. 1000mg	15 mg/kg
Sparfloxacin	ZAGAN	Comp. 100mg	7,5 mg/kg
Ofloxacin	OFLOCET	Comp. 200mg Comp. 500mg Soluté 200mg	15mg/kg
Ciprofloxacine	CIFLOX CIFRAN CIPROXINE	Comp. 250mg Comp. 500mg Comp. 750mg Soluté 200mg	15mg/kg
Rifabutine	RIFABUTINE	Gélule 150mg	5mg/kg
Clofazimine	LAMPRENE	Comp. 50mg	100-300 mg
Cyclosérine	DECICLOSERINE SEROMYCIDE	Comp. 250mg	15-20mg/kg

3.3.3. Effets secondaires des antituberculeux :

Comme toute chimiothérapie, celle de la tuberculose provoque un certain nombre d'effets secondaires. Ceux-ci sont moins fréquents au cours de la chimiothérapie de courte durée. Ils surviennent généralement lors du premier trimestre du traitement. Une posologie appropriée des médicaments, en fonction du terrain, et un examen clinique, éventuellement complété par un bilan biologique, sont les moyens qui permettent de prévenir et de limiter les effets secondaires des antibacillaires (55).

Tableau 3.2: Effets secondaires des antituberculeux (71).

Médicament	Fréquents	Occasionnels	Rares
isoniaside	-	-Hépatite -réaction cutanée d'hypersensibilité -neuropathie périphérique	-vertiges -convulsion -névrite optique -trouble mentaux -anémie hémolytique -agranulocytose -réaction lupique -arthralgie -gynécomastie
rifampicine	-	-hépatite -reaction cutanée -trouble digestifs -thrombopénie -purpura -état fébrile -syndrome grippal	-dyspnée -anémie hémolytique -insuffisance rénale
pyrazinamide	-anorexie -flush -nausées	-hépatite -vomissement -arthralgie -hyperuricémie -réaction cutanée	-goutte - photosensibilisation
ethambutol	-	-névrite rétrobulbaire -arthralgie	-hépatite -réaction cutanée -neuropathie périphérique
streptomycine	-	-ototoxicité -nephrotoxicité	-réactions cutanées

Tableau 3.3 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux

Médicament	Effets
Anti-vitamines K	Diminution de l'effet anticoagulant
Contraceptifs oraux	Diminution de l'effet contraceptif
Corticoïdes	Diminution de l'efficacité des corticoïdes
Digitalines	Diminution de l'efficacité des digitalique
Hypoglycémiants oraux	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Novobiocine	Risque d'hépatite avec ictère
Phénobarbital	Risque toxique élevé
Benzodiazépine	Diminution de l'effet de la rifampicine
Probénicide	Augmentation de la toxicité de la rifampicine

3.4 Vaccination

3.4.1. Le bacille de Calmette et Guérin : BCG

La vaccination par le BCG est une composante du Programme National d'immunisation (PNI). Elle est effectuée à la naissance. Elle doit être poursuivie partout dans le pays par le PNI et, particulièrement, durant les journées nationales de vaccination (JNV).

Il est injecté par voie intradermique au niveau du tiers supérieur de l'avantbras gauche, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05) chez les enfants âgés de moins d'une année (72).

Cependant, malgré les excellents résultats obtenus lors des premiers essais cliniques, l'efficacité du BCG est actuellement sujette à controverses. Il est généralement admis qu'il assure une bonne protection des jeunes enfants contre les formes graves telles que les miliaires et les méningites tuberculeuses.

Le BCG est contre-indiqué en cas de déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire. Et temporairement en cas de maladie dermatologique étendue évolutive (eczéma en période suintante).

3.4.2. Les nouveaux vaccins vivants :

Dès l'arrivée des technologies modernes basées sur l'ADN recombinants et adaptées aux mycobactéries, des tentatives ont été entreprises pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse protectrice plus efficace. Une des premières stratégies visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines (72).

Chapitre 4 : Matériels et méthodes

4.1 Cadre et Type de l'étude	34
4.2 Population d'étude.....	34
4.3 Paramètres étudiés.....	34
4.4 Analyses statistiques	35

Chapitre 4 : Matériels et méthodes

4.1 Cadre et Type de l'étude

Une étude transversale rétrospective et descriptive a été réalisée au niveau du service des maladies infectieuses du centre hospitalo-universitaire de la wilaya de Sidi Bel Abbes, incluant 118 cas de tuberculose extra pulmonaire, les données ont été collectées à partir des dossiers des patients entre février et avril 2021.

4.2 Population d'étude

4.2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant une tuberculose extra pulmonaire initialement évoquée et confirmée par des données cliniques et biologiques pendant la période de l'étude ont été inclus.

4.2.2. Critères d'exclusion

- Tous les cas de tuberculose non confirmé cliniquement ;
- Tous les patients atteints d'une coïnfection tuberculeuse-VIH hospitalisés n'ont pas été inclus dans l'étude.

4.3 Paramètres étudiés

Toutes les données ont été recueillies sur des registres de déclaration d'après une fiche d'exploitation qui inclut les paramètres suivants :

4.3.1 Données épidémiologiques

- Age et sexe
- Origine géographique

4.3.2. Données des examens para cliniques

- Radiographiques
- Biologiques

4.4 Analyses statistiques

- Les analyses statistiques ont été réalisées suite à la saisie des données sur Microsoft Excel 2007.
- Les dossiers médicaux de tous les patients ont été résumés sous forme de tableaux récapitulatifs.

Chapitre 5 : Résultats et discussion

5.1	Données épidémiologiques :	37
5.2	Données paracliniques :	39
5.3	Données cliniques :	40

Chapitre 5 : Résultats et discussion

5.1 Données épidémiologiques :

5.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

La prédominance masculine est retrouvée dans de nombreuses séries, elle s'explique en partie par un mode de vie différent selon le sexe (activités, déplacement,.....) (1)

Dans notre série, on note une prédominance masculine avec une incidence de 63.56 %, alors que seulement 36.44 % des cas sont de sexe féminin, avec un sex-ratio égal à 3.

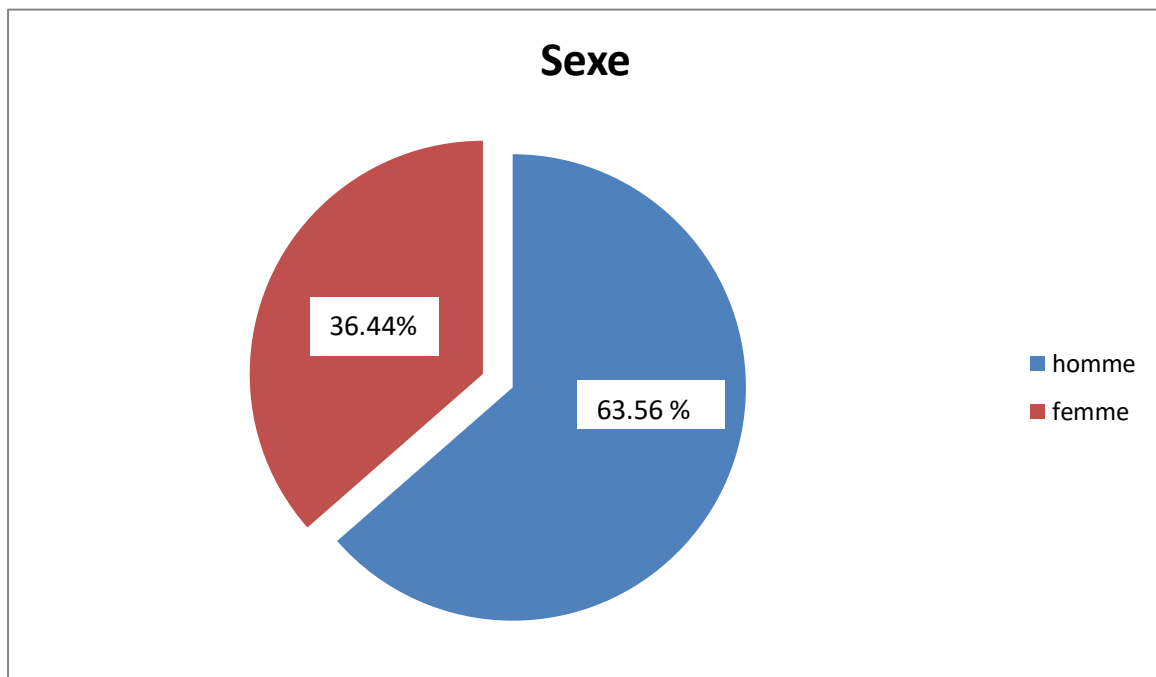


Figure 5.1 : Répartition des patients selon le sexe.

5.1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

La tuberculose est une maladie de l'adulte jeune, dans notre étude 27.12 % des patients se situaient dans la tranche d'âge de 31-40 ans. L'âge moyen était de 41 ans avec des extrêmes allant de 15 à 78 ans.

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population d'adultes jeunes, ceci pourrait être dû à une diversité dynamique qui caractérise ce groupe (travail collectif, fréquentation des clubs sportifs...). Cependant, la maladie n'épargne pas les enfants, bien que cette tranche d'âge n'ait pas été étudiée dans notre série ou le plus jeune patient avait 15 ans, et n'épargne pas non plus les sujets âgés de plus de 60 ans qui représentent 17.8 % des cas dans notre série.

Nos constatations étaient en accord avec celles de Kadi en 2019 et avec les résultats de l'étude du profil de la tuberculose en Algérie publié par l'OMS en 2016 (2).

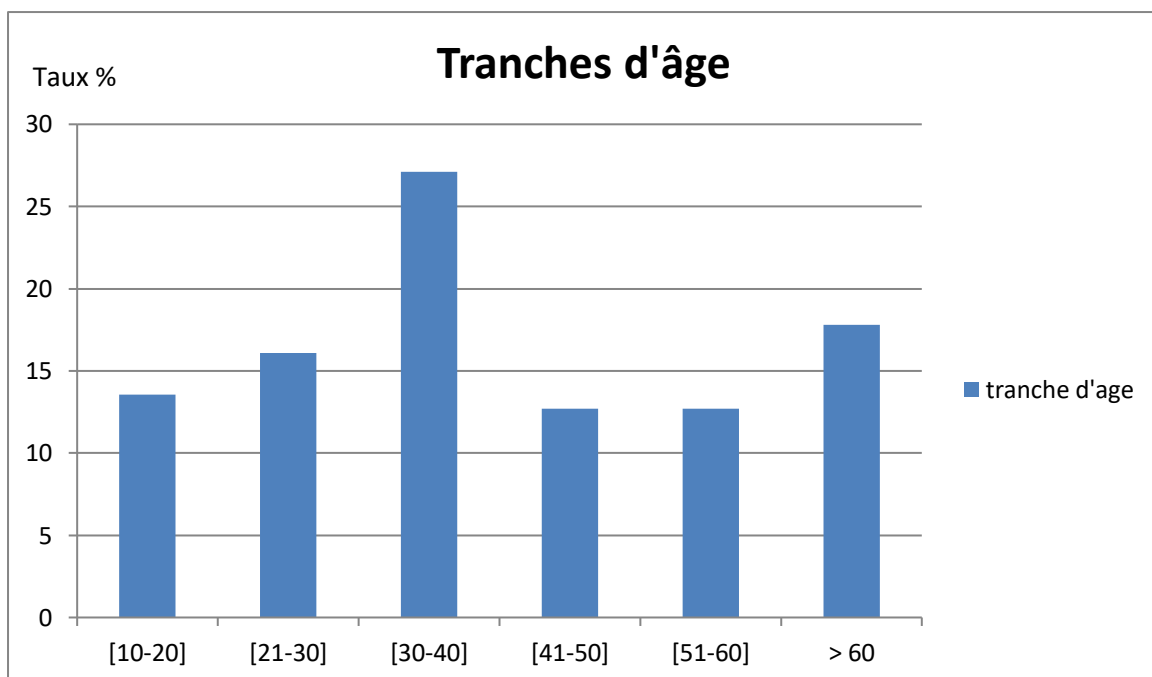


Figure 5.2 Répartition des patients selon les tranches d'âge

5.2. Données para cliniques:

5.2.1. Répartition des patients selon la provenance :

Dans la région étudiée la tuberculose semble suivre une évolution régressive au cours des dernières années, bien qu'elle reste une maladie assez importante qui sévit encore au sein de la région (2).

La majorité de nos patients sont issus de zones urbaines (80,51%), alors que ceux qui vivent en milieu rural représente (19,49%).

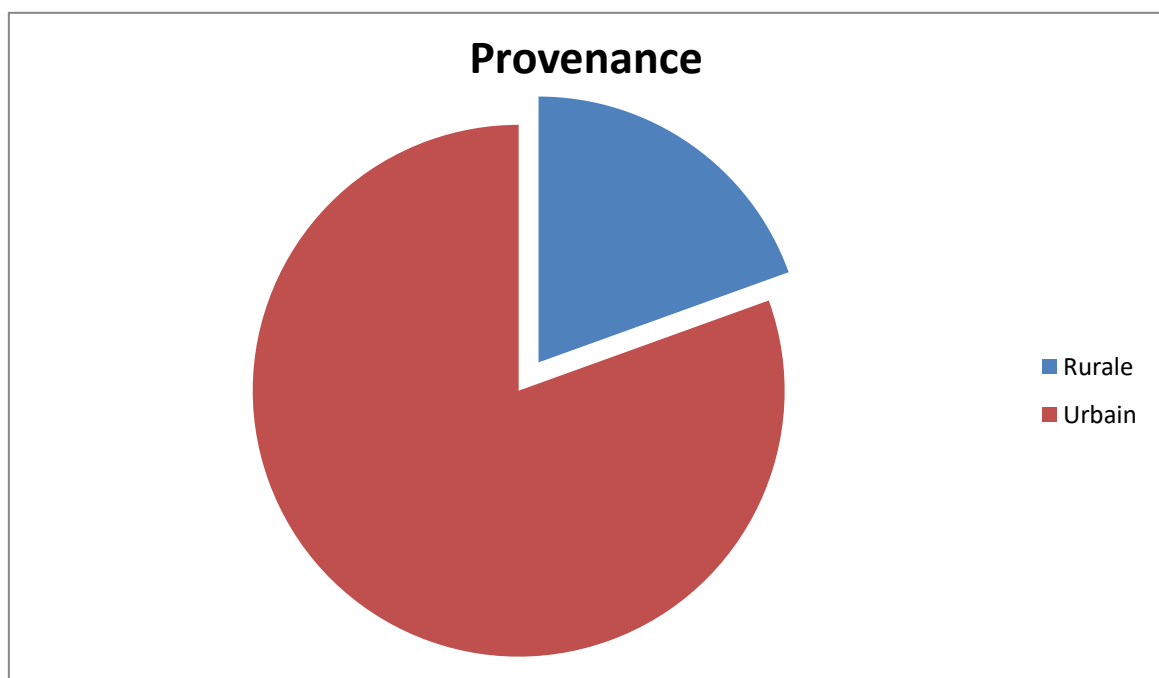


Figure 5.3 : Répartition des patients selon la provenance.

5.3. Données cliniques

5.3.1. Répartition des patients selon les antécédents personnels :

Dans notre étude 5 patients étaient diabétiques type 1 soit un pourcentage de 4,25. Les patients diabétiques constituent un groupe de sujets vulnérables aux infections et notamment à la tuberculose, justifiant l'intérêt d'un dépistage précoce en présence d'un contage tuberculeux ou des signes d'appels (3).

Tableau 5.1 : Répartition des patients selon les antécédents personnels

	Fréquence	Pourcentage
Adénome de la prostate	2	1,7
ulcère gastrique	1	0,8
Alzheimer	1	0,8
Asthme	1	0,8
AVC ischémique	1	0,8
Cardiopathie	1	0,8
Diabète	5	4,2
HTA	3	2,5
Hypothyroïdie	1	0,8
Myopie	1	0,8
myopie.	1	0,8
Paludisme	1	0,8
Pneumothorax	1	0,8
Polyradiculonévrite chronique	1	0,8
RAS	95	80,5
sinusite chronique	1	0,8
Trisomie21	1	0,8
Total	118	100,0

5.3.2. Répartition des patients selon les antécédents familiaux :

L'association du diabète à la tuberculose est bien établie, en effet, le terrain diabétique prédispose à des formes de tuberculose plus graves, avec des localisations atypiques et des anomalies radiologiques souvent étendues, suggérant ainsi, un lien entre ces deux maladies. (5). Dans notre étude 4 patients ont des parents diabétiques.

Tableau 5.2 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

	Fréquence	Pourcentage
cancer de la vessie	1	,8
Cardiopathie	1	,8
Cirrhose	1	,8
Dysthyroidie	1	,8
Troubles psychologiques	1	,8
cancer hépatique	1	,8
Diabète	4	3,4
HTA	3	2,5
HTA, Diabète	2	1,7
RAS	99	83,9
TBC	4	3,4
Total	118	100,0

La tuberculose extra-pulmonaire ne peut être transmise que lorsque les lésions tuberculeuses sont ouvertes, de leurs parts ont démontré que l'augmentation des cas de tuberculeux extra pulmonaire serait due au manque de médecins de toutes spécialités (6).

Dans notre série la notion de contag tuberculeux a été trouvée chez 4 personne qui ont des antécédents familiaux de la tuberculose se qui représente 3.39 %

Dans la littérature la fréquence du contag tuberculeux oscille entre 10 et 25% (7).

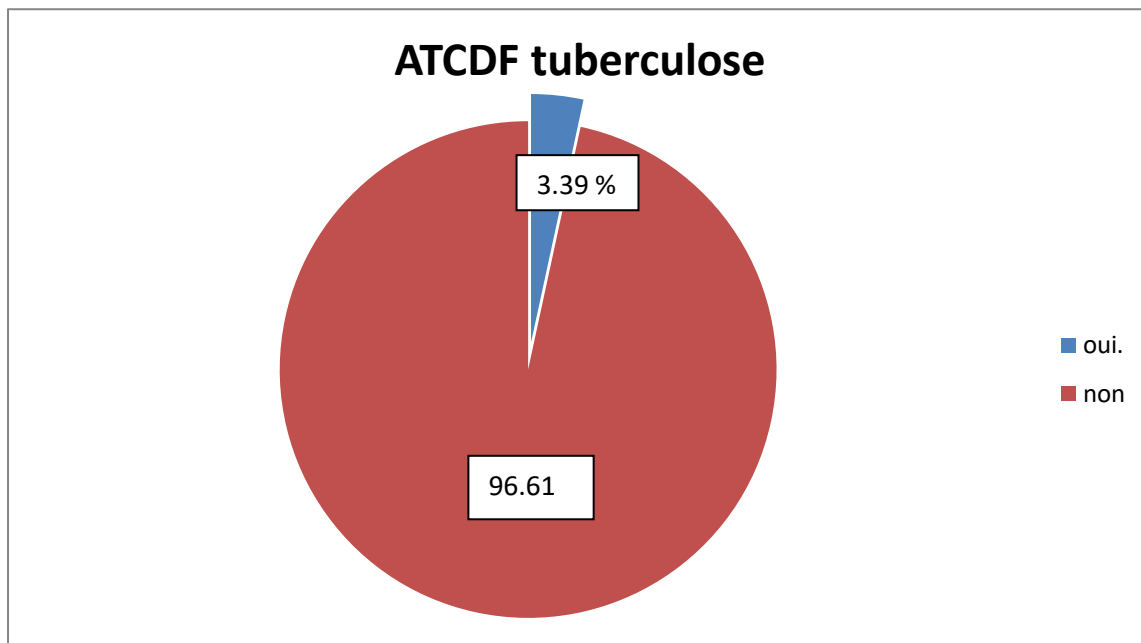


Figure 5.4 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de tuberculose pulmonaire

5.3.3. Répartition des patients selon la température corporelle :

L'altération de l'état général était prédominante. Elle était présente chez tous nos patients, suivie par la fièvre dans 19.98 % des cas, avec une moyenne de 37.35 °C (figure 5.5).

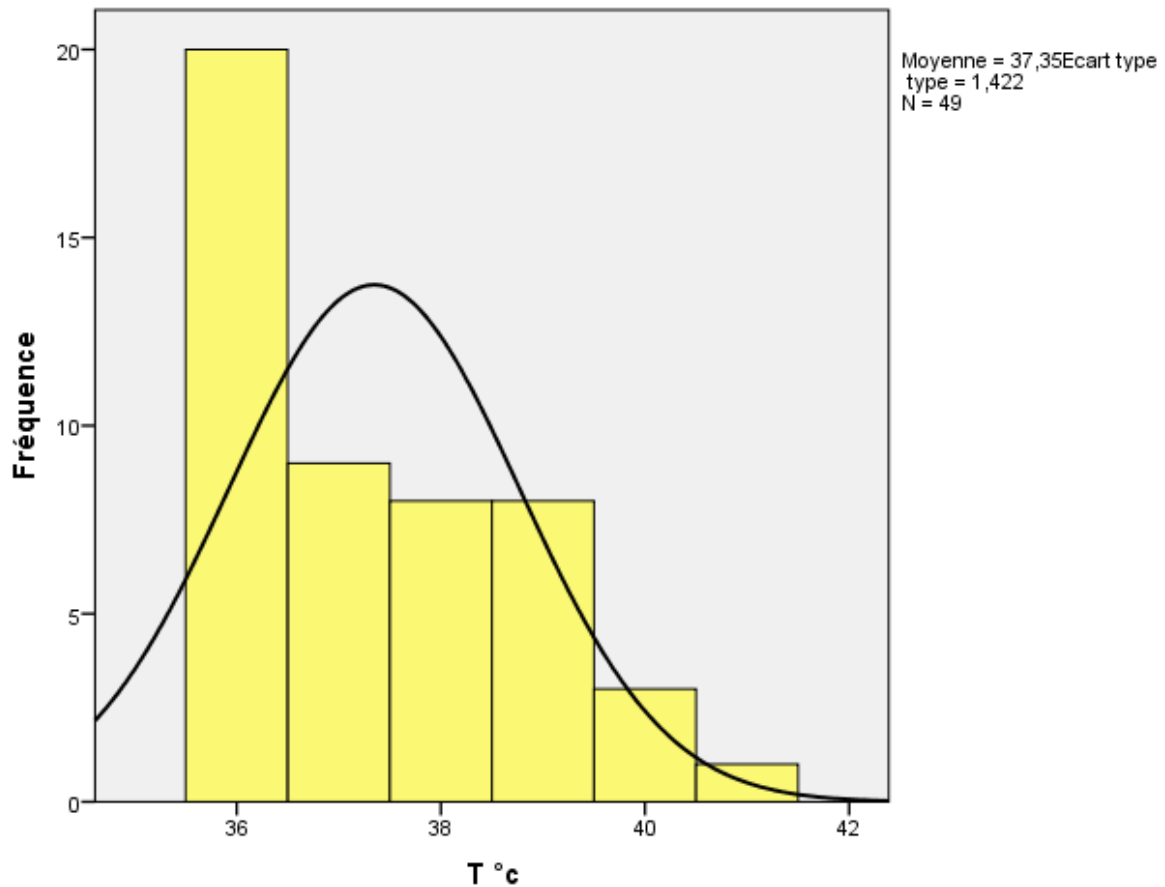


Figure 5.5 : Répartition des patients selon la température corporelle

5.3.4. Volet biologique :

- a. **La numération et formule sanguine (NFS) :** Elle a été demandée chez tous les patients, elle a révélé une hyperleucocytose, associée à une anémie inflammatoire dans 25% des cas.

- b. **La vitesse de sédimentation (VS) et la CRP :** Le syndrome inflammatoire non spécifique d'importance variable s'observe dans la quasi-totalité des cas de tuberculose. La vitesse de sédimentation est habituellement élevée à plus de 60 mm à la première heure. Le taux de la protéine C réactive peut être modérément augmenté à 30 mg/l, ou peut être très élevé à plus de 60 mg/l. Une anémie inflammatoire parfois accompagnée d'une hyperleucocytose est classique (8). Durant notre enquête le dosage de ces deux marqueurs a été réalisé chez tous les patients, et les taux étaient très élevés chez 46.61% des cas.

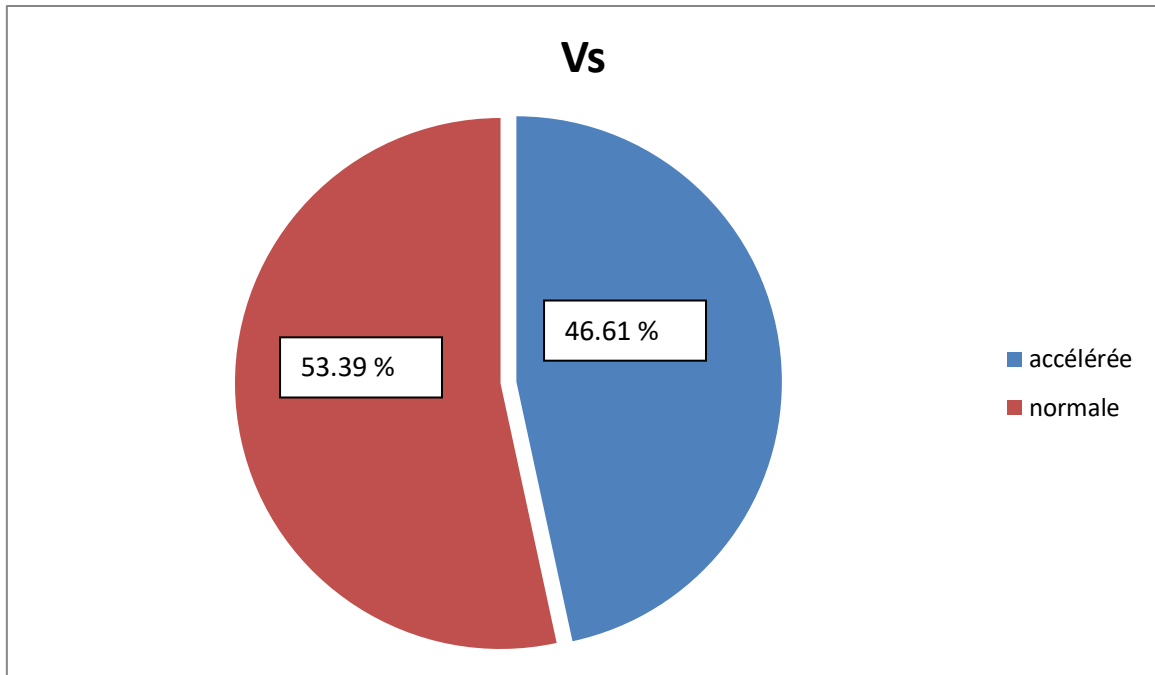


Figure 5.6 : Répartition des patients selon la vitesse de sédimentation (VS)

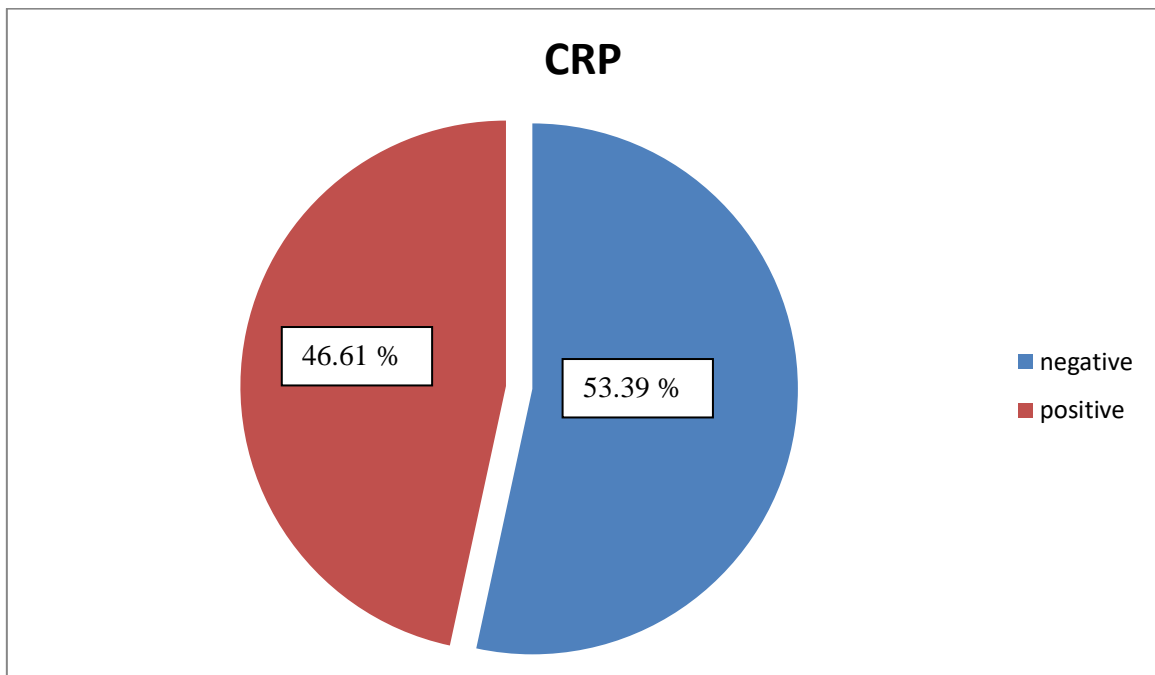


Figure 5.7: Répartition des patients selon la protéine C réactive (CRP).

5.3.5. Répartition de la tuberculose extra pulmonaire en fonction de la localisation

La capacité des espèces du MTC à infecter plusieurs tissus au niveau de l'organisme a été la cause de la naissance des nouvelles formes de tuberculoses difficiles à diagnostiquer dites extra-pulmonaires (9)

L'atteinte du système nerveux central est une des expressions les plus sévères de la tuberculose. Le retard du diagnostic, en raison des difficultés d'accès aux soins dans les pays pauvres en est l'une des causes (10).

Très schématiquement, la tuberculose du système nerveux central (SNC) peut être à l'origine :

- d'une méningite et/ou d'une méningoencéphalite .
- d'une atteinte médullaire ou radiculaire.
- d'une lésion expansive intracrânienne ou intramédullaire. (11)

Parmi les cas de TBEP qu'on a examinés ; 71% des patients présentaient une TBEP du système nerveux central, la tuberculose ganglionnaire représentait 11% des cas et 7% seulement avaient une tuberculose péritonéale.

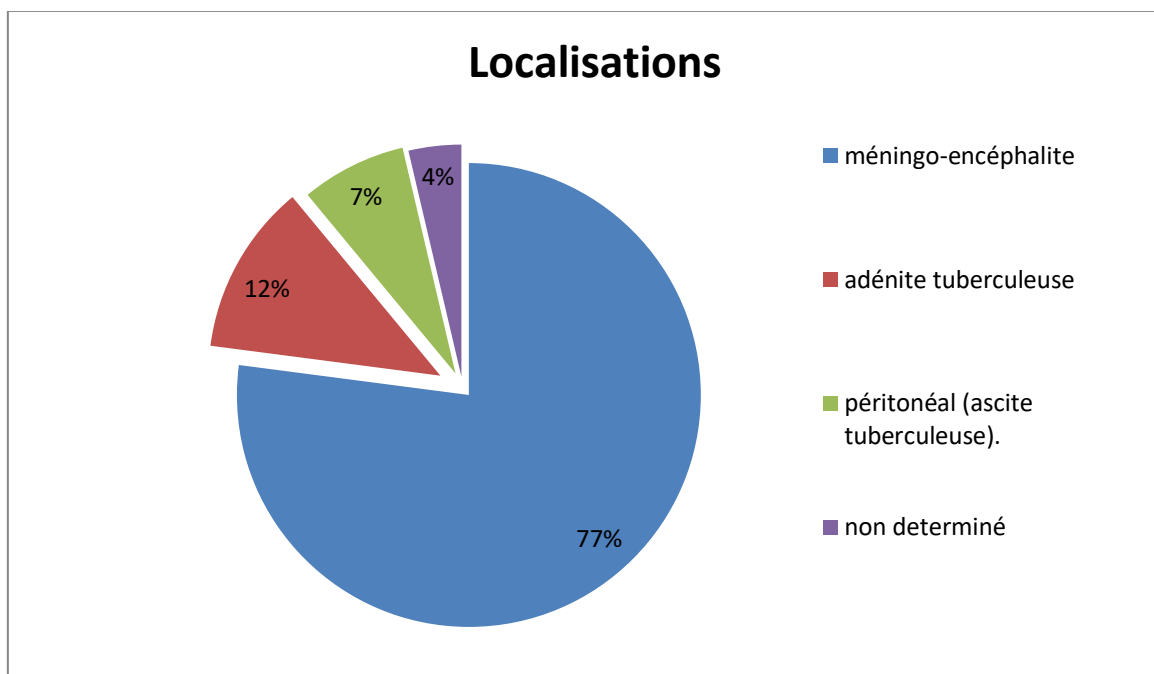


Figure 5.8 : Répartition de la tuberculose extra pulmonaire en fonction de la localisation

Conclusion

La tuberculose reste toujours un déficit pour la santé publique des pays en cours de développement notamment en Algérie.

Malgré la gratuité de la prise en charge des cas, l'incidence annuelle est toujours élevée.

Les résultats de notre enquête épidémiologique sur la population étudiée atteinte de tuberculose ont mis en évidence:

- la prédominance de la forme méningo-encéphalite.
- le sexe masculin est le plus touché.
- La tranche d'âge la plus affectée est [31-40ans], lié aux activités qui provoquent une exposition forte aux facteurs de risque.

Le traitement efficace est une condition nécessaire, mais non suffisante, il ne suffit pas de diagnostiquer et de traiter les malades, mais il faut s'attaquer à la source.

Il est donc impératif de renforcer la lutte antituberculeuse par la création de centres de prise en charge de la tuberculose et par la collaboration efficace entre les différentes structures (médecine interne –gastrologie -maladies infectieuses-laboratoires ...) pour vraiment avoir un diagnostic exact, rapide aboutissant à un traitement efficace.

Références bibliographiques

1. Aubry P, Kamanfru G, Mlika-Cabanne N, Nikoyagize E, Fagard C, Niyongabo T, Larouze B. La tuberculose a l'heure du Sida en Afrique Sub saharienne. Experience d'un pays d'Afrique central : Burundi. *Med Trop.* 1994;54 :67-74. .
2. OMS. Global tuberculosis control. [http://www.who.int/tb/publications/global report](http://www.who.int/tb/publications/global_report) 2011.
3. Nour-Dine, El Amine El Alami Mohamed. Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire e la tuberculose ganglionnaire. Juin / 2013.
4. Diallo M B. La tuberculose extra-pulmonaire au cours de l'infection à VIH, Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs: A propos de 247 cas colligés à la clinique des maladies infectieuses de Fann. [These : Med] Dakar 2006 ; . N02 :108p.
5. Lacut J, Dupon M, Paty M. Tuberculoses extra pulmonaire: Revue des possibilités de diminution des délais d'intervention thérapeutique. *Med Mal Infect* . Vol. 1995 ; No25 : 304-20.
6. yasmine, aitouslimane. aspect epidemiologique et clinique de la tuberculose extrapulmonaire . 2017.
7. INSP. institut national de sante publique . 2015.
8. Toujani S, et al. *La primo-infection et la tuberculose pulmonaire.* s.l. : Rev Pneumol Clin, 2015. 71:73-82.
9. Fiske CT, Griffin MR et al. *Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study.* s.l. : BMC Infect Dis , 2010. 10.16.
10. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. *A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.* . 2005.
11. Müller B., Dürr S., Alonso S., Hattendorf J., Laisse CJ. et al. *Zoonotic Mycobacterium bovis-induced tuberculosis in humans.* *Emerging Infect. Dis.* 2013. 19, (6), 899-908. .
12. Tuberculosis., Online Textbook of Bacteriology. Mycobacterium tuberculosis and. Online Textbook of Bacteriology. Mycobacterium tuberculosis and Tuberculosis. [En ligne] [Citation : 13 avril 2021.] <http://textbookofbacteriology.net/tuberculosis.html>.
13. *Global epidemiology of tuberculosis.* dye, C. 2006, lancet, pp. 367:938-940.
14. *the history of tuberculosis:from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus.* Barberis, I, Bragazzi, N.L et Galluzzo, L.and Martini,M. 2017, journal of preventive Medicine and Hygiene, pp. 58;E9-E12.
15. Rapport 2013 de l'OMS sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.
16. OMS. Global tuberculosis control. <http://www.who.int/tb/publications/global>.

17. Rogeaux O, Gentillini M. *Tuberculose et infection par le VIH en Afrique*. SIDA FRIQUE : 1993. No14 :7-15..
18. Menard D, Pecarrere JL, Ramaroson F, Lesbordes JL, Andrianirinarisoa R, Razafitsiarovana et Coll. *Les tuberculoses extra-pulmonaires à Antananarivo, principales localisations et diagnostic biologique*. Arch Inst Pasteur Madagascar : s.n., 1995. No62 (1):77-82.
19. 2017, Organization) WWH. Global Tuberculosis Report 2017.
20. Guechi A S, Ayed H, Boughandjioua S, Boukhris N, Chelghoum A. *la tuberculose extra pulmonaire en médecine interne : à propos de 185 cas*. Médecine interne. CHU Annaba, Algérie. : Revue de médecine interne , 2009. No 30 (54) pS398. .
21. F., Boulahbal. *Bactériologie de tuberculose. Aspects diagnostiques thérapeutiques et organisationnels*. alger : Office des publications universitaires, 1985. Pp 2-82 .
22. kheira, kadi. *tuberculose pulmonaire et extra plmonaire dans la ville de sidi bel abbes ;aspect clinique et traitement* . sidi bel abbes .algerie : s.n., 2019. P 09.
23. publique, INSP .institut national de sante. s.l. : releve epidimiologiques mensuels , 2015.
24. Brisson., J.D, Gagnon., C, Ève Leblanc., M, Lussier., A. *Portrait épidémiologique de la tuberculose*. au Saguenay-Lac-St-Jean : s.n., 2011. P 30.
25. Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L. *Host evasion and exploitation schemes of Mycobacterium tuberculosis*. . Cell : s.n., 2014. 159(7):1497-509..
26. Hmama Z, Pena-Diaz S, Joseph S, Av-Gay Y. *Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by Mycobacterium tuberculosis*. Immunol Rev. 2015. 264(1):220-32..
27. Bruns H, Stenger S. *New insights into the interaction of Mycobacterium tuberculosis and human macrophages*. s.l. : Future microbiology, 2014;. 9(3):327-41.
28. Philips JA, Ernst JD. *Tuberculosis Pathogenesis and Immunity*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012. 7(1):353-84.
29. Long R, Ellis E zds. *canadian tuberculosis standards*. ottawa, ON ,canada : canadian lung association and public health agency, 2007.
30. publique, Ministère de la sante. *Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies Guide de la lutte antituberculeuse. 3ème Ed*. . 2011.
31. Ramakrishnan L 2012 revisiting the role of the granulosa in tuberculosis. Nae Rev Immunol.
32. asb, FARES. Registre belge de la tuberculose ,. 2013.
33. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. . pii:. doi:10.1016/S0140-6736(15)00151-8. 2015 Sep 13, S0140-6736(15)00151-8.
34. Truffot-Pernot C, Benoist (de) AC, Schwoebel V, Tystram D, Grosset J, Robert J, et al. Surveillance active de la méningite tuberculeuse en France en 1995. Bull Epidémiol Hebd. 1998, 12:49–50.

35. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633—43.
36. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, et al. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis* 2007;11:348—54.
37. . Mazza-Stalder J, L Nicod L, Janssens JP. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 566-78.
38. Zoguéréh DD, Andrieux C, Abakar A, et al. Tuberculome intracrânien en milieu africain sans neuro-imagerie À propos d'un caset revue de la littérature. *Sante* 2003; 13(3): 183-90.
39. Psimaras D, Bonnet C, Heinzmann A, et al. Solitary tuberculous brain lesions : 24 cases and a review of the literature. *Rev Neurol* 2014; 170: 454-63.
40. S. Hammi 1,*, J. Bourkadi 2. *Faculté de médecine et pharmacie Tanger, Rabat, Maroc*. Vol. 20e Congrès de pneumologie de langue française — Lille, 29—31 janvier 2016.
41. La tuberculose extrapulmonaire, J. Mazza-Stalder a, 29 mars 2012.
42. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep* 2008;9:305—13.
43. Prtiset E. Tuberculose vertebrale de l'adulte. in: EMC-Appareil locomoteur. Paris: Elsevier Masson SAS, 2010-15-852-A-10-.
44. Ludwig B; Lazarus A; Musculoskeletal tuberculosis. *Dis Mon* 2007;53:39-45.
45. - Clevenbergh P, Maitrepierre I, Simoneau G, Raskine L, Magnier J Det al. Lymph node tuberculosis in patients from regions with varying burdens of tuberculosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Presse Med* 2010;39: 223-30.
46. - Yu M, Liu Q, Song HP, Han ZH, Su HL, He GB, Zhou XD. Clinical Application of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Diagnosis of Superficial Lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 2010; 29:735-40.
47. Zellweger., J.P. 2007. Manuel de la tuberculose. Ligue pulmonaire suisse. 74p. .
48. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, et al. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122:900—5.
49. Cherian G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004;80:262—6.
50. El Harim., R.L, El Matar., A, Jorio., M, El Malki Tazi., A. 2007. Aspects de la tuberculose de l'enfant. *Maroc Médical* 29(4) :13p. .
51. Andrejak., Bonnaud., Cadranel., Chinet. , Marquette. 2010. Tuberculose. Item 106. 26p.
52.] C.D.C. Reported tuberculosis in the United States. GA, U.S: Department of Health and Human Services C; 2009. p. 2009.
53. Udwardia ZF, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. *Curr Opin Pulm Med*;16:399—406.

54. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest* 1991;99:1134—8.
55. La tuberculose extra-pulmonaire: Aspects épidémiologiques et histo-pathologiques dans le service d'anatomie et.
56. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S121-30. doi:10.1.
57. J Zellweger JP. La tuberculose multirésistante : extension, menace et solution. *Rev Mal Respir* 2011;28:1025—33.
58. a Service de pneumologie, CHU Côte-de-Nacre, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 05; b UMR Inserm 1086 : « Cancers et Préventions », université de Caen Basse-Normandie, 14032, Caen cedex 5, France, c Centre de prévention des maladies infectieuses, 14000 C.
59. aitoulimane yasmine; aspect épidémiologique et clinique de la tuberculose extrapulmonaire . 2017, 114/17.
60. carbonnelle .B; Dailloux .M, lebrun.L, Maugein J; pernot.C; 2003. Cahier de formation biologie médicale N29. Mycobacteries Mycobacterioses BIOFORMA formation continue des biologistes, 158P.
61. l'intradermo -réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France; *Rev Mal Respir* 2003; 20; 7S27-7S33.
62. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and Treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221 S247.
63. R.Yahiaoui, Comparaison du QuantiFERON-TB-Gold in-tube et de l'intradermoréaction à la tuberculine dans l'aide au diagnostic, *Rev Mal Resp* 2017 ;34 :241.
64. Sylvain Caron, M.D., est résident sénior en radiologie diagnostique au Département de radiologie de. *L'imagerie pulmonaire : quoi voir, quoi prescrire donnée le 9 novembre 2012 dans le cadre des.*
65. Prévalence de la tuberculose en milieu carcéral à Conakry, République de Guinée Prevalence of tuberculosis in the prison population of Conakry, Guinea Republic H. Bah a, F.A. Cisse c L.M. Camara b O.H. Diallo M. Diallo O.Y. Sow. *La revue de médecine légale* (2012) 3, 146—150.
66. Benmansour N, Ouididi A, Elalami MN : Tuberculose ganglionnaire cervicale : place de la chirurgie, *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol 38, No 1, 2009 : pp 23-28.
67. TRUFFOT-PERNOT C., VEZIRIS N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir.* 2011 ; 28 : 1034-1047.
68. ABBASSI, Dr Hassan. Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire e la tuberculose ganglionnaire . *UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH*. Juin / 2013 .
69. Mani R, Belcadhi M, Harrathi K et al. Adénopathies cervicales tuberculeuses: . *place de la chirurgie. Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2005, 126, 2: 99 – 103. .

70. - Ngilimana LP et al. La tuberculose ganglionnaire chez des séropositifs pour VIH. *I en Afrique centrale. Annales de Pathologie (Paris) 1995, 15 1: 38 – 44.*
71. WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTRO. www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf.
72. Guide de la Lutte Anti-tuberculose. direction de l'épidémiologie et de Lutte contre Les. *Maladies, Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC: Edition Avril 2011.*
73. TIELLO, M. DIALL. La tuberculose extra-pulmonaire: Aspect EPIDEMIOLOGIQUES ET HISTOPATHOLOGIQUES AU SERVICE D'ANATOMIE ET. *CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES DU CHU POINT-G DE. : 2013- 2014.*
74. kheira, kadi. tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire dans la ville de sidi bel abbes :aspect clinique et traitement . 2019-2020.
75. L.Amro, Tuberculose et diabète : à propos de 39 cas, *Rev Mal Resp 2013 ;30 :A176.*
76. H.Ben Abdelghafar, Les facteurs de risques de la TEP, *Rev Pneumol Clin 2014, 31 :*
77. H.Ahandar, Tuberculose et diabète, *Annal Endocrinol 2015 ;76 :553.*
78. Hayet, SILA. ORIGINE EVOLUTION ET CONSEQUENCES DE LA TUBERCULOSE ANIMALE SUR LA SANTE HUMAINE AU NIVEAU DE LA WILAYA DE BOUIRA. : 2018/2019.
79. Benmansour N, Ouididi A, Elalami MN : Tuberculose ganglionnaire cervicale :. *place de la chirurgie, Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, vol . 38,No 1, 2009 :pp 23-28.*
80. Granier F, Perronne V, Polymorphisme clinique de la tuberculose cutanée : à propos de. *5 observations. Rev Méd Mal Infect, 2001; 31: 85-92. .*
81. P, boulahbel F et Chaulet. la tuberculose en afrique epidemiologie et mesure de lutte . *Med trop, 2004, 64.p224-228.*
82. Truffot-Pernot C, Benoist (de) AC, Schwoebel VTystram D, Grosset J, Robert J, et al. Surveillance active de la méningite tuberculeuse en France en 1995. *Bull. Epidémiol Hebd 1998;12:49–50.*
83. (Professeur), C. Bazin. Tuberculose du système nerveux central. 2004, *EMC-Neurologie 1 (2004) 169–192.*
84. Acha PN., szyfres B. *Tuberculose zoonotique In : Zoonoses et maladies. Paris : s.n., 2005. 261-278..*
85. LES CAUSES DE LA TUBERCULOSE. VIDAL. [En ligne] 16 07 2020. [Citation : 01 05 2021.] <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/tuberculose/causes.html>.
86. VIDAL. LES CAUSES DE LA TUBERCULOSE. VIDAL. [En ligne] VIDAL, 16 07 2020. [Citation : 01 05 2021.] <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/tuberculose/causes.html>. 01.2.

