



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abbès Laghrour Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme de Master Académique en Microbiologie

Thème :

La tuberculose au niveau de la wilaya de Khenchela

Présenté par : **Berkane loubna**

Devant le jury :

Présidente	Douaouia Liliya	M.A.A	U. Abbès Laghrour Khenchela
Directrice	Benredjem Lamia	M.A.A	U. Abbès Laghrour Khenchela
Examinatrice	Halassi Ismahane	M.A.A	U. Abbès Laghrour Khenchela

Année universitaire :
2013/2014

Remerciements

A la fin de ce travail, je tiens à offrir mes sincères remerciements et ma gratitude à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à sa réalisation. On rend un hommage particulier :

Je tiens aussi à remercier notre promoteur de thèse "notre grande sœur " M^{elle} Benredjem L, pour me soutenir chaleureusement et ses conseils avisés tout au long de ce travail. Qu'elle en soit vivement remerciée.

Mes remerciements vont aussi :

Aux Membres de jury

Madame Douaouia Liliya un grand honneur d'être le président du jury de soutenance, et exprimer ma gratitude d'avoir apporté une attention particulière à ce travail

Madame Halassi Ismahane Qu'elle trouve ici l'expression de profonde reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Ce travail a été réalisé au niveau de l'hôpital Hammou Bouchoureb (Service de Pneumologie) de la wilaya de Khenchela, Je remercie tout le personnel pour avoir accueilli au sein de leur laboratoire.

Je tiens à offrir mes sincères remerciements et ma gratitude à toute ma famille pour leur soutien et leur confiance tout au long de ce travail.

Je remercie très chaleureusement tous ceux qui liront et profiteront de ce travail.



Merci Allah

De m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et dire « ya kayoum ».

Je dédie ce modeste travail :

A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, qui m'a pousser à aller toujours en avant, que dieu te garde toujours en bonne santé « je suis fière de toi AIDA ».

A mon père, école de mon enfance, qui à été mon ombre durant mes années d'études, qui a pris soin de moi tout au long de ma vie, qui m'a encouragé, m'a donné de l'aide et la Protection.

A mon adorable frère : SAMIR

*A celle qui était toujours sincère avec moi...nous partageons toujours nos expériences
Dans la vie...ma sœur : RADIA*

Enfin à tous ceux qui ont été oubliés par mon stylo mais n'ont jamais disparus de mon cœur

	Pages
1. Introduction	
2. Synthèse bibliographique	
2.1. Généralités sur les maladies infectieuses du système respiratoire	05
2.1.1. Introduction.....	05
2.1.2. La structure et les fonctions du système respiratoire.....	05
2.1.3. La flore normale du système respiratoire.....	07
2.1.4. Systèmes de défense.....	08
2.2. La tuberculose	09
2.2.1. Définition.....	09
2.2.2. Généralités sur les mycobactéries.....	09
2.2.2.1. Taxonomie.....	09
2.2.2.2. Classification.....	10
2.2.2.3. Caractères cultureux.....	11
2.2.2.4. Résistance aux agents physiques et chimiques.....	13
2.2.2.5. Les principales variétés de mycobactéries tuberculeuses.....	13
2.3. La tuberculose pulmonaire	15
2.3.1. Agent responsable.....	15
2.3.1.1. Caractéristiques du bacille de Koch.....	15
2.3.1.2. Pouvoir pathogène de <i>M. tuberculosis</i>	18
2.3.2. Physiopathologie et Phénomène de Koch.....	18
2.3.3. Les facteurs de risque.....	21
2.3.4. Formes cliniques de la tuberculose.....	21
2.3.4.1. La primo-infection tuberculeuse.....	21
2.3.4.2. La tuberculose maladie.....	22
2.3.5. Infection et évolution.....	22
2.3.5.1. Infection.....	22
2.3.5.2. Progression de l'infection latente à la maladie.....	23

2.3.5.3. Maladie.....	25
2.3.6. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux...	28
2.3.7. La pathogénie de la tuberculose.....	30
2.3.8. Réponse immunitaire au cours de la tuberculose.....	33
2.3.9. Diagnostic de la tuberculose.....	34
2.3.9.1. Examen microscopique.....	34
2.3.9.2. Culture.....	35
2.3.9.3. Amplification génique.....	35
2.3.9.4. Radiologie.....	36
2.3.9.5. Nouvelles techniques de diagnostic microbiologique.....	36
2.3.10. Traitement de la tuberculose.....	37
2.3.11. Prévention contre la tuberculose (Vaccination par le BCG).....	42
3. Matériels et méthodes.....	43
3.1. Objectif, lieu et période d'étude.....	43
3.2. Matériels du laboratoire.....	43
3.3. Examen cytobactériologique des crachats (ECBC).....	43
3.3.1 Prélèvement de crachats.....	43
3.3.2. Confection du frottis à partir d'un crachat.....	44
3.3.3. Fixation du frottis.....	44
3.3.4. Coloration de Ziehl-Neelsen.....	44
3.3.5. Examen microscopique des frottis.....	46
3.3.6. Culture.....	46
3.4. Examens complémentaires.....	47
3.4.1. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).....	47
3.4.2. La radiographie de thorax.....	48
4. Résultats et discussion.....	49
4.1. Répartition des patients de tuberculose selon le sexe.....	49

4.2. Répartition des patients de tuberculose selon l'âge.....	50
4.3. Répartition des patients de tuberculose selon la région.....	51
4.4. Répartition des patients de tuberculose selon le Vaccin.....	52
4.5. Répartition des patients de tuberculose selon les complications.....	53
4.6. Répartition des patients de tuberculose selon les antécédents.....	54
4.7. Répartition des patients de tuberculose selon la profession.....	54
4.8. Répartition des patients de tuberculose selon le type de la maladie.....	55
5. Conclusion.....	57

Résumés

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure	Titre	Pages
1	Structure des voies respiratoires supérieures	06
2	Structure des voies respiratoires inférieures	07
3	<i>Mycobacterium hominis</i>	13
4	<i>Mycobacterium bovis</i>	14
5	Paroi des mycobactéries	16
6	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
7	Granulome (cellules épithélioïdes entourées d'une couronne lymphocytaire et centrée par une nécrose caséuse)	19
8	Etude expérimentale de la maladie chez le cobaye	19
9	Les ganglions loco-régionaux envahissent la rate et le foie	20
10	Risque de tuberculose en fonction de l'âge et de la taille du test tuberculinique	24
11	Démarche à suivre en présence de plaintes respiratoires et/ou d'un état fébrile et/ou d'un état général réduit	26
12	Taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2010	29
13	Disponibilité des données sur la résistance aux antituberculeux selon les pays	30
14	La pathogénie de la tuberculose	32
15	Réponse immune au cours de la tuberculose	34
16	Crachette stérile	43
17	Etapas de la coloation de Ziel-Nelson	45
18	<i>M. tuberculosis</i> apparaît sous la forme de longues (cordes)	47
19	Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras	47
20	Intradermoréaction à la tuberculine	48
21	Tuberculoses –Caverne (nodule) radiographie thoracique	48
22	Secteur graphique représentant le pourcentage de la tuberculose selon le sexe	49

23	La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge	50
24	La répartition des cas de tuberculose selon la région	51
25	La répartition des cas de tuberculose selon le Vaccin	52
26	Répartition des patients selon les Complication	53
27	Répartition des patients selon les antécédents	54
28	Répartition des patients selon la Profession	55
29	Répartition des patients selon le type	56

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Pages
1	Quelques espèces du genre <i>Mycobacterium</i>	10
2	Caractères cultureux et morphologie des colonies de quelques mycobactéries	12
3	Les 5 groupes d'antituberculeux de 1 ^{ère} et de 2 ^{ème} ligne	38
4	Les antituberculeux utilisés aujourd'hui dans le traitement contre la tuberculose	39
5	Traitement standard de la tuberculose de l'adulte	40
6	Répartition des patients selon le sexe	49
7	Répartition des patients selon l'âge	50
8	Répartition des patients selon la région	51
9	Répartition des patients selon le vaccin	52
10	Répartition des patients selon les complications	53
11	Répartition des patients selon les antécédents	54
12	Répartition des patients selon la profession	54
13	Répartition des patients selon le type de la maladie	55

Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ATB** : antituberculeux
- BCG** : Bacille de Calmette et Guérin BCG
- BK** : Bacille de Koch
- °C** : Degré Celsius
- CD4 + CD8** : cluster de différenciation 4 et 8
- CR3** : complément récepteur 3
- DC** : Cellule Dendritique
- DC-SIGN** : DC-spécifique intercellulaire-adhésion-molécule-3-grabbing non-intègre
- ECBC** : Examen cytobactériologique des crachats
- ESAT- 6**: Early Secretory Antigenic Target 6
- G+C** : guanine et cytosine
- IDR** : L'intradermoréaction à la tuberculine
- IFN** : Interféron
- Ig** : Immunoglobuline
- IL** : InterLeukine
- IS**: séquence d'insertion
- M**: *Mycobacterium*
- MDR**: Multidrug Resistance ou multirésistantes
- MGIT**: *Mycobacteria* Growth Indicator Tube
- ml** : Millilitre
- MMR** : macrophage mannose récepteur
- mn** : minute
- NF-KB** : Facteur Nucléaire kappa B
- NK**: Natural Killer
- NOD2**: nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
- OADC** : acide oléique, albumine, dextrose et catalase
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- Pb** : Paires de bases
- PCR** : Polymérase Chain Réaction
- PEV**: programme élargi de vaccination

PH : potentiel hydrogène

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

RHZE : Rifampicine 150mg + Isoniazide 75mg + Pyrazinamide 400mg + Ethambutol 275mg par comprimé.

RHZ : Rifampicine 150mg + Isoniazide 75mg + Pyrazinamide 400mg par comprimé

TB: Tuberculoses

Th: T helper

TLRs: Toll-like receptors

TNF: Tumor Necrosis Factor

ULBP-1: UL16-binding protein 1

µm: micrometer

UV : Ultra-Violets

VDR : récepteur de la vitamine D

VIH : Virus d'Immunodéficience Humain

Glossaire

A

Autostérilité : perte progressive de la vitalité ou de la virulence des microorganismes dans certains foyers septiques, tendance à la disparition spontanée de certains germes après un certain temps.

Ascite ou épanchement liquidien intra-abdominal est une accumulation de liquide dans l'abdomen, plus précisément dans la cavité péritonéale.

C

Cellules dendritiques : sont des cellules du système immunitaire, cellules présentatrices d'antigènes dites « professionnelles ». Ce sont les seules qui soient capables de stimuler une réponse primaire des lymphocytes T.

Cellules épithélioïdes : Cellules caractéristiques de l'hypersensibilité granulomateuse. Ce sont des grandes cellules aplaties avec un réticulum endoplasmique accru.

Cellules géantes : cellule de forme irrégulière, contenant de nombreux noyaux et formée par la fusion de plusieurs cellules à la suite d'un déficit des défenses naturelles de l'organisme lors de certaines lésions (ex : tuberculose, lèpre,...).

Caséum : désigne une consistance anormale des tissus, d'aspect pâteux et de couleur blanchâtre, associée à des lésions causées par la tuberculose.

Cellules Natural Killer (NK) : font partie de cette première ligne de défense de l'organisme. Elles sont capables de tuer sélectivement les cellules tumorales ou infectées par des microbes tout en sécrétant des messagers chimiques, appelées cytokines, qui stimulent et orientent la réponse des lymphocytes B et T.

E

Enkystement : Mode de défense de certains petits organismes contre les conditions défavorables du milieu, consistant à sécréter une gangue dure dans laquelle ils restent à l'état de vie latente.

Examen cytobactériologique des crachats : prélèvement aseptique d'un échantillon des crachats, par expectoration par aspiration ou par fibroscopie bronchique afin d'effectuer : une analyse cytologique (recherche des cellules) et une analyse bactériologique (recherche des germes).

F

Fistule : est un abouchement anormal d'une cavité dans une autre au cours d'un processus évolutif pathologique. On la distingue des malpositions d'organes, ou des malformations anatomiques.

G

Granulome : cellules épithélioïdes entourées d'une couronne lymphocytaire et centrée par une nécrose caséuse

Ganglions Satellites : gonflement des ganglions lymphatiques se produisent généralement à la suite de l'exposition à des bactéries ou des virus.

I

Interférons (IFN) : sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines). Ils sont naturellement produits par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales, etc.)

Interleukines : sont des cytokines, autrement dit des protéines naturelles présentes dans chaque organisme. Les interleukines sont produites mais aussi utilisées par le système immunitaire. Leur rôle est de gérer les interactions entre les globules blancs, aussi appelés les leucocytes, afin d'assurer une protection à l'organisme en fournissant une réponse immunitaire.

Immunodéficience : (ou immunodépression) caractérise un état dans lequel une personne voit ses défenses immunitaires affaiblies.

L

Lysozyme : est une protéine globulaire formée de 129 acide aminé (chez l'être humain), que l'on rencontre dans un certain nombre de sécrétions, Ils ont pour fonction d'effectuer la digestion intracellulaire.

N

Nécrose caséuse: est la nécrose typique de la tuberculose. Elle résulte généralement de l'action destructrice de mycobactéries et d'autres organismes opportunistes (champignons, bactéries) et substances étrangères.

P

Phagosomes : Un phagosome est une capsule intracellulaire qui contient les substances étrangères qui ont été phagocytées par la cellule.

Plèvre : membrane séreuse enveloppant les poumons.

Pleurésie : inflammation aiguë ou chronique de la plèvre, membrane à double feuillet entourant le poumon, s'accompagnant ou non d'un épanchement liquidien entre les deux feuillets, séreux ou sanglant.

R

Récepteurs TLR ("Toll-like receptors") sont des récepteurs présents à la surface de certains types cellulaires chez l'homme et les mammifères et qui sont homologues au produit du gène de drosophile Toll. Ces récepteurs jouent un rôle important dans l'immunité innée et notamment dans les défenses contre les microorganismes.



Introduction

1. Introduction

Les maladies infectieuses sont des maladies qui sont provoquée par la transmission d'un microorganisme: virus, bactérie, parasite, mycose ou prion.

Il y a des maladies infectieuses chez n'importe quel organisme vivant (animal ou végétal). Leur mode de transmission est variable et dépend de leur réservoir (humain, animal, environnemental). Elles sont plus ou moins contagieuses.

Le système respiratoire constitue une voie d'exposition importante aux contaminants dans l'environnement. [22]

Parmi les maladies les plus dangereuses qui touchent ce système, on cite la tuberculose qui représente un problème de santé publique mondial majeur.

Chaque année, on compte environ 9 millions de nouveaux cas et près de 2 millions de personnes meurent de cette maladie. Tous les pays sont touchés mais la plupart des cas (85%) se produisent en Afrique (30%), et en Asie (55%). [05]

Au cours de ce travail, une étude statistique sur la prévalence de la tuberculose dans la wilaya de Khenchela va être réalisée ainsi qu'une partie bibliographiques au niveau de la quelles des notions concernant la tuberculose sont représentées.



Synthèse bibliographique

2. Synthèse bibliographique

2.1. Généralités sur les maladies infectieuses du système respiratoire

2.1.1. Introduction

A chaque inspiration, on inhale plusieurs microorganismes présents dans des gouttelettes d'aérosol ou dans des sécrétions contaminées ; les voies respiratoires supérieures constituent donc une porte d'entrée majeure pour les agents pathogènes.

En fait, les infections du système respiratoire sont le type d'infection le plus courant, et elles comptent parmi les plus graves. L'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés peut également conduire à des infections respiratoires. Par ailleurs, certains des agents pathogènes qui pénètrent dans le corps par les voies respiratoires infectent d'autres parties du corps ; c'est le cas des microorganismes responsables de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. [01]

2.1.2. La structure et les fonctions du système respiratoire

Pour des raisons pratiques, on divise le système respiratoire en deux grandes parties :

- **Les voies respiratoires supérieures**

Sont constituées du nez, du pharynx comprenant le nasopharynx, l'oropharynx et le laryngopharynx, et des structures associées, qui comprennent l'oreille moyenne et la trompe auditive (**fig. 1**). Les conduits partant des sinus et les conduits lacrymo-nasaux de l'appareil lacrymal (qui produit les larmes) débouchent sur la cavité nasale. La trompe auditive, ou trompe d'Eustache, s'ouvre sur la partie supérieure du pharynx ou nasopharynx.

Sur le plan anatomique, les voies respiratoires supérieures sont dotées de plusieurs mécanismes de défense contre les agents pathogènes aéroportés. Les poils rugueux du nez filtrent les grosses particules de poussière contenues dans l'air. De plus, la muqueuse qui tapisse le nez et le nasopharynx comporte de nombreuses cellules ciliées et des cellules sécrétant du mucus. Le mucus humidifie l'air inhalé et emprisonne les poussières et les microorganismes, en particulier les particules dont le diamètre dépasse 4 ou 5 µm.

Les cellules ciliées jouent un rôle dans l'élimination de ces particules ; le mouvement de leurs cils les refoule vers la bouche. [01]

A la jonction entre le nez et l'oropharynx, communément appelé gorge, se trouvent les amygdales, formées de tissu lymphoïde, qui participent à la lutte contre certaines infections. Il arrive cependant que les amygdales s'infectent et contribuent à la dissémination de l'agent pathogène jusqu'à l'oreille par l'intermédiaire de la trompe auditive.

Etant donné que le nez et la gorge sont reliés aux sinus, à l'appareil lacrymo-nasal et à l'oreille moyenne, il n'est pas rare qu'une infection se propage d'une de ces régions à une autre. [01]

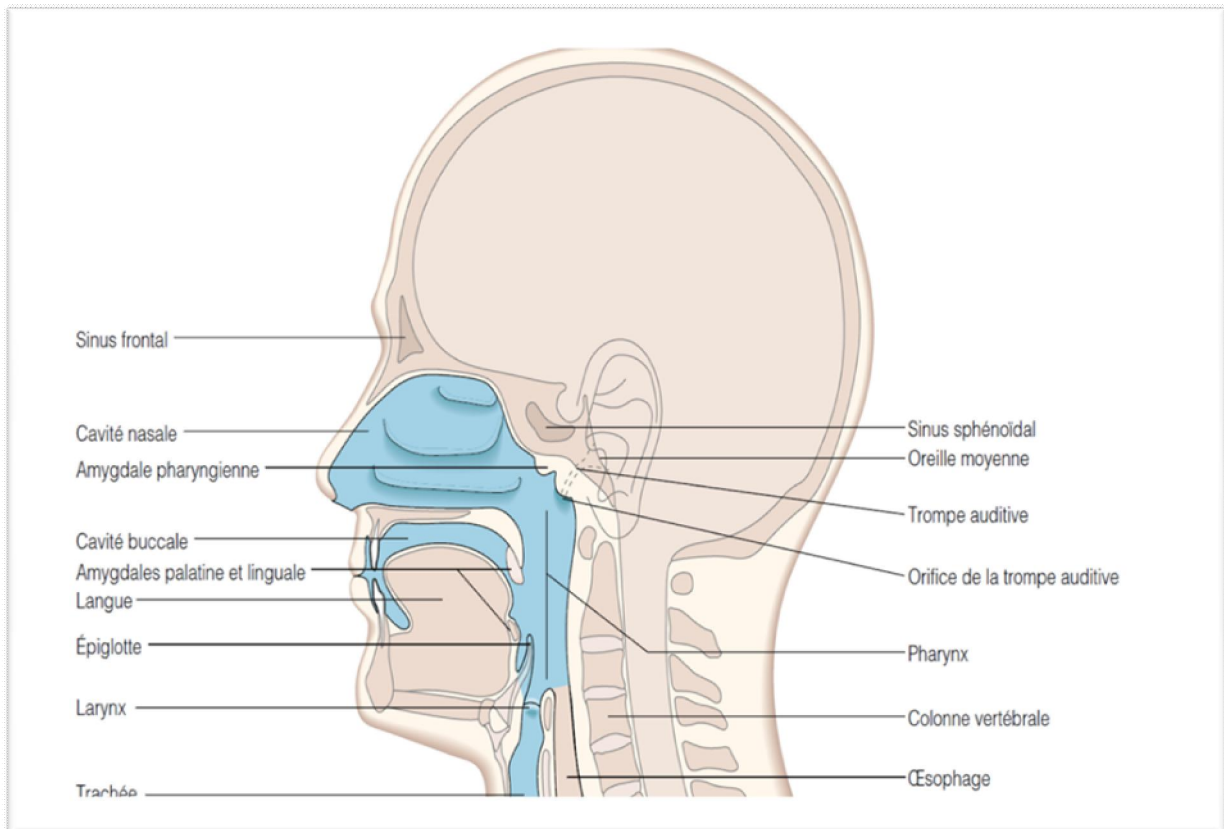


Figure 1 : Structure des voies respiratoires supérieures

- **Les voies respiratoires inférieures**

Comprennent le larynx, la trachée, les bronches et les alvéoles pulmonaires (**fig. 2**). Deux ou plusieurs alvéoles sont regroupées en sacs alvéolaires, qui constituent le tissu pulmonaire ; c'est à l'intérieur de ces sacs que s'effectuent les échanges gazeux entre les poumons et le sang.

Les poumons humains comportent plus de 300 millions d'alvéoles, de sorte que la surface de tissu où ont lieu les échanges gazeux mesure au moins 70 m².

La membrane à deux feuillets qui entoure les poumons est la plèvre.

La muqueuse ciliée tapissant les voies respiratoires inférieures du larynx jusqu'aux bronchioles s'oppose également à l'entrée des microorganismes dans les poumons. Les particules emprisonnées sont repoussées vers la gorge par l'activité combinée des cils et du mucus. [01]

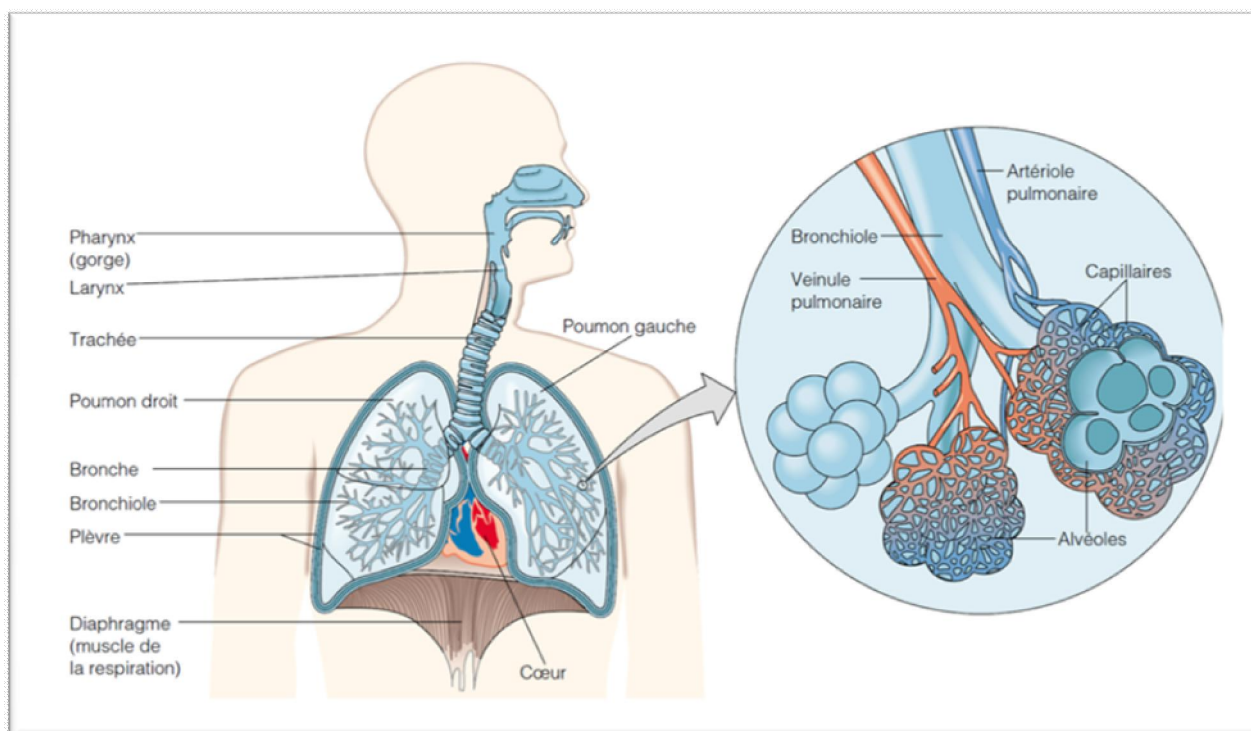


Figure 2 : Structure des voies respiratoires inférieures

2.1.3. La flore normale du système respiratoire

La flore normale du système respiratoire colonise la muqueuse des cavités nasales et du pharynx. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* et les diphtéroïdes sont majoritaires dans le nez et le nasopharynx, alors que les streptocoques du groupe *viridans* sont plus nombreux dans la cavité buccale et l'oropharynx.

Un certain nombre de microorganismes potentiellement pathogènes font partie de la flore normale des voies respiratoires supérieures. En général, ils ne provoquent pas de maladie parce que les microorganismes prédominants de la flore normale font obstacle à leur croissance en s'appropriant les nutriments et en produisant des substances inhibitrices. Par

exemple, les streptocoques du groupe *viridans* présents dans la bouche exercent un effet barrière sur *Streptococcus pyogenes*. [01]

2.1.4. Systèmes de défense

L'appareil respiratoire est protégé contre la colonisation et la multiplication microbienne par plusieurs systèmes de défense, permettant d'assurer la stérilité de l'arbre aérien sus glottique. Il s'agit de :

- défense mécanique constituée de la filtration et de l'humidification de l'air inspiré par les voies aériennes supérieures, du réflexe de toux et de la déglutition, du transport mucociliaire.
- défense humorale se composant de moyens non spécifiques (lysozyme, surfactant) et de moyens spécifiques (Ig A en majorité, Ig M).
- défense cellulaire : moyens non spécifiques (macrophage, polynucléaire) et moyens spécifiques (lymphocytes T, lymphocytes B).

2.2. La tuberculose

2.2.1. Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch, bactérie intracellulaire facultative à croissance lente. Elle atteint principalement les poumons et se propage par des gouttelettes exhalées qui diffusent dans l'air d'une personne malade à une personne saine.

Un seul bacille inhalé suffit à établir l'infection. Cependant, cela ne provoque pas nécessairement la maladie, et on estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté de façon latente par *M. tuberculosis*, représentant ainsi un immense réservoir du pathogène.

Chez 5 à 10% des porteurs sains, il se produit une réactivation de la forme latente vers la forme active de la maladie, entraînant ainsi des dommages au niveau des poumons, ces personnes deviennent alors contagieuses. Eventuellement l'infection peut disséminer vers d'autres organes. Les raisons de la réactivation, outre la co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou certaines thérapies immunosuppressives, sont sans doute nombreuses et restent encore assez méconnues. [02]

Exceptionnellement les bacilles peuvent être transmis à l'homme par le lait non stérilisé d'une vache malade. Ce mode de transmission rare joue un rôle très faible dans l'histoire naturelle de la maladie chez l'Homme. [03]

2.2.2. Généralités sur les mycobactéries

2.2.2.1. Taxonomie

Les mycobactéries appartiennent à :

- la famille des *Mycobacteriaceae*, cette famille contient un seul genre: *Mycobacterium*
- l'ordre des *Actinomycetales*,
- la classe des *Schizomycètes*.

Les propriétés essentielles des mycobactéries sont les suivantes :

- bacilles immobiles non sporulés, aérobies strictes, rectilignes ou incurvés, de 0,2 à 0,6 µm de large sur 1 à 10 µm de long.

- elles se colorent difficilement à la fuchsine, mais elles sont capables de conserver cette coloration malgré l'action combinée de l'acide et de l'alcool. Elles sont donc acido-alcool-résistantes avec une résistance à de nombreux antibiotiques. Cette propriété essentielle est liée à la présence dans leur paroi de lipides particuliers qui représentent 40% du poids sec contre seulement 5% chez les bactéries Gram + et 20% chez les Gram -.

Cette propriété qui peut être partiellement ou complètement perdue selon le stade de croissance de la bactérie est mise à profit dans la coloration de Ziehl & Neelson: coloration différentielle des mycobactéries.

- elles ont un temps de génération lent; une division toutes les 20 heures en moyenne, soit 60 fois moins que le Staphylocoque.
- Leur ADN est très riche en Guanine et Cytosine: 62 à 70% Le genre *Mycobacterium* compte actuellement plus de 100 espèces.

Certains *Mycobacterium* sont des mycobactéries **pathogènes** pour l'Homme. C'est le cas, par exemple, de *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. leprae*. Certains sont **saprophytes** et vivent dans l'organisme sans être pathogènes, d'autres sont dits **atypiques**, c'est-à-dire qu'ils sont parfois pathogènes. C'est le cas, entre autres, de *M. avium* et de *M. xenopi*.

2.2.2.2. Classification

Le tableau N°1 présente quelques espèces du genre *Mycobacterium*.

Tableau 1: Quelques espèces du genre *Mycobacterium* (Hermon-Taylor, 1990)

Mycobactéries pathogènes obligatoires	Mycobactéries pathogènes facultatives	Mycobactéries non pathogènes
<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. fortuitum</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. bovis</i>	<i>M. kansasii</i> <i>M. chelonae</i>	<i>M. gastri</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. terrae</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. flavescens</i>
<i>M. paratuberculosis</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. vaccae</i> - <i>M. aurum</i>
	<i>M. simiae</i>	<i>M. parafortuitum</i>

Chez l'Homme, les mycobactéries pathogènes spécifiques listées ci-dessous sont responsables de la tuberculose et de la lèpre :

- *M. tuberculosis* ou bacille de Koch (BK), responsable de la tuberculose chez l'Homme.
- *M. africanum* fréquemment isolé chez les tuberculeux en Afrique de l'ouest et du centre. Il est très proche du précédent.
- *M. bovis*, agent de la tuberculose bovine, peut infecter l'Homme et d'autres animaux. Un mutant de *M. bovis*, le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est utilisé comme vaccin chez l'Homme.
- *M. leprae* ou bacille de Hansen (Hansen, 1874), responsable de la lèpre. Cette dernière espèce n'est pas actuellement cultivable *in vitro*.

2.2.2.3. Caractères cultureux

Les mycobactéries se différencient de la plupart des autres germes par leurs exigences métaboliques. Elles se caractérisent par une croissance lente, avec un temps de génération de 2 à 20 heures selon les espèces. Lors de l'isolement, les bacilles tuberculeux se développent très lentement, en quelques semaines à quelques mois. Lors de leur repiquage, la culture est plus rapide: elle apparaît en une dizaine de jours.

In vitro, la nutrition carbonée est assurée par la glycérine pour le bacille tuberculeux humain, ou le glucose pour le bacille tuberculeux bovin. La nutrition azotée étant assurée par l'asparagine.

La température optimale de croissance est de 35 à 37°C, mais certaines espèces comme *M. marinum* et *M. ulcerans* poussent mieux à 32°C. Les températures maximales de culture étant de 30 et 41°C.

Les variations de pH supportées sont faibles, elles sont comprises entre 6 et 8. Le pH optimal est de 6,7 à 6,9.

Le tableau N° 2 illustre les caractères cultureux et morphologiques de quelques espèces de mycobactéries.

Tableau 2: Caractères cultureux et morphologie des colonies de quelques mycobactéries

Espèces	Morphologie	Caractères cultureux en isolement
<i>M. tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles fins, immobiles, grêles, rectilignes parfois légèrement incurvés ➤ 1 à 4 µm de longueur pour 0,3 µm de largeur ➤ Présence de granulations acidophores et de granules parfois libre, prenant le Gram ➤ Parfois disposés en groupements dits «cordes» ou en «moustaches» 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture en 10 à 30 jours ➤ Colonies R «rough» pigmentées (crème beige), eugoniques, atteignant jusqu'à 5 à 10 mm de diamètre difficilement dissociables dans l'eau ➤ Aspect caractéristique en «Choux-fleurs»
<i>M. bovis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles courts trapus, moins granuleux que <i>M. tuberculosis</i> ➤ Aspect variable selon les souches 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente (25 jours) ➤ Colonies S (smooth), petites et humides, blanches et nacrées, non pigmentées, disgoniques
<i>M. africanum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles fins, granuleux ➤ Formation en «cordes–moustaches» 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente ➤ Colonies R, plates, beiges non pigmentées, disgoniques
<i>M. bovis</i> BCG	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles longs «10 µm» 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente ➤ Colonies R, beiges non pigmentées, disgoniques
<i>M. kansasii</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles longs «10 µm» ➤ Groupement en «cordes» cassées ➤ Aspect strié en barreaux d'échelle 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente ➤ Colonies S/R, blanches à l'obscurité se pigmentant en jaune-orange après exposition à la lumière (photo-induction)
<i>M. marinum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles petits et épais ➤ Groupement en amas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture rapide (5 à 7 jours) ➤ Colonies S jaunes-oranges, photochromogène ➤ Pousse à 30°C, ne pousse pas à 37°C (ou difficilement)
<i>M. xenopi</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles très longs (10 µm) ➤ Très fins 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente ➤ Colonies S, petites, dysgoniques ➤ Schotochromogènes
<i>M. goodii</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles longs, polymorphes ➤ Groupement en palissade 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture en 10 à 15 jours, à 30°C et 37°C ➤ Colonies S, d'aspect parfois muqueux ➤ Pigmentation jaune-orange ➤ Schotochromogène
<i>M. avium-intracellulare</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Similaires à <i>M. bovis</i> mais plus polymorphes (coccobacilles à forme bacillaire) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Culture lente ➤ Colonies S, petites et dissociées, achromogènes mais pouvant se pigmenter en vieillissant (photo-induction tardive)
<i>M. fortuitum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bacilles courts (2 à 3 µm), parfois longs, sa morphologie varie avec les conditions de culture 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Croissance rapide (3 à 4 jours) ➤ Colonies souvent mélangées S et R ➤ Concentre le vert malachite des milieux de Lowenstein-Jensen

2.2.2.4. Résistance aux agents physiques et chimiques

- **Agents physiques**

Les mycobactéries sont classées parmi les bactéries pathogènes non sporulées les plus thermorésistantes. Elles sont détruites à la chaleur humide en 30 minutes à 65°C, 10 minutes à 72°C ou 2 minutes à 100°C. Les bacilles tuberculeux sont sensibles à la lumière solaire, aux rayons Ultra-Violets (UV) et aux radiations ionisantes. Le sang, le sérum et autres protéines protègent les bacilles contre les rayons UV. Par contre, ils sont moyennement résistants au froid et à la dessiccation.

- **Agents chimiques**

Les mycobactéries sont résistantes à la plupart des désinfectants usuels, aux alcools et aux acides. Cependant, elles sont généralement sensibles aux désinfectants chlorés, iodés, formolés. Bacille tuberculeux peut être détruit par le phénol à 2%, le crésol à 3% pendant 4heures, alors qu'il est détruit par la teinture d'iode en 5 minutes. Certaines mycobactéries telles que *M. chelonae* et *M. fortuitum* résistent aux désinfectants hypochlorés et formolés. [04]

2.2.2.5. Les principales variétés de mycobactéries tuberculeuses

- *Mycobacterium hominis* (ou *tuberculosis*) : appelé aussi **Bacille de Koch** ou **BK**. Cet agent est responsable du quasi totalité des tuberculoses (**fig. 3**).

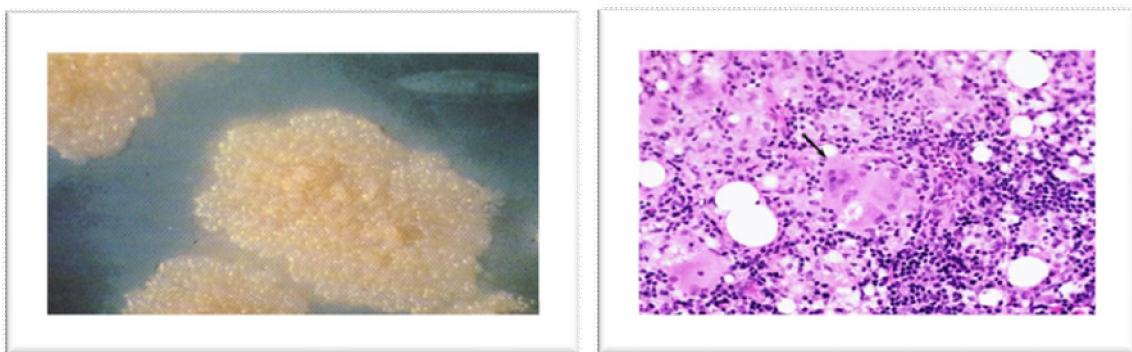


Figure 3: *Mycobacterium hominis*

- ***Mycobacterium bovis***

L'espèce *Mycobacterium bovis*, qui est aussi un agent pathogène, touche surtout les bovins responsable de la tuberculose du bétail se transmet aux humains par l'intermédiaire de lait ou d'aliments contaminés ; il est rarement mis en évidence chez l'Homme (**fig. 4**).

Cette forme bovine est rarement transmise d'une personne à une autre mais, avant la pasteurisation du lait et l'élaboration de méthodes de contrôle, telles que les tests à la tuberculine effectués sur les troupeaux de bovins, elle était fréquente chez les humains.

Les infections à *M. bovis* sont responsables d'une tuberculose qui atteint surtout les os et le système lymphatique. Autrefois, cette maladie se manifestait souvent par une déformation de la colonne vertébrale (bosse dorsale) appelée gibbosité.

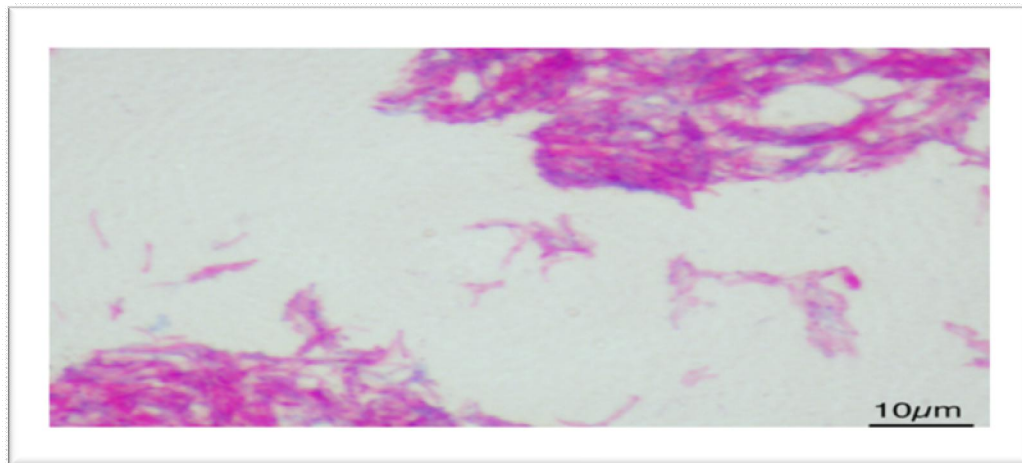


Figure 4: *Mycobacterium bovis*

- ***Mycobacterium africanum***

Mycobacterium africanum est une espèce de *Mycobacterium* qui est le plus couramment dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Les symptômes de l'infection ressemblent à ceux de *M. tuberculosis*. Il s'agit d'un membre du complexe *Mycobacterium tuberculosis*.

2.3. La tuberculose pulmonaire

2.3.1. Agent responsable

Le plus fréquent des *Mycobactérium* est le *M. tuberculosis* (bacilles de Koch BK) qui se propage dans l'air d'une personne à l'autre. Ces bactéries peuvent rester en suspension dans l'air pendant des heures. Le système immunitaire (défenses de l'organisme) de l'individu peut détruire les bactéries tuberculeuses inhalées.

L'agent pathogène doit son nom au fait qu'en se développant il produit des filaments évoquant un mycète ; ces filaments prennent une couleur rouge à la coloration. Dans d'autres conditions, la bactérie produit en se développant de minces bacilles isolés. Une composante cireuse de la cellule est responsable de l'arrangement uniforme, et si on injecte cette composante, elle cause des effets pathogènes identiques à ceux du bacille tuberculeux.

Si le système immunitaire est incapable de tuer ces bactéries, celles-ci peuvent demeurer dans l'organisme tout en restant inactives. Il s'agit alors d'une infection tuberculeuse latente.

Si les bactéries tuberculeuses deviennent actives (se multiplient et croissent à l'intérieur de l'organisme), on parle alors de tuberculose active.

La tuberculose active est une maladie qui touche habituellement les voies respiratoires, surtout les poumons. Parfois, les bactéries tuberculeuses peuvent se propager à d'autres parties du corps à travers le sang. Dans un tel cas, ces bactéries se retrouvent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques.

Les bactéries tuberculeuses peuvent également être présentes dans le rein, les os et les articulations, l'intestin, le cerveau et la moelle épinière, partout dans le corps. [07]

La tuberculose pulmonaire est la plus commune, les tuberculoses extrapulmonaires sont plus rares. Seule la tuberculose pulmonaire est contagieuse. [03]

2.3.1.1. Caractéristiques du bacille de Koch

M. tuberculosis est le principal agent de la tuberculose humaine c'est-à-dire parasite strict de l'Homme. En microscopie optique, *M. tuberculosis* est un bacille fin, légèrement incurvé, de 2 à 5 microns de long sur 0,2 à 0,3 microns de large (**fig. 6**). Paroi épaisse très riche en lipides et en acides mycoliques (**fig. 5**).

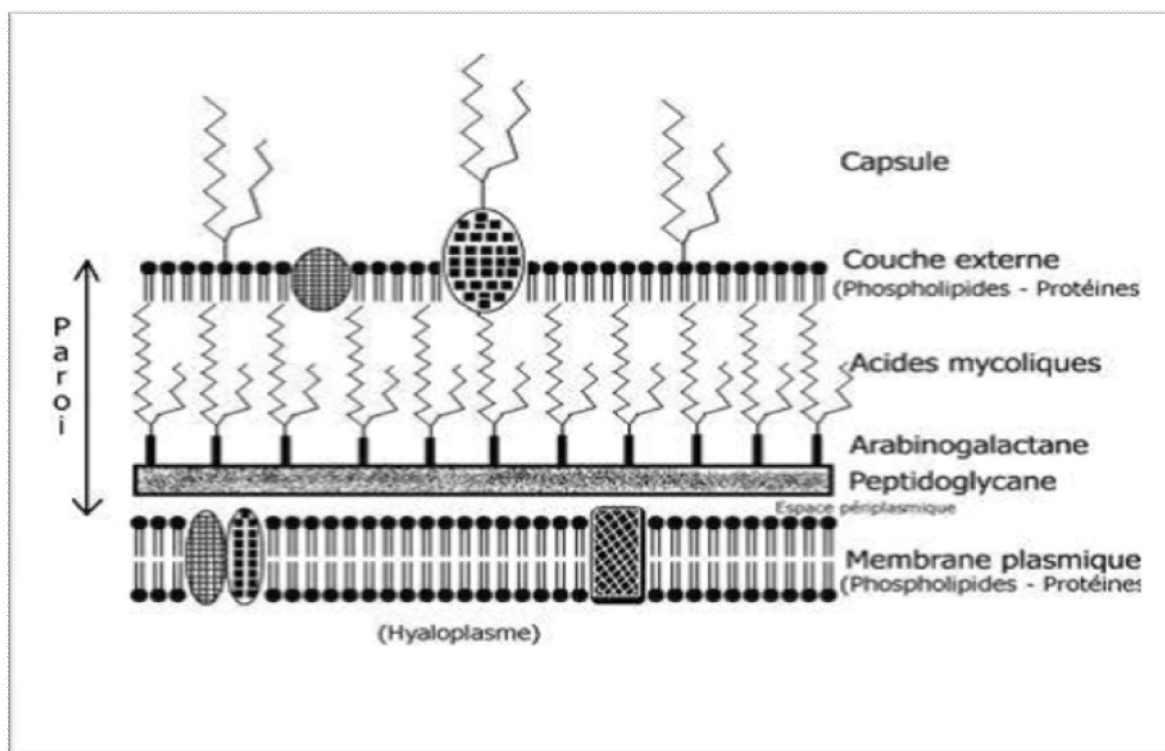


Figure 5: Paroi des mycobactéries

Il se distingue des autres espèces bactériennes par ses exigences de culture et sa lenteur de croissance. Son passage dans l'organisme laisse toujours des traces immunologiques (allergie tuberculique ou hypersensibilité retardée)

M. tuberculosis ne croît pas sur les milieux de culture ordinaires. Seuls les milieux qui contiennent du sérum, de la glycérine, de la pomme de terre glycéinée, de l'œuf ou de l'albumine bovine permettent une culture abondante. Les milieux de culture les plus employés pour le diagnostic de la tuberculose sont les milieux solides à l'œuf de Löwenstein-Jensen, les milieux gélosés ou liquides de Middlebrook (7H0, 7H10, 7H11) supplémentés par de l'OADC (acide oléique, albumine, dextrose et catalase), et des milieux liquides dérivant du milieu de Youmans.

Le temps de division de *M. tuberculosis* étant de 20 heures en moyenne, les cultures sur milieu solide ne sont positives qu'après 21 à 28 jours d'incubation à 37°C, et après un délai un peu plus court (10 à 15 jours) lorsqu'on utilise un milieu liquide et un moyen de détection non optique (radiométrie, fluorescence...).

M. tuberculosis a une activité catalasique thermolabile (elle disparaît après chauffage pendant 20 minutes), une activité nitrate réductase et accumule de l'acide nicotinique, ce qui peut être

révélé par l'épreuve à la niacine. Ces trois caractéristiques sont les trois caractères biochimiques « types » de cette espèce.

La séquence complète du génome de *M. tuberculosis* H37Rv publiée en 1998 par Steward Cole *et al.* Comme chez l'ensemble des mycobactéries, le génome de *M. tuberculosis* 4.5×10^9 daltons, 4.4×10^6 pd. Se caractérise par une teneur en guanine et cytosine (G+C) élevée (65,6%). Environ 4000 gènes ont été identifiés dans le génome de *M. tuberculosis* et 91% d'entre eux pourraient coder pour des protéines.

Le génome de *M. tuberculosis* est riche en séquences répétées d'ADN, en particulier en séquence d'insertion IS6110, spécifiques du complexe *M. tuberculosis*. La position et le nombre de ces séquences sur le génome sont stables pour une souche donnée, mais variables d'une souche à l'autre. Cette particularité a été mise à profit pour développer l'analyse RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) du génome des souches de bacilles tuberculeux, utile dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques nécessitant la comparaison des souches.

Il existe 14 gènes *esx* codant pour les protéines antigéniques de la famille ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target 6). Cet antigène est fortement reconnu par les lymphocytes T humains et provoque une production d'interféron gamma en excès. Des études récentes ont démontrés que certains membres de la famille ESAT-6 seraient impliqués dans le pouvoir pathogène de *M. tuberculosis*. Dès lors, cette famille de protéines est considérée comme très intéressante d'un point de vue diagnostique, préventif (antigène protecteur) et thérapeutique (cible potentielle des médicaments). [05]

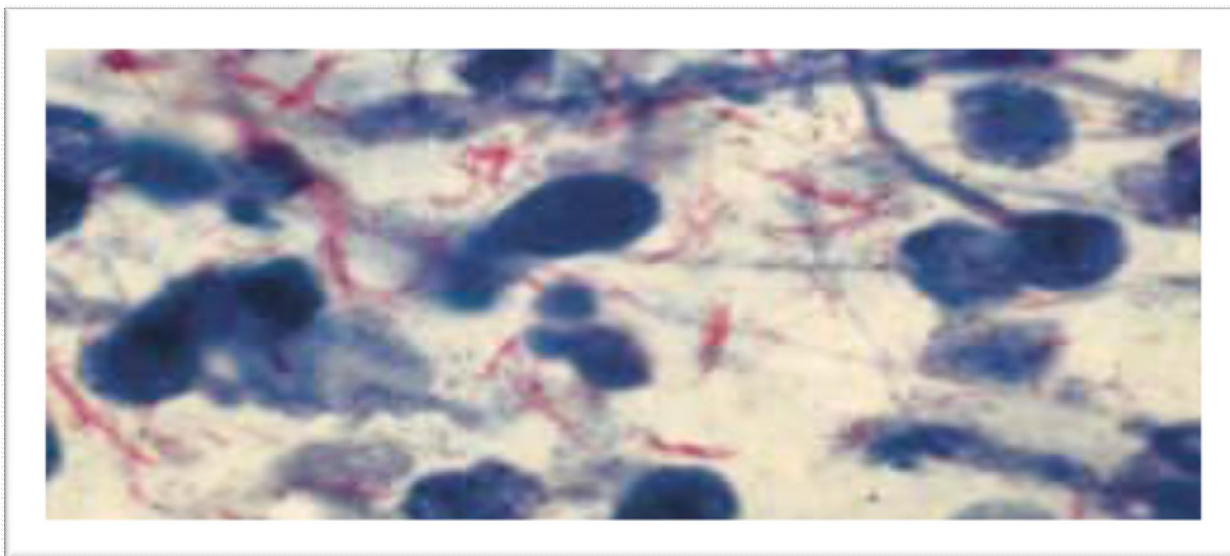


Figure 6 : *Mycobacterium tuberculosis*

2.3.1.2. Pouvoir pathogène de *M. tuberculosis*

Contrairement aux autres bactéries pathogènes, *M. tuberculosis* ne possède pas de facteur de virulence classique, de type toxine. Chez l'Homme, *M. tuberculosis* utilise l'appareil respiratoire comme principale voie d'entrée. Il résiste à la dégradation par les macrophages alvéolaires, dans lesquels il est capable de se multiplier. Un des éléments cruciaux pour la survie de *M. tuberculosis* dans les phagosomes des macrophages est sa capacité à en diminuer l'acidification, ce qui a pour conséquence de bloquer ou de retarder la fusion du phagosome avec le lysosome.

Au niveau moléculaire, ce phénomène n'est pas clairement élucidé, la détermination des mécanismes impliqués constitue un des enjeux majeurs de la recherche dans ce domaine.

La réponse immunitaire de l'hôte contrôle la sévérité de l'infection par *M. tuberculosis*. Cette réponse immunitaire met en jeu la voie Th1, qui recrute des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes de type CD4 et CD8. Les bases moléculaires de la pathogénicité sont donc multifactorielles, impliquant à la fois la bactérie et l'hôte. [06]

2.3.2. Physiopathologie et Phénomène de Koch

Au **stade initial** de tuberculose infection à porte d'entrée pulmonaire, *M. tuberculosis* exprime sa pathogénicité en se multipliant à l'intérieur des macrophages alvéolaires qui l'ont phagocyté : le bacille de Koch est une bactérie pathogène intracellulaire. La réaction locale aboutit en un peu plus d'un mois à une lésion histologique caractéristique : le **granulome** ou tubercule qui est constitué de **cellules épithélioïdes** et de **cellules géantes** multinucléées entourées d'une couronne lymphocytaire et centrées par une zone de **nécrose caséuse (fig. 7)**. Tout peut s'arrêter à ce stade par un enkystement et une calcification des lésions suivis d'une **auto-stérilisation spontanée** du chancre d'inoculation. C'est la situation la plus fréquente.

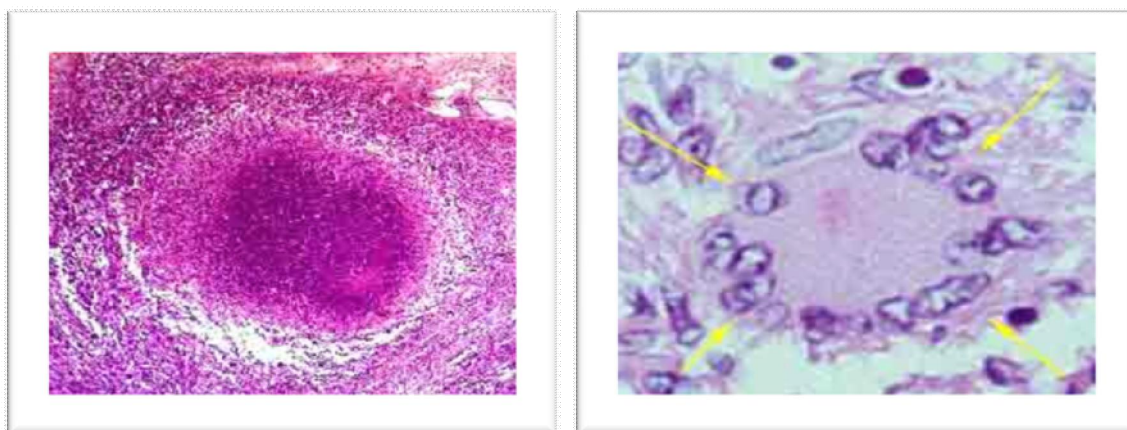


Figure 7 : Granulome (cellules épithélioïdes entourées d'une couronne lymphocytaire et centrée par une nécrose caséuse)

Parfois, certains macrophages infectés ont pu migrer jusqu'à un **ganglion satellite** qui empêchera la progression de l'infection et évoluera aussi vers l'auto-stérilisation. Plus rarement, si la multiplication bactérienne est importante, le **caséum se ramollit**, les bacilles débordent les défenses ganglionnaires et **disséminent** dans l'organisme par voie lymphatique puis sanguine. Le sujet réceptif entre alors dans la **tuberculose maladie** avec une atteinte préférentielle du poumon isolée ou associée dans les formes graves d'emblée à une miliaire ou encore plus rarement à une méningo-encéphalite. En dehors du poumon, la localisation sera plus souvent limitée à l'appareil génito-urinaire ou ostéoarticulaire par exemple.

La **maladie expérimentale** peut être étudiée chez le **cobaye** qui y est très sensible et qui développe une tuberculose progressive et mortelle (**fig. 8**). Deux semaines après l'inoculation sous-cutanée d'une culture apparaît une **fistule à bords ulcérés** communiquant avec un abcès caséux au point d'inoculation.



Figure 8 : Etude expérimentale de la maladie chez le cobaye

Les **ganglions locorégionaux** sont simultanément envahis puis la **rate** et le **foie** apparaissent hypertrophiés et abcédés (**fig. 9**). Par cette voie d'inoculation, les poumons ne sont que tardivement et inconstamment atteints. L'animal cachectique meurt en 2 mois.

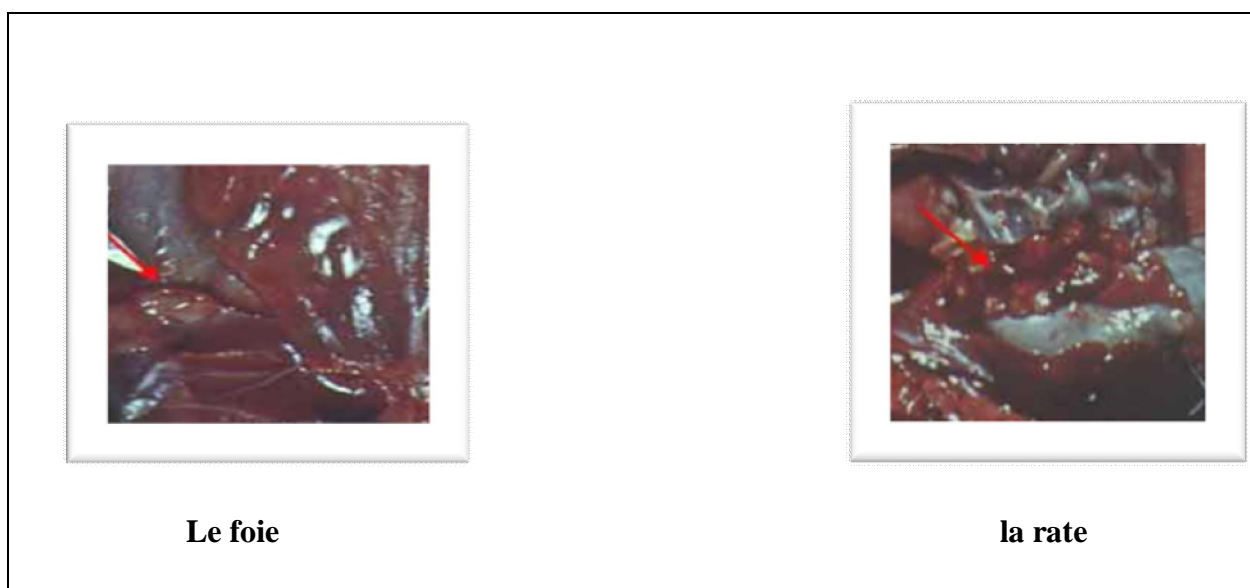


Figure 9 : Les ganglions loco-régionaux envahissent la rate et le foie

- Robert Koch avait remarqué qu'un cobaye tuberculisé depuis plusieurs semaines réagissait très différemment à une nouvelle inoculation du bacille. Cette réaction connue sous le nom de **Phénomène de Koch** consiste en un rejet accéléré de la nouvelle inoculation en montrant successivement une réaction locale inflammatoire indurée, puis une nécrose centrale, puis une ulcération et une **guérison de la nouvelle inoculation**. Cependant, la première inoculation qui a tuberculisé l'animal se poursuit sans modification jusqu'à la mort de l'animal.

Le phénomène de Koch révèle les modifications survenues dans l'organisme en réponse à l'introduction de *M. tuberculosis*. D'une part, la réaction locale accélérée correspond à un état d'hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis du bacille, en particulier des protéines dont la plus importante est la tuberculine. D'autre part, la résistance à l'infection au point de la seconde inoculation traduit un état d'immunité antituberculeuse acquise : l'immunité de surinfection. Celle-ci a un support cellulaire et non humoral et est à la base de la vaccination antituberculeuse par le BCG. [07]

2.3.3. Les facteurs de risque

- La pauvreté, le surpeuplement et la maladie débilitante chronique
- Personnes âgées
- Destinataire de greffe, le sida, les maladies malignes, diabète sucré, la silicose, l'insuffisance rénale chronique, la malnutrition, l'alcoolisme, l'immunosuppression en raison de corticostéroïde.

2.3.4. Formes cliniques de la tuberculose

M. tuberculosis atteint particulièrement les poumons (tuberculose pulmonaire) mais peut aussi atteindre tous les organes (tuberculose extra pulmonaire).

Le bacille se répand dans l'air quand un patient ayant une tuberculose pulmonaire expectore des particules infectieuses en toussant ou en éternuant. Ces particules, appelées gouttelettes de Pflügge, sèchent rapidement dans l'air, mais peuvent rester en suspension dans une pièce non aérée pendant environ 30 minutes, en conservant leur infection. Si en théorie une seule particule infectieuse suffit pour transmettre la tuberculose, une exposition prolongée est en général nécessaire pour infecter un Homme, l'effet « inoculum » jouant un rôle majeur dans le risque de transmission.

La richesse en bacilles tuberculeux des prélèvements respiratoires est de loin le principal facteur de risque de contagiosité.

Une petite proportion (5-10%) des personnes infectées par la bactérie développera la maladie, majoritairement dans les deux ans qui suivent le contage.

Il existe différentes formes cliniques de la tuberculose. [05]

2.3.4.1. La primo-infection tuberculeuse

La primo-infection tuberculeuse correspond au premier contact de l'organisme avec la bactérie. La contamination se fait par voie aérienne entraînant des lésions pulmonaires. La multiplication de la bactérie entraîne une réponse immunitaire et une nécrose caséuse (défense de l'organisme destinée à empêcher le développement des bactéries et à favoriser leur destruction).

Dans 9 cas sur 10, la primo-infection tuberculeuse évolue spontanément vers la guérison définitive.

2.3.4.2. La tuberculose maladie

Le risque de l'apparition de la maladie, en dehors de toute immunodépression, est estimé entre 5 et 10% dans les années qui suivent l'infection, puis à 5% pour le reste de la vie. Il est souvent impossible de dire si une TB est le fait d'une nouvelle infection ou d'une exacerbation endogène des bacilles anciens.

Il semblerait cependant, que le risque d'évolution vers une maladie après réinfection soit cinq fois moins grand que lors d'une première infection, ce qui correspond aussi aux 80% de protection habituellement accordés au BCG.

Il est actuellement bien établi que le risque de passage à la maladie est totalement modifié dans le cas d'une infection à VIH : Il semblerait qu'il soit de l'ordre de 30%. L'épidémiologie de la TB s'en trouve considérablement modifiée.

En l'absence de tout traitement, l'évolution des sujets atteints de TB pulmonaire à microscopie positive, se fait vers:

- Le décès en 2 à 4 ans dans 50% des cas,
- La guérison spontanée dans 20 à 25% des cas,
- La diffusion chronique des bacilles dans 25 à 30% des cas. [04]

2.3.5. Infection et évolution

2.3.5.1. Infection

Chez certains sujets exposés, les mycobactéries inhalées dans les voies respiratoires survivent et interagissent avec le système de défense immunitaire. La réaction a lieu à l'intérieur des macrophages alvéolaires qui ont phagocyté les mycobactéries, et se caractérise par la libération de cytokines, le recrutement de cellules T et la formation progressive de granulomes.

La signature de la réaction immunitaire est la sensibilisation des lymphocytes T qui seront capables, quelques semaines après l'infection, de reconnaître les peptides antigéniques de *M. tuberculosis* et de réagir par une libération d'interféron gamma et de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires en cas de nouveau contact naturel ou artificiel. Cette réaction est à la base du test tuberculinique et des tests sanguins de dépistage de l'infection tuberculeuse latente.

Sur le plan clinique, la tuberculose primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique. La majorité des sujets contaminés ne développent pas la tuberculose dans les suites immédiates de l'infection et peuvent rester sans aucun signe clinique de maladie pendant des mois ou des années. Une fois passée la phase initiale, les micro-organismes entrent dans une phase prolongée de latence, caractérisée par un ralentissement de leur métabolisme.

L'infection tuberculeuse est limitée aux granulomes formés lors de la primo-infection et peut être détectée seulement par une conversion tuberculinique ou par la présence de lymphocytes sensibilisés à l'égard des peptides antigéniques spécifiques *M. tuberculosis*. [08]

2.3.5.2. Progression de l'infection latente à la maladie

Face à un cas de tuberculose active, il est souvent difficile de savoir à quand remonte l'infection initiale. Pour des raisons inconnues, 5% environ des infections progressent en quelques semaines ou quelques mois vers une tuberculose primaire. Il s'agit surtout d'enfants en bas âge et de personnes immunodéficients. Un autre groupe, également estimé à 5% des sujets infectés, présente une réactivation de la tuberculose après une période de plusieurs années.

Le risque d'évolution vers la maladie est le plus élevé dans les mois qui suivent une infection récente et s'atténue au cours du temps. Chez les personnes infectées depuis plusieurs années et qui n'ont aucun facteur de risque de déficience immunitaire, le risque est estimé à un cas pour 1000 personnes par année. Le risque dépend également de l'âge (élevé chez les enfants en bas âge et les jeunes adultes), de l'état des défenses immunitaires du sujet et est associé à la taille du test tuberculinique (**fig. 10**).

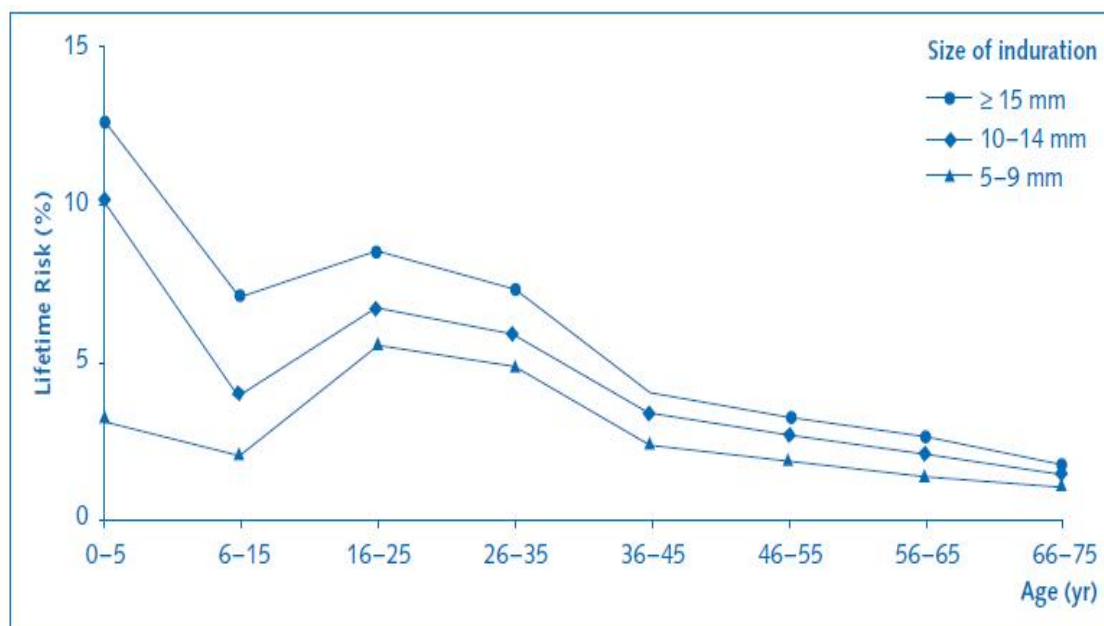


Figure 10 : Risque de tuberculose en fonction de l'âge et de la taille du test tuberculinique

Le VIH est le facteur de risque le plus important pour la progression de l'infection tuberculeuse latente vers la maladie. La prévalence de la co-infection tuberculeuse et du VIH est élevée dans certains groupes de population.

Les autres facteurs de risque connus pour favoriser la réactivation tuberculeuse sont le diabète, la silicose, l'hémodialyse, les traitements immunosuppresseurs (anti-TNF, transplantation) et le tabagisme.

L'hypothèse habituellement retenue est que la majorité des cas de tuberculose surviennent par réactivation d'un foyer ancien plusieurs années après la contamination.

Plusieurs études récentes ont cependant montré que la réinfection de personnes déjà contaminées est aussi possible, et qu'elle est probablement d'autant plus fréquente que les sujets sont exposés à la tuberculose (par exemple dans un pays à haute incidence) ou que les défenses immunitaires sont affaiblies (par exemple chez les sujets VIH).

La primo-infection tuberculeuse ne protège donc pas obligatoirement contre la possibilité d'une réinfection. La réinfection est même possible après le traitement complet d'une tuberculose.

Une nouvelle tuberculose chez un individu déjà traité ne doit donc pas être nécessairement interprétée comme la preuve d'un échec du traitement. Dans les pays à basse incidence, la

plupart des tuberculoses sont cependant dues à la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne et la réinfection est un phénomène exceptionnel.

2.3.5.3. Maladie

- **Tuberculose primaire**

La tuberculose primaire est en général asymptomatique, mais peut se manifester par un état fébrile, une perte pondérale et une baisse de l'état général, parfois aussi d'adénopathies hilaires unilatérales, d'un infiltrat parenchymateux et/ou d'un épanchement pleural.

La tuberculose primaire peut s'accompagner d'un érythème noueux, sous forme de nodules rouges et douloureux sur la face antérieure des jambes. De telles manifestations s'observent plus souvent chez les enfants en bas âge ou les personnes immunodéprimées.

- **Tuberculose pulmonaire**

La tuberculose de réactivation est habituellement caractérisée par une toux lentement progressive sur des semaines ou des mois. Cette toux échappe facilement à l'attention si le malade est tabagique.

Dans les cas d'atteinte pulmonaire, 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 diagnostiques. Le médecin doit penser à la possibilité d'une tuberculose chez les malades qui accusent des symptômes suspects (toux persistante depuis plusieurs semaines, amaigrissement, sudations nocturnes) et qui présentent des facteurs de risque pour une tuberculose ou une condition favorisant la réactivation d'une infection tuberculeuse ancienne (**fig. 11**).

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. [10]

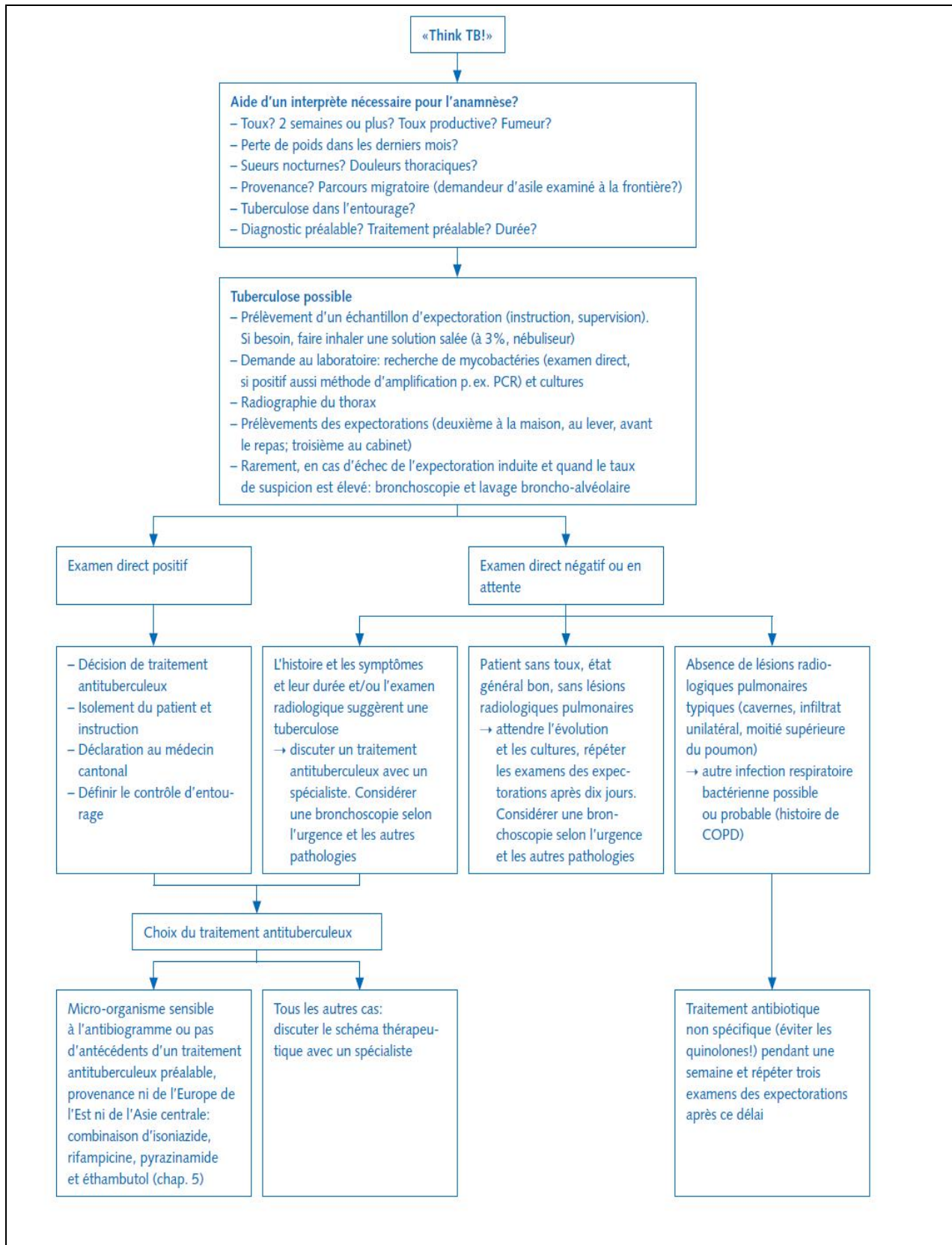


Figure 11 : Démarche à suivre en présence de plaintes respiratoires et/ou d'un état fébrile et/ou d'un état général réduit

- **Tuberculose chez l'enfant**

Le diagnostic des formes cliniques est souvent difficile, les enfants en bas âge développant en priorité des formes extrapulmonaires de la maladie et les preuves bactériologiques étant rares.

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.

- **Tuberculose extrapulmonaire**

- **Lymphadénite tuberculeuse**

La manifestation extrapulmonaire la plus commune (jusqu'à 40% des tuberculoses extrapulmonaires) 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 rétropéritonéaux.

- **Tuberculose pleurale**

La tuberculose 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 ou des marqueurs de la tuberculose dans le liquide pleural ou par l'examen des expectorations induites en cas d'atteinte pulmonaire simultanée.

- **Tuberculose génito-urinaire**

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

- **Tuberculose osseuse**

La tuberculose 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.

➤ **Tuberculose miliaire**

La tuberculose miliaire, qui résulte d'une dissémination hématogène diffuse des mycobactéries, reste l'une des formes les plus graves et de pronostic réservé, même sous traitement adéquat. Elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. [09]

2.3.6. Épidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux

En 2010, on comptait environ 9 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie et près de 1,5 millions décès liés à cette maladie, la TB étant la deuxième cause infectieuse de décès dans le monde après le VIH (**fig. 12**).

Tous les pays sont touchés mais la plupart des cas (85%) se produisent en Afrique (25%), et en Asie (60%), l'Inde et la Chine comptant à elles seules 40% de l'ensemble des cas. On compte 13% des cas de TB chez les patients vivant avec le VIH.

Selon le rapport de l'OMS de 2011, le nombre absolu des cas de TB est en diminution depuis 2006, ainsi que son incidence depuis 2002 avec un nombre estimé de décès liés à la TB chaque année révisé à la baisse. Le taux de succès thérapeutique chez les nouveaux cas de TB notifiés à culture positive s'élevait à 87% en 2009.

Concernant la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux, en 2010, on estimait à 650000 le nombre de TB MDR sur les 12,5 millions de cas prévalent de TB dans le monde. De par la difficulté persistante d'obtenir des données précises de surveillance de la résistance dans les différentes régions du monde, Il n'est pas encore possible de donner une estimation de la tendance de l'évolution du nombre de TB MDR.

Le taux de détection des TB MDR reste bas, du fait de moyens insuffisants disponibles dans les pays. Seulement 50 000 cas de TB MDR ont été notifiés à l'OMS en 2010, dont la plupart l'ont été par les pays d'Europe de l'ouest et l'Afrique du Sud (**fig. 13**).

Cela représente 18% des 290 000 cas estimés de TB MDR chez les patients ayant une TB pulmonaire notifiés en 2010. Seulement 10% des cas estimés de TB MDR semblent être diagnostiqués dans les 27 pays les plus à risque d'avoir des cas de TB MDR en dehors de

l'Europe, avec l'exception de l'Afrique de Sud où 81% des cas estimés de TB MDR ont été diagnostiqués. [05]

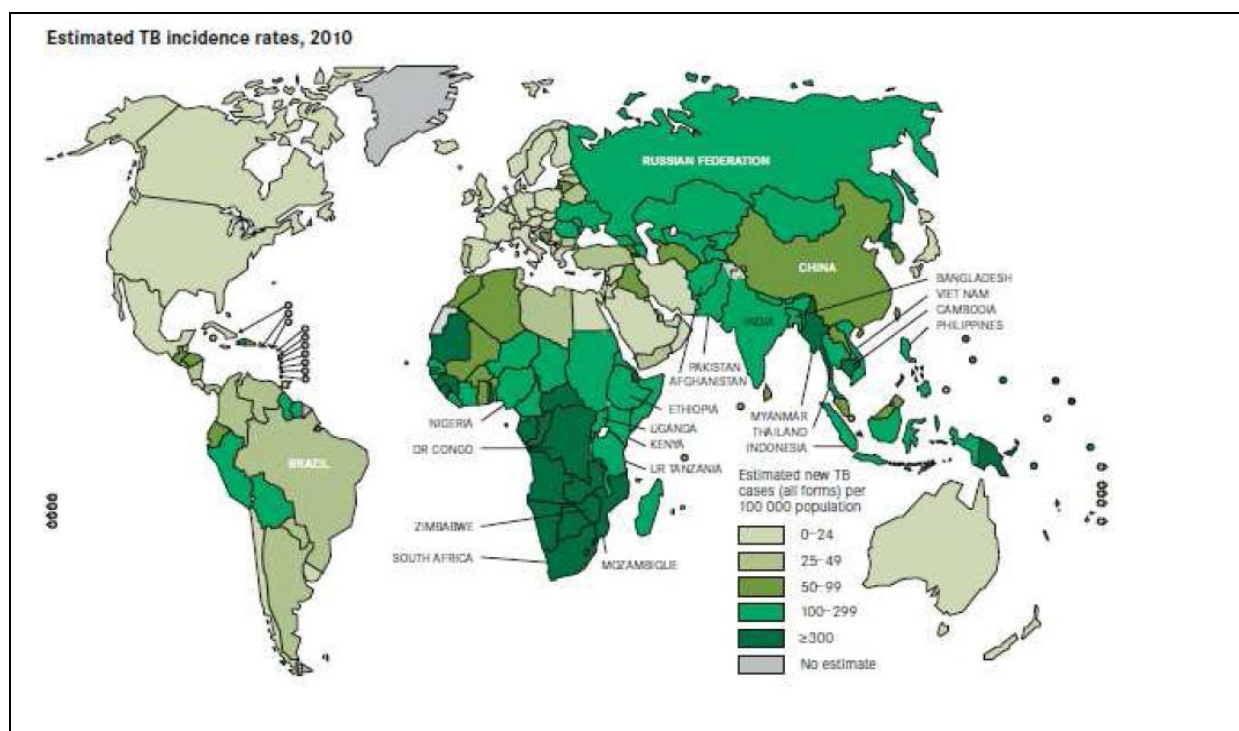


Figure 12 : Taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2010

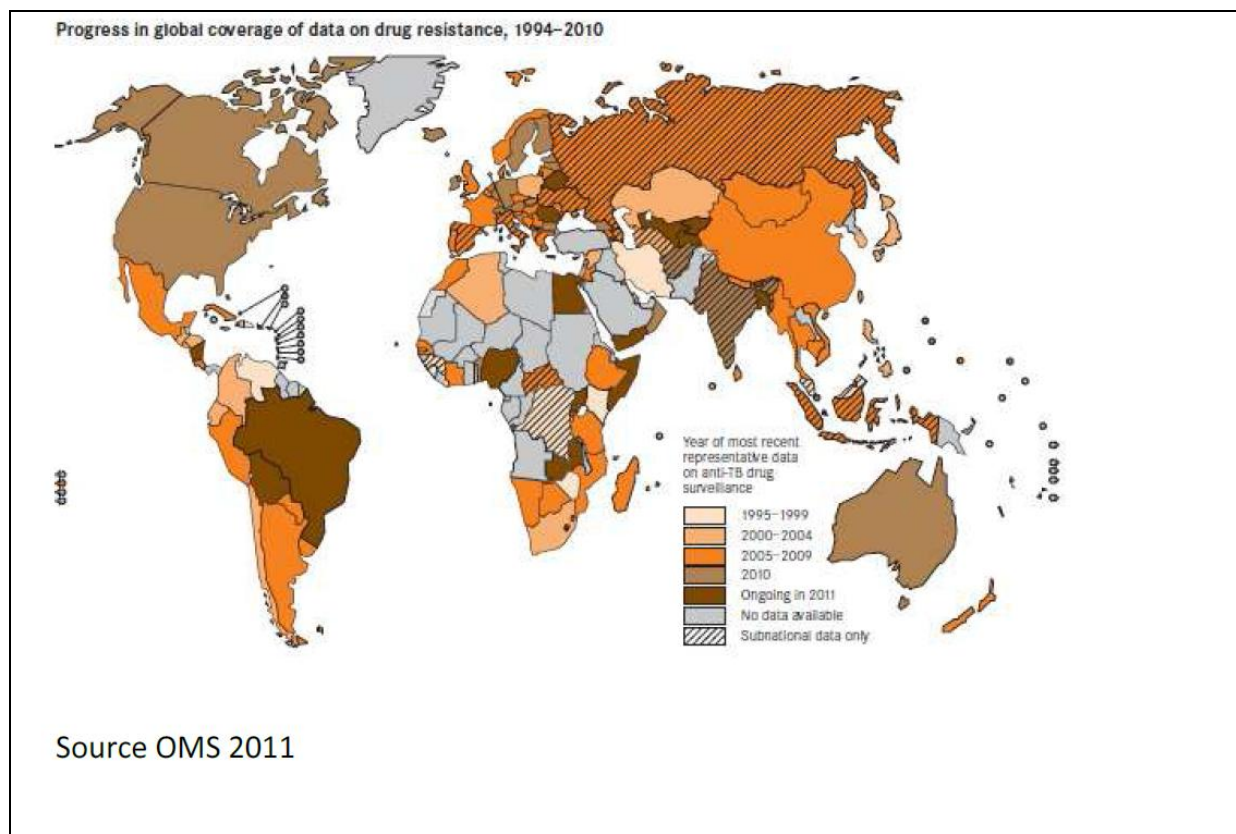


Figure 13 : Disponibilité des données sur la résistance aux antituberculeux selon les pays

2.3.7. La pathogénie de la tuberculose

La **figure 14** décrit la pathogénie de la tuberculose. Elle représente le cas où les mécanismes de défense de l'organisme ne réussissent pas à détruire les bacilles, de sorte que la maladie évolue vers la mort.

- Si l'infection progresse, les macrophagocytes alvéolaires ne parviennent pas à détruire les bacilles qu'ils ont ingérés ; la bactérie empêcherait la formation du phagolysosome. *M. tuberculosis* ne produit ni enzyme ni toxine susceptible de causer des lésions tissulaires. Il semble que la virulence de cet agent pathogène soit liée à la composition de sa paroi cellulaire, riche en lipides. Ces lipides exerceraient un effet chimiotactique sur les macrophagocytes et sur d'autres cellules immunitaires à médiation cellulaire. Toutes ces cellules de défense s'accumulent et se regroupent en formation arrondie, isolant les bactéries pathogènes vivantes dans un granulome appelé *tubercule* – d'où le nom de la maladie.

- Si on arrive à arrêter l'infection à ce stade, les granulomes guérissent lentement et ils se calcifient ; ils sont alors visibles sur une radiographie.
- Si les mécanismes de défense ne réussissent pas à vaincre l'agent pathogène à ce stade, le processus infectieux se poursuit ; les tubercules matures – qui renferment maintenant plusieurs bactéries – se rompent et libèrent dans les voies aériennes des poumons des bacilles virulents, qui se répandent ensuite dans les systèmes cardiovasculaire et lymphatique. Après la dissémination, l'infection est appelée *tuberculose miliaire* (parce que les nombreux tubercules qui se forment dans les tissus infectés ont la taille d'un grain de millet).

Le système immunitaire, affaibli, est vaincu et le patient souffre d'une perte de poids, de toux (les expectorations contiennent souvent du sang) et d'atonie générale. [01]

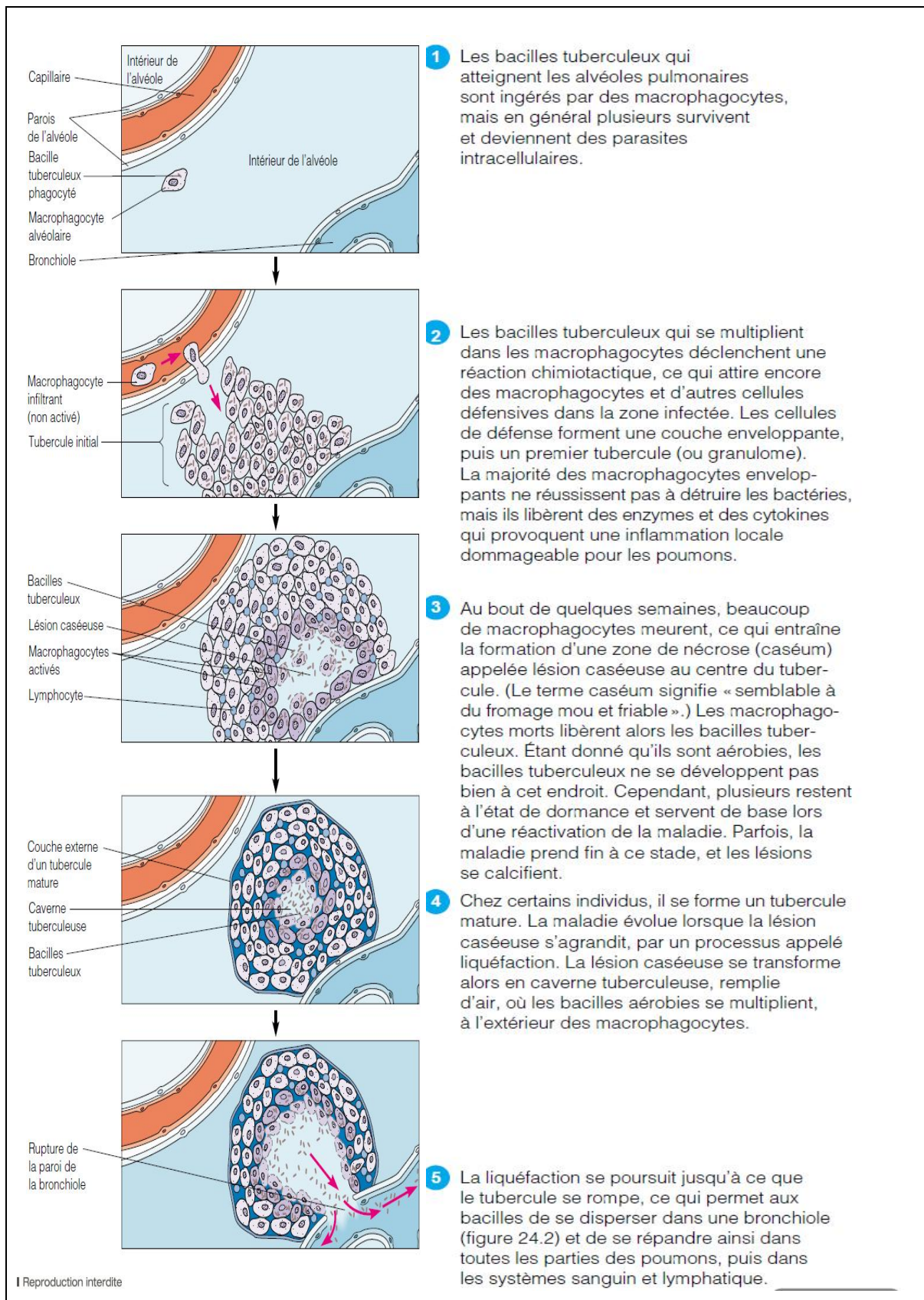


Figure 14 : La pathogénie de la tuberculose

2.3.8. Réponse immune au cours de la tuberculose

Les mycobactéries sont reconnues par des récepteurs membranaires ou solubles et sont phagocytées par les macrophages, les DC et les neutrophiles. TLRs et NOD2 reconnaissent les ligands mycobactériennes, ce qui aboutit à l'activation de NF-KB et la libération de molécules pro-inflammatoires mais également de molécules microbicides comme les défensines ou les cathélicidines dont l'expression est régulée par VDR. IL-12 et IL-18 favorise l'activité toxique des cellules NK.

L'activation des macrophages par l'IFN- γ augmente les mécanismes effecteurs microbicides (NO), la maturation du phagosome et l'autophagie médiée par Irgm-1/LRG47. Le TNF- α contribue à l'activation des macrophages, la mort des cellules infectées et la formation du granulome.

Enfin, les membres de la famille de l'IL-12 (IL-12, IL-18, IL-23 et IL-27) favorisent la réponse adaptative dirigée par les cellules T.

Les cellules Th1 contrôlent l'infection mycobactériennes par la production d'IFN- γ . Les cellules Th17 et les cellules T $\gamma\delta$ sécrètent l'IL17 qui attire et active les neutrophiles contribuant à la pathologie de la maladie.

CR3, complément récepteur 3; DC-SIGN, DC-spécifique intercellulaire-adhésion-molécule-3-grabbing non-intègre; MMR, macrophage mannose récepteur; TLR, Toll-like receptors; ULBP-1, UL16-binding protéine 1; VDR, vitamine D récepteur; Cyp27B1, vitamine D-1 hydrolase Cyp27B1 (**fig. 15**). [11]

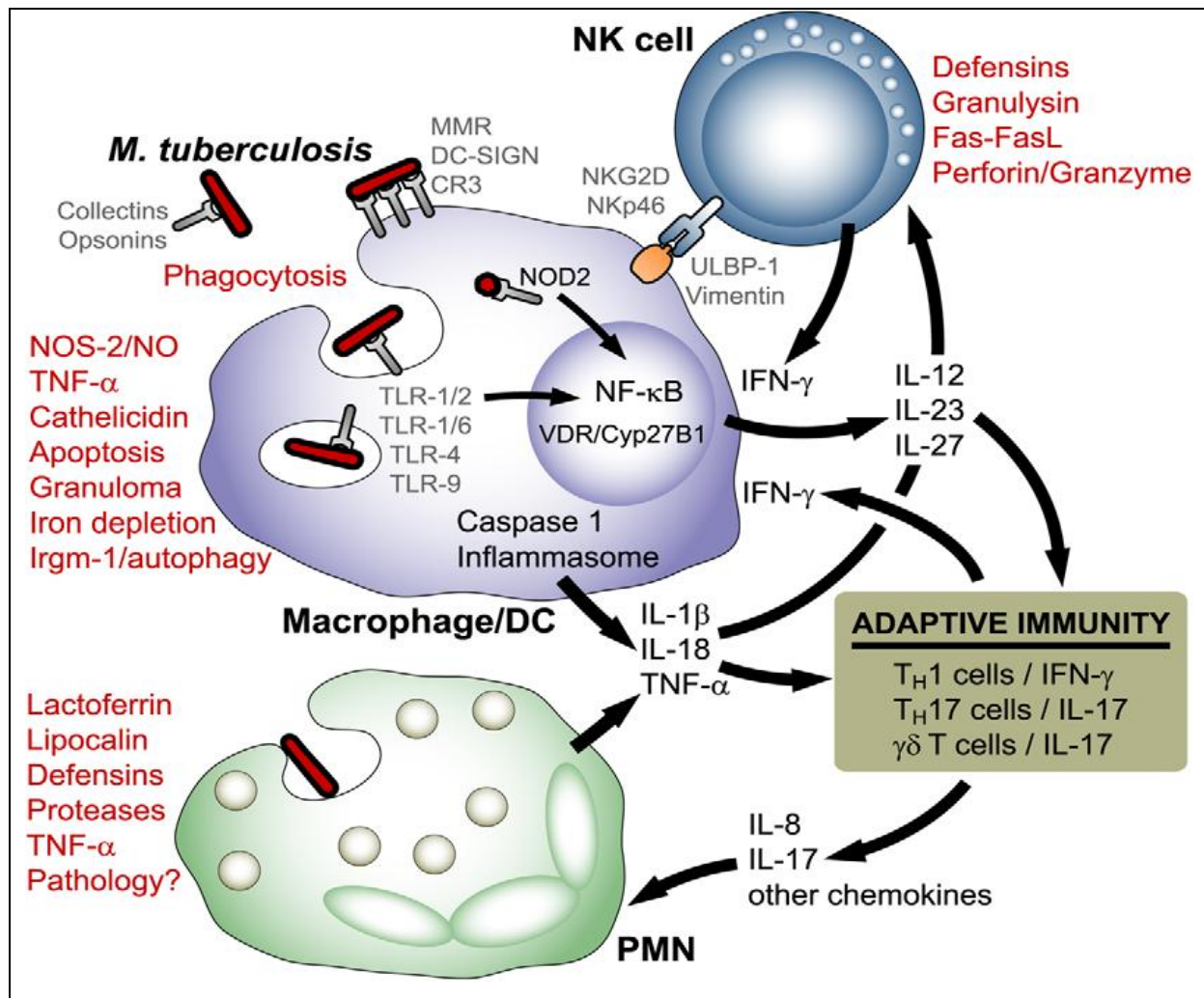


Figure 15 : Réponse immune au cours de la tuberculose

2.3.9. Diagnostic de la tuberculose

La méthode diagnostique la plus commune est l'examen des crachats (développé il y a plus de 100 ans), où la bactérie peut être observée directement au microscope. Dans les pays qui ont développés des capacités de laboratoire, le diagnostic de référence est celui de la culture bactériologique.

Les tests diagnostiques par biologie moléculaire sont en constant développement.

2.3.9.1. Examen microscopique

La qualité de l'examen bactériologique dépend avant tout de la qualité du prélèvement, qui doit être une expectoration en cas de TB pulmonaire ou un tubage gastrique permettant de

recupérer les sécrétions bronchiques ingérés durant le sommeil, voire une aspiration bronchique par endoscopie si les examens non invasifs sont négatifs.

En cas de TB extra-pulmonaire, les biopsies doivent être privilégiées et envoyées sans produit fixant pour une mise en culture.

L'examen microscopique met en évidence des bacilles acido-alcool résistants (BAAR) après coloration à la fuschine phéniquée. Cet examen est peu sensible puisqu'il nécessite au moins 10^{3-4} bacilles/ml pour être positif.

Sa sensibilité peut être améliorée en répétant l'examen 2 ou 3 fois en veillant à la bonne qualité du prélèvement, non salivaire, de 5ml au minimum. La coloration à l'auramine augmente également sa sensibilité.

2.3.9.2. Culture

La culture permet de faire l'identification de la mycobactérie isolée et de mesurer sa sensibilité aux antituberculeux. Elle est deux fois plus sensible que l'examen microscopique. Elle nécessite des milieux spécifiques, solides, de type Löwenstein-Jensen, ou liquides et automatisables de type MGIT, Bact/Alert MP.

Sur milieu solide, les colonies sont détectées en 3 à 4 semaines. Avec les milieux de culture liquides, la détection de la multiplication bactérienne est positive 1 semaine plus tôt en moyenne.

2.3.9.3. Amplification génique

L'identification des mycobactéries isolées en culture est désormais faite à partir des cultures par des techniques moléculaires plutôt que biochimiques.

Les tests d'amplification génique peuvent également être utilisés directement sur des prélèvements (avant culture) pour distinguer les bacilles de tuberculose des mycobactéries atypiques dans les prélèvements à examen microscopique positif (BAAR +), notamment chez les patients immunodéprimés.

En revanche, ces tests ont peu d'intérêt pour le diagnostic de la tuberculose s'ils sont utilisés directement sur des prélèvements à examen microscopique négatif. [05]

2.3.9.4. Radiologie

Les anomalies visibles sur le cliché thoracique sont le meilleur signe prédictif d'une tuberculose et leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations. Des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, surtout s'ils comportent des cavernes, ou une image miliaire sont évocateurs d'une tuberculose.

Un cliché radiologique normal s'observe rarement en cas de tuberculose confirmée, en pratique seulement dans la tuberculose primaire et chez les sujets immunodéficients.

Les malades atteints de sida ont plus souvent une présentation radiologique atypique caractérisée par des adénopathies hilaires et médiastinales unilatérales et des infiltrats dans les zones moyennes et inférieures, souvent sans cavernes.

La fiabilité du diagnostic radiologique de la tuberculose a été mise en doute, d'une part en raison de l'aspect non spécifique des lésions radiologiques, d'autre part en raison de la mauvaise reproductibilité de la lecture entre divers observateurs et même en cas de relecture par le même observateur. De nouvelles analyses ont cependant montré que l'interprétation du cliché thoracique était fiable et permettait la détection de la tuberculose avec un degré élevé de certitude, mais que l'aspect radiologique ne permet pas de distinguer les cas de tuberculose en activité bactériologique des cas anciens, inactifs ou déjà traités. [09]

2.3.9.5. Nouvelles techniques de diagnostic microbiologique

Plusieurs développements récents ont élargi les possibilités du diagnostic de la tuberculose. La détermination rapide de la présence du génome bactérien par une méthode d'amplification génétique (polymérase Chain réaction = PCR et réactions apparentées) constitue un progrès récent dans le diagnostic de la tuberculose et a pris place parmi les méthodes établies. Les méthodes d'amplification sont en général positives dans les cas où l'examen direct de l'expectoration est lui-même positif, et ont une sensibilité de 60 à 70% dans les cas où l'examen microscopique est négatif.

Dans l'ensemble, la sensibilité des méthodes d'amplification génétique est plus basse que celle de la culture.

Comme pour la culture, trois échantillons d'expectorations devraient être examinés pour parvenir à exclure une tuberculose avec certitude. En raison de leur coût élevé, ces techniques

ne devraient pas être utilisées de routine pour le diagnostic ou l'exclusion d'une tuberculose mais devraient être réservées aux cas fortement suspects.

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 permet cependant de gagner du temps en révélant la présence d'antigènes mycobactéries alors que l'examen microscopique direct est encore négatif.

Les techniques d'amplification permettent en outre de déterminer rapidement si les mycobactéries visibles à l'examen microscopique direct font partie du complexe tuberculeux ou s'il s'agit d'une mycobactérie non tuberculeuse, pathogène 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 tuberculose. [10]

2.3.10. Traitement de la tuberculose

- **Prise en charge**

La tuberculose active donne droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale en tant qu'affection de longue durée.

- **Isolement des patients contagieux**

En cas de tuberculose bacillifère (tuberculose pulmonaire avec présence de BAAR à l'examen direct), le patient doit être isolé, avec ou sans hospitalisation, durant la phase de contagiosité maximale. Elle persiste 1 à 3 semaines après l'initiation du traitement.

Les critères permettant la levée de l'isolement sont l'amélioration clinique (disparition de la fièvre, diminution de la toux), et/ou la négativation de l'examen direct des expectorations en microscopie.

La probabilité d'une résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne doit être évoquée sur un antécédent de tuberculose traitée, une forte prévalence de tuberculoses résistantes dans le pays d'origine du patient, un échappement clinique au traitement ou en cas d'infection par le VIH. L'isolement doit alors être prolongé.

- **Principes**

Le traitement de toutes les formes de tuberculose active repose sur une antibiothérapie prise de façon régulière (**tab. 3 et tab. 4**). En fonction de l'état clinique, de la situation sociale du patient, il peut être décidé une mise au repos, un arrêt des activités professionnelles.

Le traitement antibiotique de 1^{ère} ligne de la tuberculose active et les examens cliniques et paracliniques de surveillance sont très bien codifiés par l'OMS.

La primo-infection patente avec signes généraux et/ou radiologiques doit être considérée comme une tuberculose active. Elle doit être traitée comme telle.

Tableau 3 : Les 5 groupes d'antituberculeux de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne

Nom du groupe	Antibiotiques antituberculeux
Antituberculeux de 1^{ère} ligne per os	Isoniazide Rifampicine Éthambutol Pyrazinamide
Antituberculeux de 2^{nde} ligne par voie parentérale	Kanamycine Amikacine Capréomycine
Fluoroquinolones	Lévofoxacine Moxifloxacine Gatifloxacine Ofloxacine
Antituberculeux bactériostatiques de 2^{nde} ligne per os	Éthionamide Prothionamide Cyclosérine Térizidone Para-aminosalicylate
Antituberculeux du groupe 5	Clofazimine Linézolide Amoxicilline/Clavulanate Imipénème/Cilastatine Clarithromycine

Tableau 4 : Les antituberculeux utilisés aujourd’hui dans le traitement contre la tuberculose. Nom, (Abréviation), (*famille*) et action des différentes molécules utilisées dans le traitement antituberculeux. [02]

Composés (<i>famille</i>)	Cible
Antituberculeux de 1^{ère} ligne	
Rifampicine (RIF) (<i>rifamycines</i>)	Inhibition de la sous-unité β de l'ARN polymérase
Isoniazide (INH)	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques (<i>InhA</i>)
Ethambutol (ETM)	Inhibition de la synthèse de l'arabinogalactane
Pyrazinamide (PZA)	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques et/ou de la traduction
Thioacétazone (T)	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques
Streptomycine (STP)	Inhibition de la sous-unité 30S du ribosome
Antituberculeux de 2^{nde} ligne	
Amikacine (AMK) (<i>aminoglycosides</i>)	Inhibition de la sous-unité 30S du ribosome et de l'ARNr 16S
Kanamycine (<i>aminoglycosides</i>)	Inhibition de la sous-unité 30S du ribosome et de l'ARNr 16S
Capreomycine (<i>aminoglycosides</i>)	Inhibition des sous-unités du ribosome
Ofloxacin (OFX) (<i>fluoroquinolones</i>)	Inhibition de l'ADN gyrase
Ciprofloxacine (CPX) (<i>fluoroquinolones</i>)	Inhibition de l'ADN gyrase
Ethionamide (Et) (<i>nicotinamides</i>)	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques (<i>InhA</i>)
D-cyclosérine	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane
Acide p-aminosalicylique	Inhibition du métabolisme du folate, inhibition de la synthèse de la mycobactine
Prothionamide	Inhibition de la synthèse des acides mycoliques

- **Traitement standard**

Le traitement standard dure 6 mois (**tab. 5**). Il repose sur l'administration quotidienne d'une seule prise orale à jeun d'antibiotiques, de préférence le matin. Le traitement d'attaque dure 2 mois, suivi d'une phase d'entretien pendant les 4 mois suivants.

L'objectif de la polyantibiothérapie est d'agir de manière complémentaire sur les différentes populations de *M. tuberculosis* complexe et de prévenir l'émergence de mutants résistants. Ces mutants sont à l'origine des rechutes à bacilles résistants.

Tableau 5: Traitement standard de la tuberculose de l'adulte

	1 ^{er} et 2 ^{ème} mois	3 ^{ème} au 6 ^{ème} mois
Isoniazide	4 à 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	4 à 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Rifampicine	10 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Pyrazinamide	20 à 25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	
± Éthambutol	15 à 20 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	

- **Surveillance**

La majorité des antibiotiques antituberculeux sont excrétés par voie rénale. La créatinémie doit donc être contrôlée avant le début du traitement. En cas de concentration normale, elle n'a plus ensuite à être contrôlée.

L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide sont métabolisés par le foie. Ils exposent à un risque de cytolyse hépatique. Les transaminases doivent être dosées avant l'initiation du traitement, et après 2, 4, 6, et 8 semaines de traitement. En présence d'autres facteurs de risque hépatique, une surveillance accrue des transaminases est recommandée la première semaine.

Le pyrazinamide et ses métabolites sont excrétés en compétition avec l'acide urique. L'uricémie doit être dosée avant l'initiation du traitement.

L'éthambutol possède une toxicité potentielle pour le nerf optique. Champ visuel et vision des couleurs doivent être contrôlés au cours du premier mois de traitement. Cet examen ophtalmologique peut être différé d'une à deux semaines quand la contagiosité du patient est estimée avoir diminué.

En cas de résultats biologiques anormaux, la posologie des antibiotiques doit être strictement adaptée. La prise en charge sera confiée à un spécialiste, de manière à éviter les toxicités.

Les dosages sériques d'antibiotiques ne sont pas recommandés en routine. Ils sont réservés aux patients suspects de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interactions médicamenteuses.

La perte de poids fréquente au moment du diagnostic de tuberculose nécessite d'adapter les posologies à l'évolution du poids du patient. [12]

- **Les vaccins thérapeutiques**

Les vaccins « booster » d'immunité peuvent également être utilisés en combinaison avec la chimiothérapie, pour améliorer le traitement lorsque la tuberculose est déclarée, on parle alors de vaccination thérapeutique. Initialement, *M. vaccae*, constitué de mycobactéries non tuberculeuses inactivées, a été testé en tant que vaccin thérapeutique mais n'a pas montré d'effet sur l'amélioration du traitement et est maintenant en étude pour être utilisé comme vaccin chez les individus VIH.

Un second vaccin thérapeutique, RUTI, a été développé. Il s'agit de fragments cellulaires de *M. tuberculosis* cultivé en conditions mimant celles du granulome, et délivrés dans des liposomes.

L'intérêt d'une telle vaccination est de diminuer la durée du traitement antituberculeux et d'améliorer la réponse à la chimiothérapie. [02]

2.3.11. Prévention contre la tuberculose (Vaccination par le BCG)

Seul moyen préventif actuellement disponible pour lutter contre la tuberculose, le BCG est un vaccin paradoxal dans la mesure où il se trouve être à la fois le plus répandu au niveau mondial et celui dont l'efficacité est la plus controversée. Il reste l'un des plus mal connus, quant à son mode d'action dans la prévention des infections à mycobactéries, essentiellement tuberculeuse. [13]

La vaccination par le BCG est incluse dans le programme élargi de vaccination (PEV). Elle a pour but de protéger les nourrissons et les enfants contre les formes graves de tuberculose notamment la méningite et la miliaire tuberculeuse. Elle est administrée le plus tôt possible après la naissance (0-11 mois). [14]



Matériel et méthodes

3. Matériel et méthodes

3.1. Objectif, lieu et période d'étude

Notre travail consiste à une étude statistique des cas de tuberculose durant le premier semestre 2014 au niveau de l'hôpital Hammou Bouchoureb (Service de pneumologie) de Khenchela ou on a essayé d'obtenir les informations disponibles sur une base de données sous forme de registre.

3.2. Matériels du laboratoire

Voir annexes 1, 2 et 3.

3.3. Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)

Il permet la recherche de bactéries particulières : mycobactéries tuberculeuses.

3.3.1 Prélèvement de crachats

Le matin à jeun avant tout traitement ATB (antituberculeux), le patient doit se rincer la bouche avec une solution antiseptique, en suite, il fait 1 à 2 expirations forcées pour faciliter la toux et l'expectoration. Le recueil de crachat se fait dans une crachette stérile (**fig. 16**), qui doit être fermée de suite après l'expectoration et envoyée rapidement au laboratoire afin d'éviter le développement d'autres germes.

Figure 16 : Crachette stérile

La recherche des bacilles peut se faire aussi à l'occasion d'autres prélèvements : urine, liquide céphalo-rachidien, ponction de plèvre, ponction d'abcès...) Seule la mise en évidence des bacilles constitue un diagnostic de certitude.

3.3.2. Confection du frottis à partir d'un crachat

Le frottis se fait obligatoirement sur une lame neuve.

A partir du prélèvement, on choisit une parcelle muco-purulente ou hémorragique que l'on étale sur la lame, à l'aide d'une anse de platine. L'étalement se fait par mouvements circulaires sur environ 3 cm de long et 2 cm de large.

3.3.3. Fixation du frottis

La fixation du frottis se fait à la chaleur, par 3 à 4 passages rapides de la lame au dessus d'une flamme d'un bec Bunsen. [16]

3.3.4. Coloration de Ziehl-Neelsen

La coloration de Ziehl-Neelsen est une méthode de coloration permettant l'identification des mycobactéries au microscope.

Elle fait partie des colorations qui mettent en évidence l'acido-alcool-résistance, caractère fondamentale des mycobactéries, en prenant en compte la difficulté de pénétration des colorants.

Ce type de coloration comporte trois temps :

- L'application d'un colorant énergétique à chaud ou à froid ;
- Les colorations successives par un acide fort puis à l'alcool à 90°C ;
- Une recoloration de contraste. [17]

Mode opératoire :

- Poser la lame sur son support, recouvrez l'étalement de fuchsine basique pendant 10 mn ;
- prendre un coton imbibé d'alcool avec la pince en métal, l'enflammer et chauffer la lame par le dessous jusqu'à émission de vapeurs par le colorant mais sans aller jusqu'à

l'ébullition ; on peut aussi chauffer délicatement sur la flamme du bec ou sur une platine chauffante ;

- recommencer encore deux fois l'opération, le tout en une dizaine de minutes ;
- remettre de la fuchsine pour éviter que la lame en seche meme en partie : la lame doit rester impérativement couverte de colorant ;
- éliminez tout colorant par lavage à l'eau ;
- recouvrir l'acide sulfurique dilué au quart dans l'eau pendant 2 à 3 min ;
- laver soigneusement à l'eau ;
- recouvrir d'alcool à 95°C pendant 3 min, l'étalement devient rose pale ;
- laver soigneusement à l'eau ;
- recouvrir de bleu de méthylène pendant 30 secondes à 3 mn ;
- laver soigneusement à l'eau, essuyer la face inférieure et laisser secher l'étalement à l'air ou sur une platine chauffante (**fig. 17**). [18]

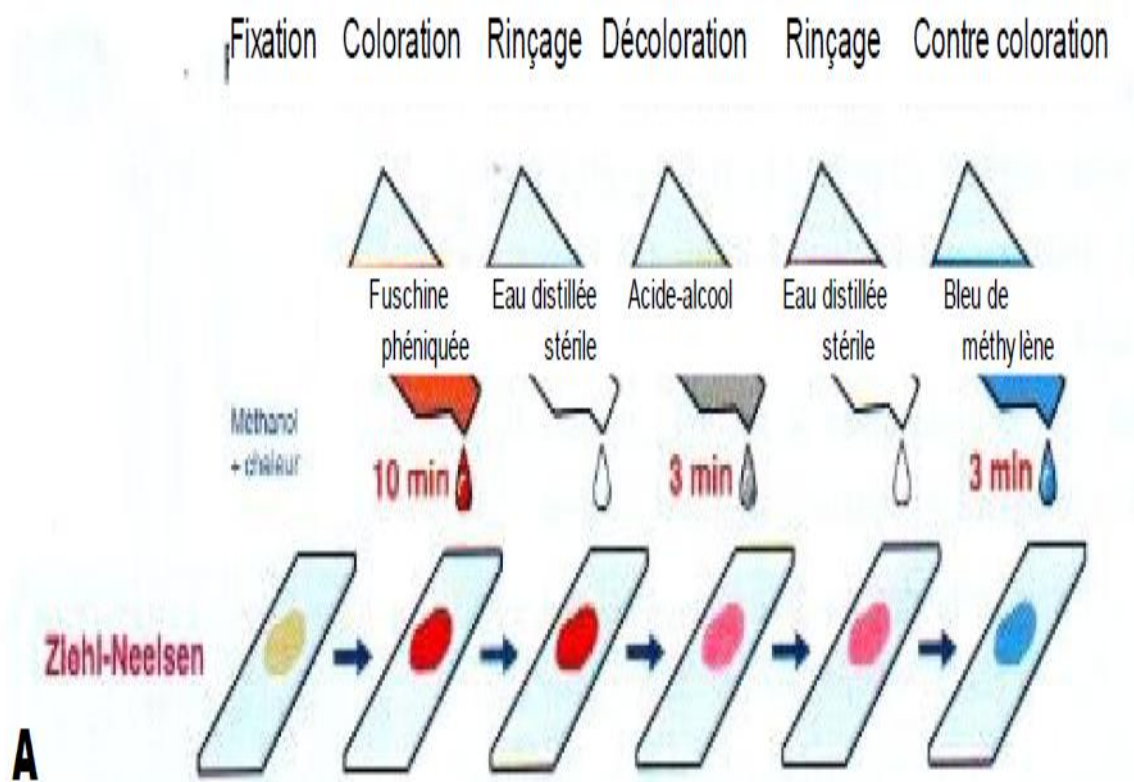


Figure 17: Etapes de la coloation de Ziel-Nelson

3.3.5. Examen microscopique des frottis

La recherche directe de *M. tuberculosis* est favorisée par la propriété d'**acido-alcool-résistance** du genre *Mycobacterium*. Cette propriété purement tinctoriale (sans rapport avec la vitalité du germe) est à la base des colorations spécifiques de **Ziehl-Neelsen** (bacille coloré par la fuschine). L'observation se fait à l'objectif x100.

Les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) se présentent en rouge vif ou en rosé sur un fond contre coloré en bleu, de 0,2 à 0,3 micron de large sur 3 à 5 microns de long, légèrement incurvé, à extrémités arrondies. Leur forme est très variable (filaments courts ressemblant à des coques ou filaments allongés).

Ils peuvent être colorés de façon uniforme ou inégale et peuvent même paraître granuleux. Ils apparaissent isolément ou en amas de taille variable. Ils se présentent typiquement comme des bâtonnets incurvés, longs et effilés.

3.3.6. Culture

En effet, celles-ci, aérobies strictes, ont des exigences nutritives et une croissance lente.

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

- **Les milieux solides**

Le plus employé est un milieu à l'œuf, le milieu de Loewenstein-Jensen. Sur ce milieu, elle donne des colonies de teinte crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en chou-fleur, tout à fait caractéristiques. Fait important, les colonies n'apparaissent qu'en 21 jours en moyenne (temps de division de *M. tuberculosis* = 20 heures), après incubation à 37°C en atmosphère ambiante.

- **Les milieux liquides**

Permettent de réduire les délais de **positivité à quelques jours** pour les prélèvements très riches en bacilles et à un peu plus de 2 semaines en moyenne pour ceux paucibacillaires. Ces milieux permettent une **détection plus sensible et automatisée**.

En milieu liquide, *M. tuberculosis* apparaît sous la forme de longues "cordes" mises en évidence par la coloration de Ziehl-Nelseen. Ce mode de groupement des bacilles est attribué à la production d'une substance particulière appelée "cord factor"**(fig. 18)**. [19]

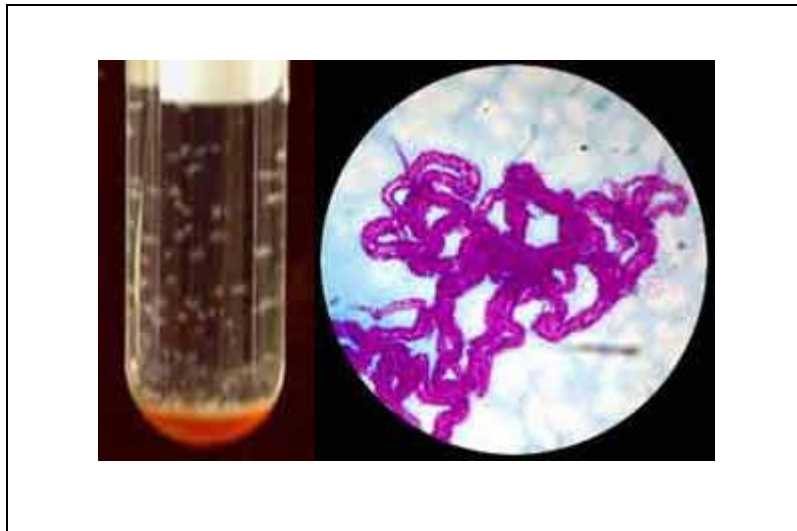


Figure 18 : *M. tuberculosis* apparait sous la forme de longues "cordes".

3.4. Examens complémentaires

3.4.1. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'intradermoréaction à la tuberculine est un test cutané qui explore l'hypersensibilité de type retardée induite par l'injection de composants antigéniques de *M. tuberculosis*.

La source antigénique utilisée est la tuberculine. [20]

Le test consiste à injecter 10 UI (Unités à injecter) de tuberculine par voie strictement intradermique sous un volume de 0,1 ml (**fig. 19**). [19]



**Figure 19 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de
L'avant bras**

Le résultat est lu par mesure du diamètre d'induration au point d'injection aux 72 heures (**fig. 20**).



Figure 20 : Intradermoréaction à la tuberculine

Trois situations peuvent se présenter de signification clinique variable :

Diamètre mesuré (mm)	Signification clinique
< 5	absence
entre 5 et 10	réaction non spécifique ou vaccination par le BCG
> 10	témoigne d'une infection d'autant que la réaction est phlycténulaire

3.4.2. La radiographie de thorax

La radiographie révèle des opacités anormales sous formes de nodules ou des « cavernes » en cas de tuberculose (**fig. 21**). [21]

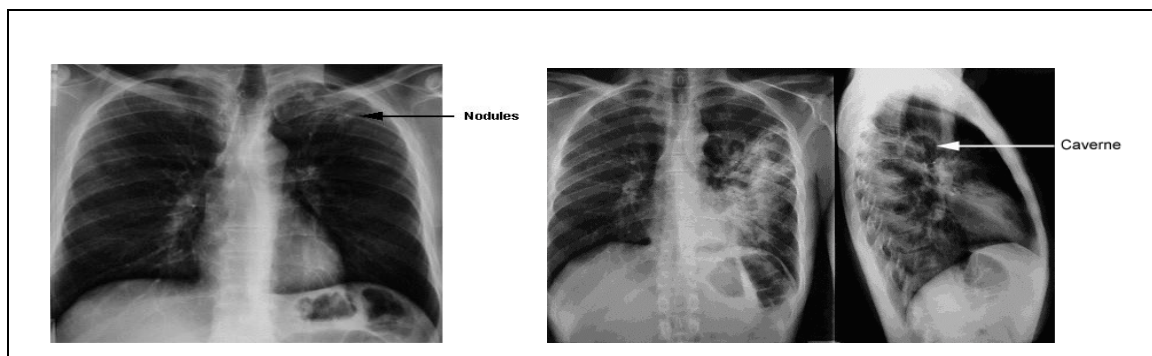


Figure 21 : tuberculoses –Caverne (nodule) radiographie thoracique



Résultats et discussion

4. Résultats et discussion

L'étude des cas de la tuberculose, au niveau du service de pneumologie de l'hôpital Hammou Bouchoureb dans la wilaya de Khenchela, a permis d'enregistrer 39 cas confirmés de tuberculose répartis sur 6 régions.

Nous présentons un rapport sur la prévalence de cette maladie selon le sexe, l'âge, la région, la profession, les antécédents, le vaccin, la présence de complications et le type de la maladie au cours des mois qui s'étalent de janvier à avril 2014.

4.1. Répartition des patients de tuberculose selon le sexe

Tableau 06 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Enfant	04	10
Femmes	22	58
Hommes	12	32
Totale	38	100

Commentaire :

La répartition globale des cas de la tuberculose en fonction du sexe, montre une prédominance Féminine. Donc on retrouve que cette maladie a touché beaucoup plus les femmes (58%) que les hommes et les enfants. On a représenté ces données dans un secteur graphique représentant le pourcentage des cas enregistrés dans le 1^{er} trimestre 2014. (tab.06, fig.22).

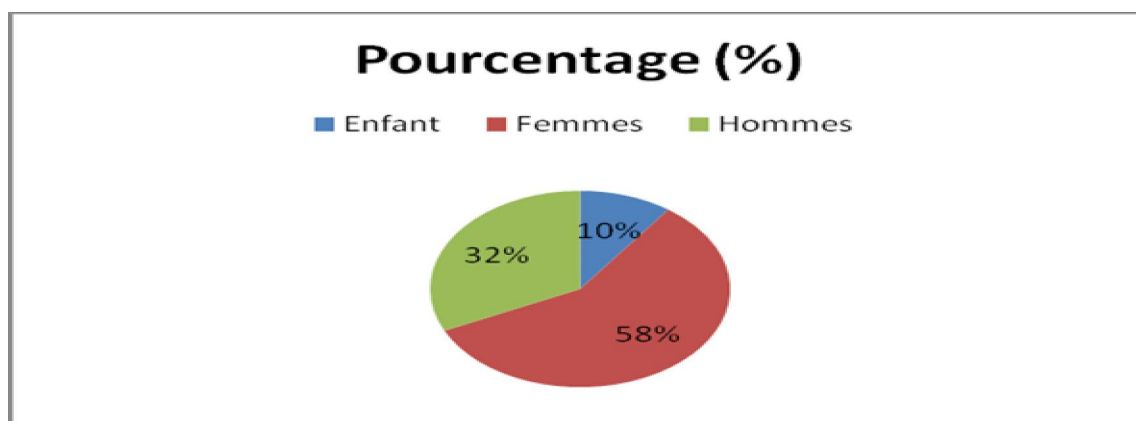


Figure 22: Secteur graphique représentant le pourcentage de la tuberculose selon le sexe

4.2. Répartition des patients de tuberculose selon l'âge

Tableau 07: Répartition des patients selon l'âge

Groupes d'âge (ans)	0-10	10-20	20-40	40-60	60 et plus	Totale
Hommes	03	02	07	01	03	16
Femmes	00	05	09	02	06	22
Totale	03	07	16	03	09	38

Commentaire :

La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge montre une grande disparité entre les extrême d'âge . En effet, le très grand nombre des cas est observé chez les patients de la tranche d'âge [20 à 40] ans qui est représenté par 43% des cas, alors que l'incidence chez la tranche d'âge [0-20] ans est de 10 cas. A partir de 40 ans on note une diminution de l'incidence jusqu'à 60 ans. A partir de 60 ans et plus on retrouve 9 cas.

La tranche d'âge de 20 à 40 ans était la plus touchée. Cette tranche d'âge était également l'intervalle d'âge le plus touché par le VIH. Ce qui permet d'expliquer la vulnérabilité de cette tranche d'âge à l'infection par le VIH/SIDA. En effet la tuberculose est une affection qui survient avec des taux de CD4 aux alentours de 450 CD4/mm.

En plus, cette tranche d'âge constitue la couche la plus active de la population et aussi sujette aux migrations. [14]

On a représenté ces données dans un Histogramme graphique représentant le pourcentage des cas enregistrés selon l'âge. (tab.07, fig.23).

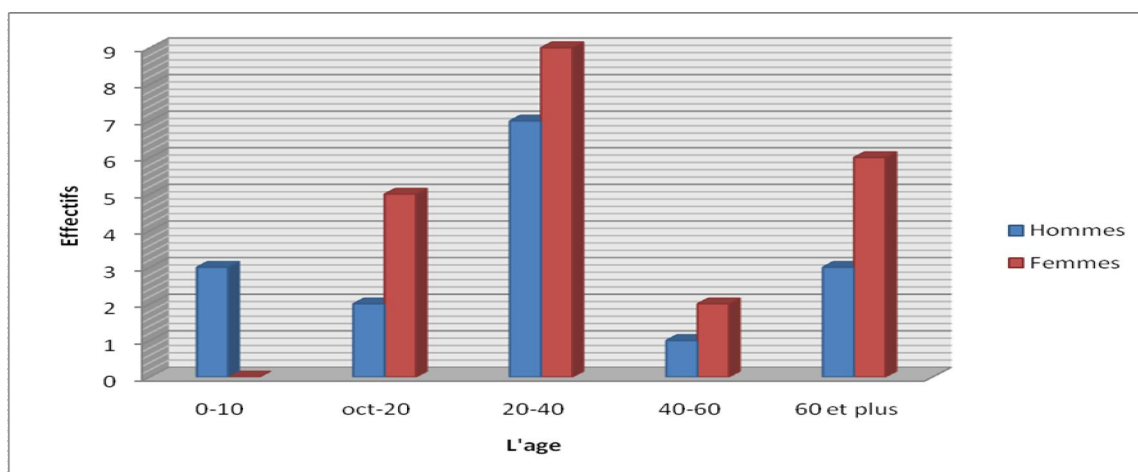


Figure 23: La répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge

4.3. Répartition des patients de tuberculose selon la région

Tableau 08: Répartition des patients selon la région

Région	Khenchela	Mahmel	Weldja	Zoui	Metoussa	Ain touila	Totale
Hommes	11	03	01	00	01	00	16
Femmes	13	06	00	02	00	01	22
Totale	24	09	01	02	01	01	38

Commentaire :

La répartition globale des cas de la tuberculose en fonction de la région, montre une prédominance dans Khenchela ville. Mais, aussi pratiquement, toutes les communes du territoire sont concernées par la tuberculose. Selon les périodes, certaines communes conservent des taux d'incidence très supérieurs aux autres. (tab.08, fig.24).

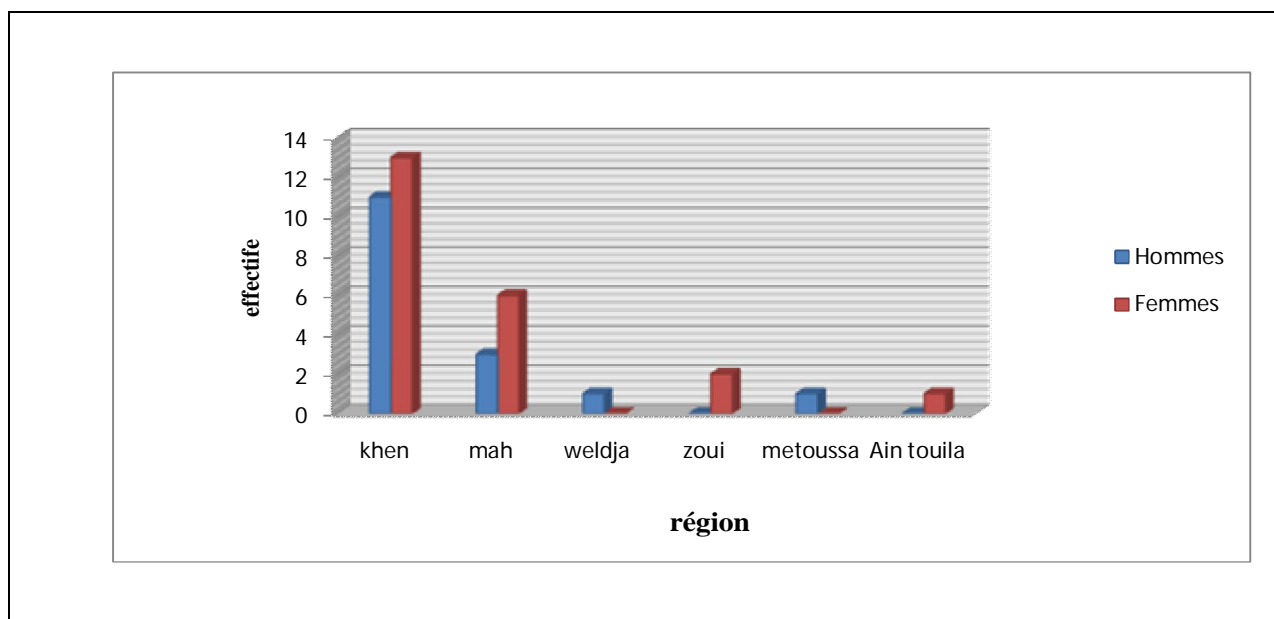


Figure 24: La répartition des cas de tuberculose selon la région

4.4. Répartition des patients de tuberculose selon le Vaccin

Tableau 09: Répartition des patients selon le Vaccin

Vaccin	+	-	Totale
Hommes	05	11	16
Femmes	07	15	22
Totale	12	26	38

Commentaire :

Dans le tableau 8 nous présentons les effectifs des patients en fonction de vaccin. Nous constatons, surtout, que le nombre des patients vaccinés est faible par rapport aux patients qui n'ont pas été vaccinés. (tab.09, fig.25).

La protection conférée par le BCG est une prévention primaire qui vise à infecter le sujet avec un vaccin vivant atténué avant le premier contact infectant avec *Mycobacterium tuberculosis*. Cette vaccination a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce, méningites tuberculeuses et miliaires en particulier. L'efficacité du vaccin BCG est estimée entre 75 et 85% pour les formes graves du nourrisson et du jeune enfant, notamment méningite et tuberculose disséminée et entre 50 et 75 % pour la tuberculose de l'adulte : il ne permet donc pas d'empêcher la transmission de la maladie et d'enrayer l'épidémie mondiale. [02]

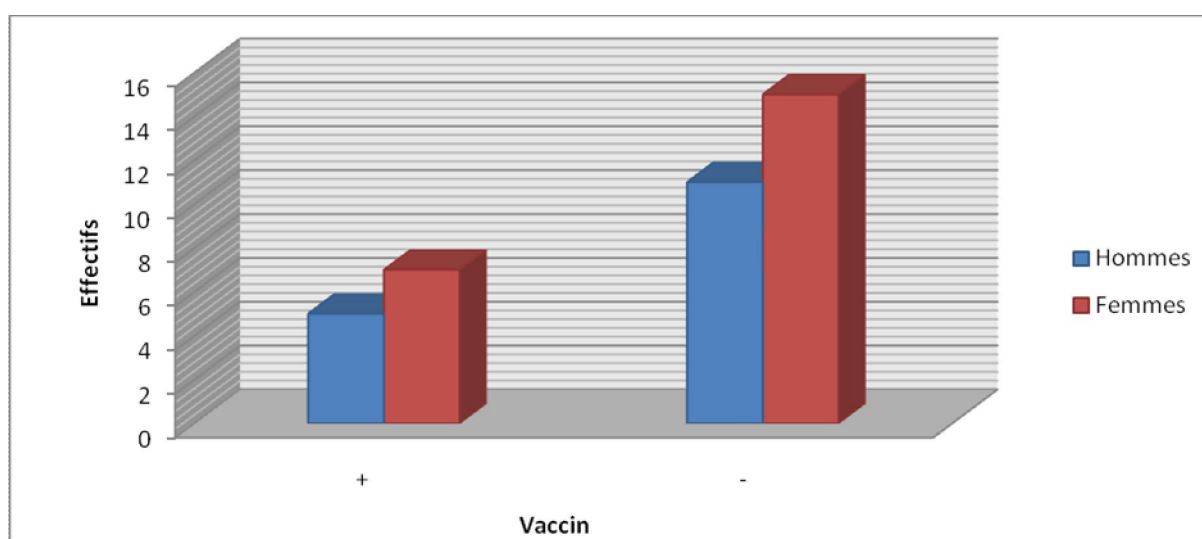


Figure 25: La répartition des cas de tuberculose selon le Vaccin

4.5. Répartition des patients de tuberculose selon les complications du traitement

Tableau 10: Répartition des patients selon les Complications du traitement

Complication	+	-	Totale
Hommes	04	12	16
Femmes	02	20	22
Totale	06	32	38

Commentaire :

On remarque que dans la plupart des cas, il n'y a pas des complications chez les personnes souffrant de la tuberculose, ce ci grâce au traitement efficace et au suivi régulier des patients tuberculeux.

Cela résulte notamment de la grande conformité aux recommandations métropolitaines, mais aussi de l'ensemble des moyens mis en œuvre pour optimiser le suivi et l'observance thérapeutique. **(tab.10, fig.26).**

Sauf que dans certains cas on note les complications suivantes :

Paralysie, Ascite, Pleurésie

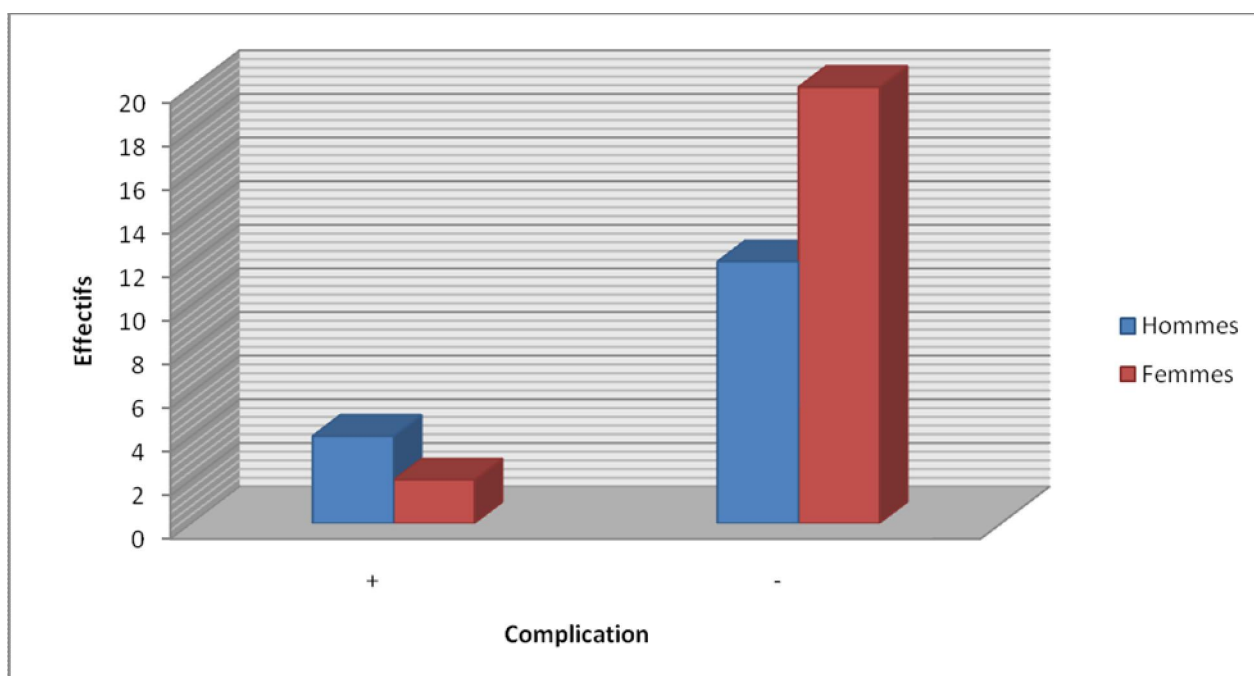


Figure 26: Répartition des patients selon les Complication

4.6. Répartition des patients de tuberculose selon les antécédents

Tableau 11: Répartition des patients selon les antécédents

Antécédent	+	-	Totale
Hommes	02	14	16
Femmes	00	22	22
Totale	01	36	38

Commentaire :

On remarque que dans la plupart des cas, il n'y a pas des antécédents chez les personnes souffrant de la tuberculose. (tab.11, fig.27).

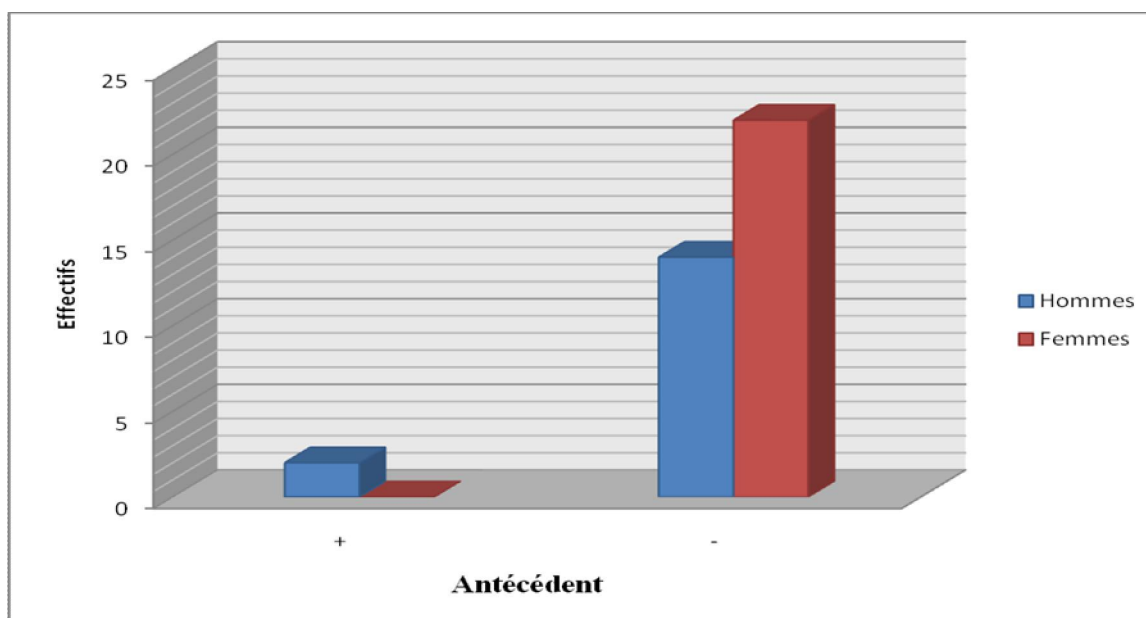


Figure 27: Répartition des patients selon les antécédents

4.7. Répartition des patients de tuberculose selon la profession

Tableau 12 : Répartition des patients selon la profession

Profession	Elève	Enseignant	Etudiant	Gendarme	Infirmier	Autres	-	Totale
Hommes	04	01	03	02	00	05	03	16
Femmes	05	02	10	00	01	00	10	22
Totale	09	03	13	02	01	05	13	38

Commentaire :

On remarque que les étudiants et les patients pas travaille sont les plus représentés avec un pourcentage de 68%. L'augmentation de l'incidence de la tuberculose est expliquée par le contact de nombreux individus dans un espace relativement restreint, favorisant la transmission des agents infectieux. (tab.12, fig.28). D'autres auteurs ont trouvé 21% de cultivateurs ; 20% de ménagères et 20,5% de transporteurs et de commerçants. [14]

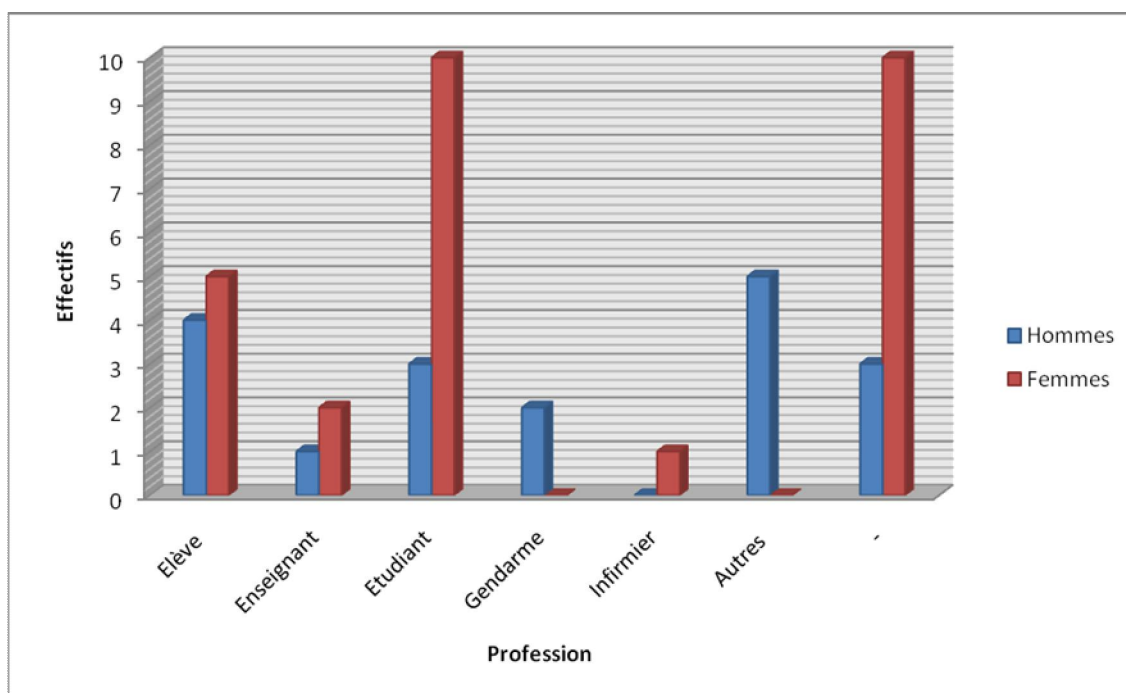


Figure 28: Répartition des patients selon la Profession

4.8. Répartition des patients de tuberculose selon le type de la maladie

Tableau 13 : Répartition des patients selon le type de la maladie

Type	Pul	Gang	Extrapu	Pleu	Périt	Vert	Totale
Hommes	07	04	03	02	01	01	18
Femmes	09	07	03	01	00	00	20
Totale	16	11	06	03	01	01	38

Pul : pulmonaire, Gang : ganglionnaire, Extrapu : extra pulmonaire, Pleu : pleurale

Périt : péritonéale, Vert : Vertébrale

Commentaire :

La répartition des cas de tuberculose selon le type montre une grande disparité avec une prédominance des types pulmonaire et ganglionnaire représentés par 42% et 28% des cas, respectivement (tab.13, fig29).

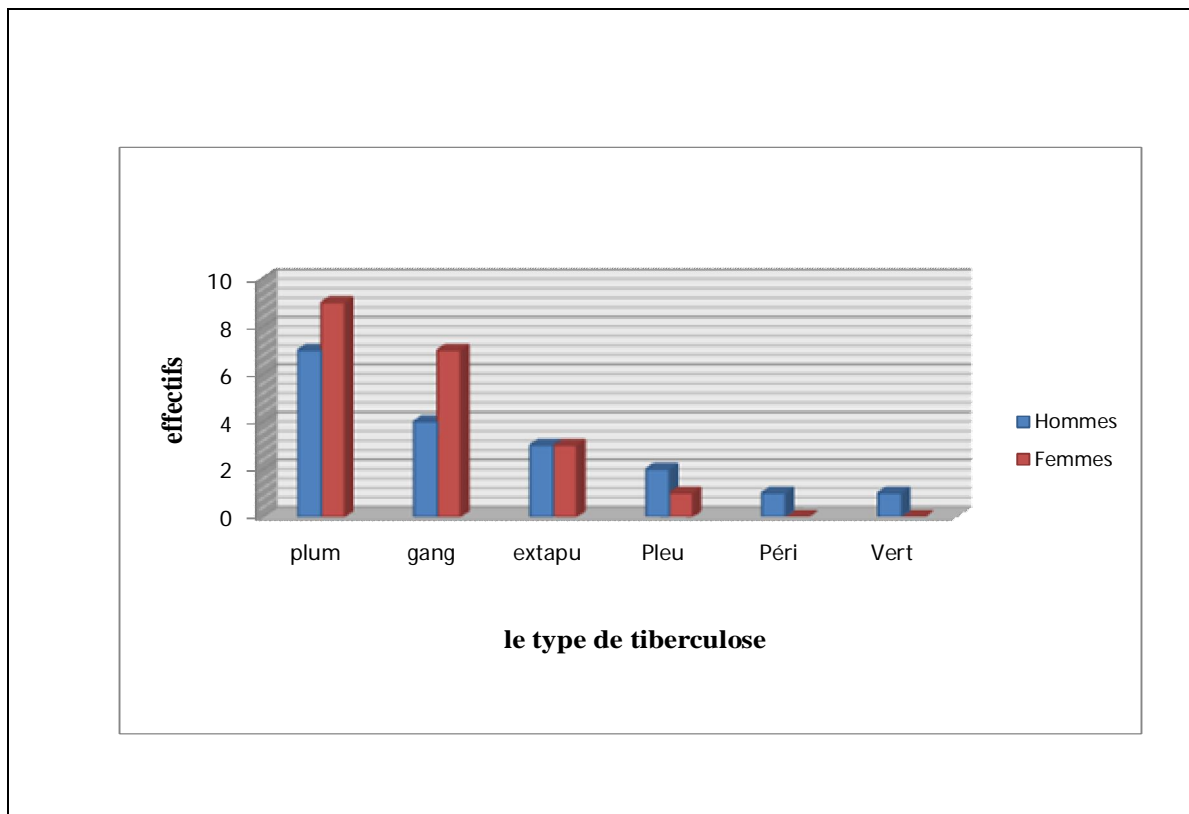


Figure 29: Répartition des patients selon le type



Conclusion

Conclusion

Malgré l'existence d'un vaccin et d'antibiotiques, la tuberculose reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale par rapport aux autres maladies infectieuses telles que le paludisme ou toutes les autres maladies tropicales confondues. En effet, l'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée, soit près de deux milliards de personnes, la plupart vivant dans les pays en voie de développement. Le seul moyen de prévention de lutte contre cette maladie reste le BCG.

Face à cette situation, l'OMS a décrété la tuberculose comme priorité de santé publique à l'échelle mondiale.

Afin d'évaluer les programmes de lutte contre la tuberculose, la plupart des pays industrialisés ont mis en place des systèmes de surveillance permettant de surveiller l'évolution de nombre de cas et donc de l'incidence de la tuberculose maladie et de la fréquence de la résistance aux antibiotiques en vue d'un meilleur contrôle de cette maladie contagieuse. Ces systèmes de surveillance sont moins efficaces dans les pays à faibles revenus, en particulier pour la surveillance de la résistance car les tests de sensibilité ne sont pas toujours disponibles.



Résumés

Résumé :

La tuberculose, maladie due à *Mycobacterium tuberculosis*, est un problème mondial de santé publique puisqu'elle représente deux millions de morts par an dans le monde.

Au niveau de l'hôpital Hammou Bouchoureb (Service de pneumologie) de Khenchela, on a effectué une étude statistique concernant la prévalence de la maladie au niveau de la wilaya. D'après nos observations, nous pouvons souligner une remarque quant à : le nombre des cas confirmés qui reste augmenté chez les patients de la tranche d'âge 20 à 40 ans qui est représenté par 43% des cas par rapport au nombre des autres tranches d'âge. La fréquentation des étudiants et les patients qui travaillent est probablement un facteur déterminant pour l'épidémiologie à cause du contact de nombreux individus dans un espace relativement restreint, favorisant la transmission des agents infectieux. *Mycobacterium tuberculosis* est le principe germe responsable de la maladie. L'augmentation de sujets infectés est liée à plusieurs causes. On considère le manque de vaccination et le mal respect des mesures préventives pour les personnes qui souffrent des maladies respiratoires et la pauvreté, le surpeuplement, la malnutrition.

Même si la maladie est moins fréquente qu'elle ne l'était, elle demeure un important problème de santé publique dans plusieurs régions de la wilaya.

Mots-clé : Khenchela, tuberculose, épidémiologie, Cytobactériologique

Abstract:

Tuberculosis due to *Mycobacterium tuberculosis* disease is a global public health problem accounting for two million deaths per year worldwide.

At the Hammou Bouchoureb hospital (Department of Respiratory Medicine) Khenchela, we conducted a statistical study on the prevalence of the disease at the wilaya. From our observations, we can emphasize a point about the number of confirmed cases remains increased in patients of age 20 to 40 years which is represented by 43% of cases by the number of input another slice age. Attendance of students and patient work is probably a key factor in the epidemiology due to contact many people in a relatively small space, facilitating the transmission of infectious agents. *Mycobacterium tuberculosis* is the seed principle responsible for the disease.

The increase in infected individuals is linked to several causes. Considering the lack of vaccination and wrong respect preventive measures for people who suffer from respiratory diseases and poverty, overcrowding, malnutrition.

Although the disease is less common than it was, it remains an important public health problem in many parts of the province.

المخلص

السل مرض تسببه المتفطرة السلية هو مشكلة صحية عامة عالمية، وهو ما يمثل مليوني حالة وفاة سنويا في جميع أنحاء العالم .

على مستوى المستشفى حمو بوشوا رب (قسم الأمراض الصدرية) خنشلة، أجرينا دراسة إحصائية عن انتشار المرض في الولاية.

من ملاحظتنا، يمكننا أن نؤكد نقطة عن عدد الحالات المؤكدة ارتفعت لدى المرضى الذين لا يزالون في سن 20 إلى 40 عاما والذين يمثلون بنسبة 43% من الحالات من قبل عدد من مداخلات فئة عمرية أخرى.

جماهير الطلاب والعمل الدؤوب من المحتمل أن يكون عاملا رئيسيا في علم الأوبئة بسبب الاتصال الكثير بالناس في مساحة صغيرة نسبيا، وهذا ما يسهل انتقال العوامل المعدية.

Mycobacterium tuberculosis أو المتفطرة السلية تعتبر هي المسؤولة الرئيسية لهذا المرض على مستوى ولاية خنشلة.

وترتبط الزيادة عند الأفراد المصابين بعدة أسباب منها النظر في عدم وجود تطعيم والاحترام الخاطي للتدابير الوقائية بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من أمراض الجهاز التنفسي والفقر والاحتفاظ وسوء التغذية.

على الرغم من أن المرض أقل شيوعا مما كان عليه، فإنه لا يزال يمثل مشكلة صحية عامة مهمة في أجزاء كثيرة من الولاية .

كلمات البحث : خنشلة ، السل ، علم الأوبئة ، علم الخلايا



Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [01]- Les maladies infectieuses du système respiratoire. Erpi. [www.lesmaladies infectieuses de système respiratoire.com](http://www.lesmaladiesinfectieusesdesysteme-respiratoire.com)
- [02]- Botella Hélène (2011). Etude du zinc et des ATPases de type P dans l'interaction entre *Mycobacterium tuberculosis* et les cellules hôtes. Biochimie. Université de Toulouse. Thèse de Doctorat. 178 pages.
- [03]- N. Ait-Khaled, D. Enarson (1999). Manuel pour les Etudiants en Médecine Biologie Médicale. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. 149 pages.
- [04]- Ouafae Bendadda (2003). Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* : Enquête bactériologique et Application de la PCR à la détection et l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Biologie cellulaire et moléculaire appliquée à l'environnement et la santé. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculté des Sciences Dhar Mehraz. Thèse de Doctorat. 169 pages.
- [05]- Vanina Meyssonier (2012). Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Université Pierre et Marie Curie. Thèse de Doctorat. 161 pages.
- [06]- Bilel Masmoudi (2006). Clonage et expression de la protéine CFP10 de *Mycobactérium tuberculosis* dans *Pichia Pastoris*. Biologie et Médecine. Institut Supérieur des Techniques Médicales. Thèse de Doctorat. 45 pages.
- [07]- Kakule Makombani Henri (2007). Evaluation de la fonction hépatique des patients soumis au traitement par les tuberculostatiques. Biologie Médicale. Institut Supérieur des Techniques Médicales. Mémoire. 60 pages.
- [08]- Ilboudo (2013). Diagnostic moléculaire par PCR en temps réel du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide et à la rifampicine. Biologie Moléculaire. Université d'Ouagadougou. Thèse de doctorat. 78 pages.
- [09]- Jürg Barben, Christoph Berger, Thomas Bodmer, Jean-Marie Egger, Giorgio Merlani, Peter Helbling, Jean-Paul Janssens, David Nadal, Laurent Nicod, Alexander Turk, Branka Vukmirovic, Jean-Pierre Zellweger, Stefan Zimmerli (2011). Manuel de la tuberculose. Ligue pulmonaire suisse Office fédéral de la santé publique. 93 pages.

[10]- Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary (2005). Tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*; 5 (7) : 415 – 430.

[11]- Driss Virginie (2008). Les eosinophiles : effecteurs de la réponse immunitaire innée anti-mycobactérienne. Discipline Immunologie. Université du Droit et de la Santé. Thèse de Doctorat. 268 pages.

[12]- Hakim Bouheraoua (2013). La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de FRESNES (EPSNF). Médecine générale. Université Paris Diderot - Paris 7 Faculté de Médecine. Thèse de Doctorat. 127 pages.

[13]- Georges Koumba Yoya (2010). Synthèse d'analogues cinnamiques : Inhibiteurs potentiels contre *Mycobacterium tuberculosis*. Chimie-Biologie-Santé. Université de Toulouse. Thèse de Doctorat. 277 pages.

[14]- Coulibaly Ousmane M. (2008). Evaluation de la prise en charge des patients tuberculeux dans les 10 centres de santé communautaires et SOTUBA en commune I du district de Bamako. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologue (F.M.P.O.S.). 99 pages.

[15]- c. Haller - ifsi chu de nice - 09 07.

<http://kibba.free.fr/CoursHTML/Modules%20Globaux/Pneumo/Cours%20Haller/>

Le recueil des expectorations.

[16]- le diagnostic bactériologique de la tuberculose. Annexe 1.

www.sante.dz/Dossiers/direction-prevention/tuber-annexe1.pdf

[17]- Coloration de Ziehl-neelsen labo le Dim 03 Oct. 2010. www.fumed1.com/t5965-coloration-de-ziehl-neelsen.

[18]- Admin biotrop .Antoine pierson .Yves gille .Odette terry.10 janvier 2011.coloration de ziehl-neelsen, à chaud.

[19]- Dr g. Paul (faculté de médecine cochin-port-royal, université paris v) (28.02.04). Cours de bactériologie médicale. *Mycobacterium*.

[20]- Marie-Thérèse · 21 mai 2011. L'intradermoréaction à la tuberculine, IDR, ou test de Mantoux.

[21]- http://www.lesouffle.org/upload/document_30_o_tuberculose_y_penser.pdf

[22]-Chataigner manuel chataigner Lucas Leonard Charlton 3^oc. Responsabilités dans le traitement des maladies infectieuses. www.clg-lotrentanel-gignac.ac-montpellier.fr



Annexes

Annexe 01. Appareillage

Microscopes Optique

Annexe 02. Petit matériel

Gants, masque, anse de platine, Bec bunsen, étiquettes patient, coton, pince en métal, porte lames, lunettes, crachoir, Petite seringue à tuberculine (de 1 ml) à usage unique, Alcool et non teinture d'iode.

Annexe 03. Réactifs et Colorants

- Alcool 95°C
- Acide sulfurique dilué au $\frac{1}{4}$ avec de l'eau
- Fuchsine basique
- Bleu de méthylène
- Flacon de 10 doses (single dose : 0.1 lm I.D)