

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
**Université A. MIRA-Bejaia**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Microbiologie**  
**Filière : Sciences biologiques**  
**Option : Microbiologie En Secteur Biomédicale Et Vétérinaire**



**Réf : .....**

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

***Thème***

*Caractérisation Épidémiologique et comparaison des souches de Mycobacterium tuberculosis isolées dans la région de Bejaia et Tizi-Ouzou*

Présenté par :

**Ben ouamer Sylia & Boudjaoui wissem**

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

<b>M LADJOUZI R.</b>	MCB	Président
<b>M<sup>me</sup> GHAROUT A.</b>	MCB	Examinatrice
<b>M DJOUDI F.</b>	MCB	Encadreur
<b>M KHELOUFI S.</b>	Docteur en Médecin	Co-Encadreur

**Année universitaire : 2016/2017.**

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord,

Nous tenons à remercier et glorifier Dieu le tout puissant et miséricordieux d'avoir guidé nos pas avec clairvoyance pour accomplir ce travail et de le mener à terme.

Nous tenons à remercier aussi notre promoteur, Docteur Djoudi Ferhat d'avoir accepté de nous encadrer pour l'exécution de ce thème et de nous avoir soutenu jusqu'au bout, également de nous avoir confié de son précieux temps et efforts durant cette période. Permettez nous de vous dire qu'on garderait un beau souvenir de vous en tant qu'un enseignant digne de ce nom, doté d'un savoir parfaitement adapté à son métier, mais également de psychologie et de sens d'humour. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude, estime, grand respect, reconnaissance et notre très haute considération.

Nous tenons à remercier également Docteur Boudjebba et Docteur Kheloufi slimane, le co-directeur de ce mémoire, pour l'encadrement technique au laboratoire et sa précieuse aide accordée en partageant ses connaissances avec nous,

Par ailleurs, nos remerciements, à Monsieur Ladjouzi, qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté malgré ses multiples occupations de présider le jury ainsi qu'à Madame Gharout en tant qu'examinatrice.

Un grand merci à tous nos chers(e) amis(e), nos chers(e) collègues qui nous ont soutenu, aider durant cette période.

Merci à tous les membres du département de Microbiologie et de la faculté de Biologie de l'Université ABDERAHMANE MIRA de Bejaia qui nous ont aidé dans notre réussite.

Enfin, nous remercierons jamais assez nos très chers parents pour toutes les choses qu'ils ont pu accomplir pour nous, pour leur aide, leur soutien, leur éducation dont on est fier et pour toutes les fois où ils se sont donné à fond pour notre réussite mais aussi pour les fois où ils se sont inquiétés pour nous. Merci pour leur présence dans les pires et meilleurs moments de nos vies. Vous serez à tous jamais notre fierté.

# *Dédicaces*

---

*A nos chers parents*

*Nos familles*

*Nos amis(e)*

*Et A tous nos amours*

*Sylia & I wissem*



# *Sommaire*

Introduction générale

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Introduction ..... 1

I. Historique..... 3

II. Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis* ..... 3

    1. Caractères morphologiques ..... 4

    2. Caractères culturels ..... 4

    3. Caractères biochimiques..... 5

    4. Structure et composition..... 5

III. Épidémiologie de la tuberculose ..... 6

IV. Facteurs de risques.....7

    1. Les changements démographiques.....7

    2. L'appauvrissement de certaines populations.....7

    3. Le mouvement de populations .....7

    4. Le tabagisme.....8

    5. La coïnfection avec le VIH.....9

V. Prévention traitement et résistance .....9

VI. Immunité antituberculeuse.....12

Chapitre II : Matériel et méthodes

I. Cadre et objectifs de l'étude.....14

II. Diagnostique de la tuberculose.....14

II.1. Diagnostique microscopique .....14

    II.1.1. La coïnfection d'un frottis à partir d'un échantillon.....15

    II.1.2. Analyse microscopique.....15

    II.1.3. Observation microscopique et lecture.....16

    II.1.4. Expression des résultats .....16

II.2. Culture .....17

    II.2.1. Mise en culture des échantillons contaminés.....17

II.2.2. Mise en culture des échantillons non contaminés.....18  
II.2.3. Lecture des résultats de la culture.....18  
III. Antibiogramme sur milieu solide .....19

**Chapitre III : Résultats et discussion**

I. Analyse des résultats.....21  
I.1. Diagnostique des infections par *M.tuberculosis* .....21  
I.2. Répartition des résultats de culture selon le sexe .....22  
I.3. Analyse des résultats de culture selon l'âge.....23  
I.4. Analyse des résultats de bacilloscopie selon le sexe.....24  
I.5 Analyse des résultats de bacilloscopie selon l'âge.....25  
I.6. Répartition des tuberculeux selon l'unité.....27  
II. Suivi des tuberculeux.....28  
II.1.Répartition des tuberculeux selon le type de tuberculose et le sexe... .....28  
II.2. Répartition des tuberculeux selon le type de tuberculose et l'âge.....29  
II.3. Répartition des tuberculeux selon le type de maladies associées.....29  
II.4. Évolution des tuberculeux.....30  
III. Résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques .....31  
*Conclusion* ..... 34

*Annexes*

*Références bibliographiques*

*Résumé*

## Sommaire

---

*Listes des  
abréviations  
figures et tableaux*

## Liste des abréviations figures et tableaux

---

### Liste des abréviations

*AMK*: amikacine.

*ADN*: Acide desoxyrébo-nucléique.

*ARN*: Acid ribonucléique .

*BAA<sub>R</sub>*: Bacille acido alcoolo résistants.

*BCG*: Bacille de Calmette et Guérin.

*BK*: Bacille de Koch .

*CAP*: Capréomycine.

*E*: Ethambutole.

*FQ*: Fluoroquinolones.

*H*: Isoniazide .

*IL* : Interleukines.

*KAN*: Kanamycine.

*LCR*: Liquide-céphalo-rachidien.

*L-J*: Lowenstein-Jensen .

*Lym B*: Lymphocytes B.

*Lym T*: Lymphocytes T.

*LymTh*: Lymphocytes T-helper.

*M.tuberculosis* : *Mycobactérium tuberculosis* .

*mAG*: Complexe mycolyl arabinogalactane .

*MDR*: Multi-drug-resistant.

*MIF*: Facteur inhibant la migration.

*NK*: Natural killer .

## Liste des abréviations figures et tableaux

---

*PNLT*: Plan National De Lute Contre La Tuberculose.

*R*: Rifampicine .

*RMP*: Rifampycine.

*S*: Streptomycine.

*Ser*: Serine.

*SCTMR*: Service de Contrôle de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires.

*SIDA*: Syndrôme de l'immunodéficience acquis.

*TB*: Tuberculose .

*TEP*: Tuberculose Extra Pulmonaire

*TCH* : Acide 2-thiophene carboxylique

*Thr*: Thréonine.

*TP*: Tuberculose Pulmonaire.

*VIH*: Virus de l'immunodéficience humain .

*XDR*: Extra-drug-resistant .

*Z*: Pyrazinamide .

# Liste des abréviations figures et tableaux

---

## Listes de figures :

<i>Figure n° 1</i> : Aspect microscopique(a) et macroscopique (b) de <i>M. tuberculosis</i> . ....	4
<i>Figure n°2</i> : Architecture de l'enveloppe de <i>M.tuberculosis</i> .....	6
<i>Figure n°3</i> : Incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2008 .....	7
<i>Figure n°4</i> : Répartitions des dépistés durant la période 2016/201.....	22
<i>Figure n°5</i> : Répartition de résultats de culture selon le sexe. ....	22
<i>Figure n°6</i> : Répartition des cas dépistés en fonction d'âge. ....	23
<i>Figure n°7</i> : Répartition des résultats de bacilloscopie selon le sexe. ....	24
<i>Figure n°8</i> : Répartition des résultats de bacilloscopie selon l'âge .....	25.
<i>Figure n°9</i> : Provenance des malades selon l'unité de soin. ....	27
<i>Figure n°10</i> : Aspects cliniques colligés de type de tuberculose selon le sexe. ....	28
<i>Figure n°11</i> : Répartition des tuberculeux selon les maladies associées. ....	30

# Liste des abréviations figures et tableaux

---

## Liste de tableaux

<i>Tableau I</i> : Code de lecture du frottis coloré par la méthode de Ziel – Neelsen ..	17
<i>Tableau II</i> : Répartition des TP et TEP selon l'âge. ....	29
<i>Tableau III</i> : Résultats du suivi des patients. ....	31
<i>Tableau IV</i> : Résultats de l'antibiogramme des souches de <i>M. tuberculosis</i> de Bejaia et Tizi-Ouzou.....	33

# *Introduction*

## Introduction

---

Parmi de nombreuses maladies qui menacent chaque jour la vie humaine, le monde n'en connaît pas de plus meurtrière que la tuberculose, aucun sexe, aucun âge n'est à l'abri de ces atteintes mais c'est à la jeunesse qu'elle réserve les plus volontiers ses coups.

La TB est une maladie contagieuse due à un agent infectieux nommé *Mycobacterium tuberculosis* (Delogu, 2013). C'est aussi une maladie sociale par excellence, vue à tout âge, véritable fléau qui demeure toujours d'actualité. Malgré les efforts déployés depuis longtemps, la TB demeure encore aujourd'hui l'un des problèmes majeurs de santé public à travers plusieurs pays, dont l'Algérie (Barchiche et al., 2010). Elle affecte principalement les poumons (TP) et débute généralement par l'inhalation de gouttelettes contaminées par *M.tuberculosis*, émises dans l'air par l'individu malade en toussant ou en parlant (Russell et al., 2009). Mais peut aussi infecter d'autres sites (TEP) qui atteint d'autres organes que les poumons tels que ; plèvre, ganglions, voies génito-urinaires, et système nerveux (Leblanc, 2012). Cependant, l'infection ne conduit pas nécessairement à la maladie, car seulement 3 à 10% des individus immunocompétents infectés développent la maladie durant leur vie, alors que 90% des sujets infectés renferment l'infection autrement dite la "TB latente", où les restes de l'agent pathogène se retrouve dans un état quiescent (Prezzemolo et al., 2014). Celle ci est en général asymptomatique, et se traduit par un état fébrile, une perte pondérale et une baisse de l'état général, voir même 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 (Brandli, 1998).

La tuberculose de réactivation dépend du système immunitaire de chaque individu qui peut être perturbé par des facteurs sévères tels que les maladies chroniques : Diabète, maladie du foie due à la consommation d'alcool, coinfection avec le VIH et l'utilisation de stéroïdes et médicaments immunosuppresseurs (Prezzemolo et al., 2014). Habituellement, elle est caractérisée par une toux lentement progressive sur des semaines ou des mois, cette toux échappe facilement à l'attention si le malade est fumeur (Janssens et al., 1999).

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 (Ilboudou, 2013). 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

## Introduction

---

de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires en cas de nouveau contact naturel ou artificiel. Cette réaction est à la base du test tuberculique et des tests sanguins de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (**Zellweger, 2007**).

Le genre *Mycobacterium* est défini par trois critères : la propriété d'acido-alcoolo résistance, composition en acides mycoliques et le contenu élevé en GC% (**Lebel, 2005**).

Le meilleur moyen de prévention contre cette infection reste la vaccination au BCG. Ce vaccin est préparé à partir de bacilles de *M. bovis* atténués et qui ont perdu leur virulence. L'introduction de ces bacilles provoque dans l'organisme les mêmes phénomènes immunologiques qu'une primo-infection, sans produire la maladie (**Ait khaled et Enarson, 1999**).

L'épidémiologie de la tuberculose est variable, en fonction de régions endémiques comme l'Asie du sud-est et l'Afrique subsaharienne, ainsi qu'en rapport avec plusieurs types de facteurs favorisant son développement comme le SIDA et le diabète. Cette infection demeure un défi mondial, par sa morbidité, sa mortalité, et le développement des souches multirésistantes. Dans le but d'apporter certains éléments sur l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie et la résistance aux antituberculeux des souches impliquées, nous avons entamé un travail comparatif entre deux grandes villes de Kabylie, à savoir Bejaia et Tizi-Ouzou afin d'apporter quelques réponses aux questions suivantes :

- ✓ Qu'elle est la contribution de la tuberculose sur le plan épidémiologique dans les deux régions Bejaia et Tizi-Ouzou ?
- ✓ Existent-ils des différences remarquables concernant les souches de *M. tuberculosis* isolées des deux régions ?
- ✓ Quelles sont les enjeux de la résistance/sensibilité aux antituberculeux sur la population étudiée ?

*Synthèse*  
*Bibliographique*

### I. Historique :

La tuberculose est aussi vieille que l'homme dans l'antiquité. Il y'a environ 5000 ans, des traces de Bacille de Koch responsable de la tuberculose ont été retrouvées sur des momies égyptiennes et sur des gisements osseux humains. Hippocrate durant l'antiquité grec donna à la tuberculose le nom de Phtisie, également surnommé : peste blanche, mal de pott, scrofule, écrouelles, consommation qui emportait Tchekov, Shiller...etc. **(Lebel, 2005)**.

En 1818, le médecin français René Laënnec inventa le stéthoscope, qui a révolutionné le diagnostic de la maladie par auscultation. En 1865, Jean Antoine Villemin prouva le mode de transmission de la tuberculose et affirma par conséquent que cette maladie est due à un microbe invisible, en infectant des lapins à partir des crachats de patients tuberculeux.

En 1882, Robert Koch a découvert le microbe responsable de cette maladie, appelé bacille de Koch (BK) **(Chrétien, 1944)**.

A la fin du 18ème siècle et au début du 19ème la tuberculose devient un véritable fléau, à cette époque la cure hygiéno-diététique et le repos dans des établissements spécialisés (sanatoriums) étaient la seule chance de guérison pour les tuberculeux. En 1921, Albert Calmette et Camille Guérin mettent au point un vaccin efficace contre le BK **(Delarue, 1944)**.

En 1943, l'équipe de Waksman, microbiologiste américain découvre le 1<sup>er</sup> antibiotique actif contre le BK qui est la streptomycine. Une vingtaine d'années plus tard, la rifampicine fut également découverte **(Rastogi et al., 2001)**.

La tuberculose finit alors par se faire oublier jusqu'aux années 1980 où elle resurgit à la faveur de l'épidémie du SIDA. Des personnes séropositives, dont le système immunitaire est affaibli, développent facilement cette infection et en même temps la résistance aux antibiotiques **(Harries, 2008)**. En 1993, l'Organisation mondiale de la Santé déclare que la tuberculose est une priorité de santé publique à l'échelle mondiale. Puis en 1998, l'Institut Pasteur (France) et le Center Sanger (Royaume-Unis) ont séquencé le génome de *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'avéra qu'il comptait environ 4000 gènes, ce qui est probablement à l'origine de sa croissance lente, sa capacité de latence et de réactivation ainsi que sa plus ou moins forte résistance aux traitements **(Meyssonier, 2012)**. Actuellement, chaque année la tuberculose tue environ 1 300 000 personnes, atteint dix millions de malades, dont 500 000 par des isolats multi-résistants **(OMS, 2015)**.

### II. Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis* :

Le genre *Mycobacterium* est le seul qui appartient famille des *Mycobacteriaceae*, ordre des *Actinomycetales*, classe des *Schizomycetes*. Il est composé de 90 espèces (Rastogi et al., 2001).

La virulence de *Mycobacterium* est liée à sa capacité de survie et de multiplication à l'intérieur des macrophages. Il est considéré comme un parasite intracellulaire facultatif et ne libérant au cours de sa multiplication aucune substance toxique.

La classification des espèces figurant à l'intérieur du genre *Mycobacterium* a beaucoup évolué, notamment grâce à l'apparition des techniques de biologie moléculaire. La classification de Runyon définit quatre groupe parmi les Mycobactéries sur la base de caractères cultureux (temps de croissance sur milieu solide) et morphologiques (pigmentation des colonies). La pratique courante regroupe les mycobactéries tuberculeuses pathogènes obligatoires, dont le réservoir est l'homme ou certains mammifères, dans le complexe Tuberculosis. Celui-ci est constitué de plusieurs espèces dont les principales sont : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* (Pilet et al., 1979).

#### 1. Caractères morphologiques :

Ce sont des bacilles fins, de 0,2 à 0,6  $\mu\text{m}$  de large sur 1 à 10  $\mu\text{m}$  de long, parfois incurvés ou rectilignes, immobiles, non sporulés et aérobie stricte. Des fois, ils sont disposés en groupements dit "cordes" (Pfyffer, 2007) tel sur la figure n°1. Ils se colorent difficilement à la fushine, mais capables de conserver cette coloration malgré l'action combiné de l'acide et de l'alcool, d'où l'appellation de bacilles acido-alcolo résistants (BAAR). Cette propriété est liée à la présence dans leur paroi de lipides particuliers, qui représentent 40% du poids sec, comparé aux 5% chez les bactéries à Gram positif et les 20% chez les bactéries à Gram négatif. Leur ADN est très riche en Guanine et Cytosine : 62 à 70 mol% (Ouafae, 2003).

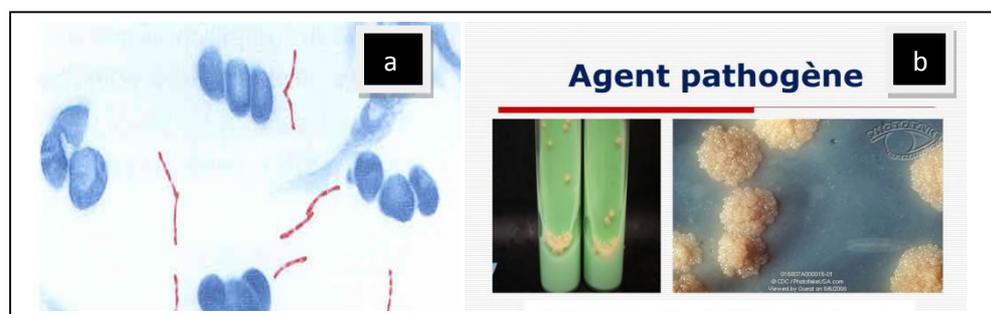


Figure n°1 : Aspect microscopique (a) et macroscopique (b) de *M. tuberculosis*

### 2. Caractères culturels :

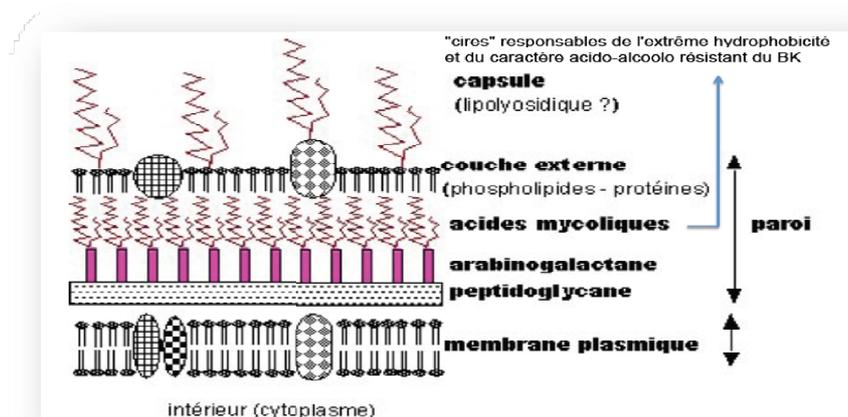
Exigence métabolique, croissance lente 28 à 72 jours, temps de génération d'environ 20 h (Abramson, 1952), avec une température optimale de croissance de 35 à 37°C. Leur pH optimal de croissance varie entre 6,7 à 6,9. Les colonies sur le milieu de culture solide à base de l'œuf (Lewenstein-Jensen) sont pigmentées, de couleur crème-beige, eugonique, ou en forme de choux-fleurs, atteignant jusqu'à 5 à 10 mm de diamètre et sont difficilement dissociable dans l'eau (Pilet *et al.*, 1979).

### 3. Caractères biochimiques :

Le BK produit une Catalase thermolabile, elle est positive à 22°C et négative après chauffage pendant 20 mn à 68°C. Il synthétise également un nitrate réductase et une uréase. Au cours de sa croissance, une quantité importante d'acide nicotinique est produite, elle peut être mise en évidence par épreuve biochimique, ou test de KONNO (Ouafae, 2003).

### 4. Structure et composition :

La résistance du bacille tuberculeux aux agents chimiques et à certains médicaments est généralement attribuée à la nature singulière de son enveloppe, composée schématiquement d'une couche externe (capsule), d'une paroi et d'une membrane plasmique. En plus de ces constituants, l'enveloppe possède une structure externe complexe constituée d'un polysaccharide, l'arabinogalactane, et de l'acide mycolique. L'ensemble est aussi appelé complexe mycolyl-arabinogalactane (mAG). Cette enveloppe joue un rôle majeur dans la survie intra-macrophagique des mycobactéries pathogènes (Kremer *et al.*, 1999). L'arabinogalactane, est un hétéro-polysaccharide complexe, il constitue le squelette pariétal majeur, sur lequel sont estérifiés des acides gras à longues chaînes. Constitué de résidus D-arabinofuranosyl et de D-galactofuranosyl (Segala, 2013). Acide mycolique, est de nature cireuse, ce qui rend les mycobactéries imperméables, et il se lie de manière covalente au peptidoglycane, par l'intermédiaire de molécules d'arabinogalactane (Brennan *et Nikaido*, 1995). Ces acides sont des acides gras  $\alpha$ -ramifiés,  $\beta$ -hydroxylés, particulièrement longs (entre 70 et 90 atomes de carbones) et reliés par des ponts méthyléniques (Koumba, 2010) (Figure n°2).



**Figure n°2 :** Architecture de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* (Daffe et Draper, 1998).

### III. Épidémiologie de la tuberculose :

Approximativement, un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. Cette maladie reste la principale cause de mortalité dans le monde et elle est responsable de 2 à 3 millions de décès chaque année (Gold et al., 2008). En 2008, l'incidence estimative de la tuberculose par habitant était stable ou en diminution dans les six régions de l'OMS, telle que Afrique du sud, la méditerranée orientale et l'Asie du sud-est (Koumba, 2010). En 2009, il y'a une estimation de 9,7 enfants orphelins dont les parents sont décédés suite à une tuberculose (OMS, 2011). En 2010, 1,1 millions de décès, parmi eux 350000 ont été à VIH positifs (OMS, 2011). En 2011, Il y'a une estimation de 9 millions de nouveaux cas et 1,4 millions de décès par la tuberculose (OMS, 2012).

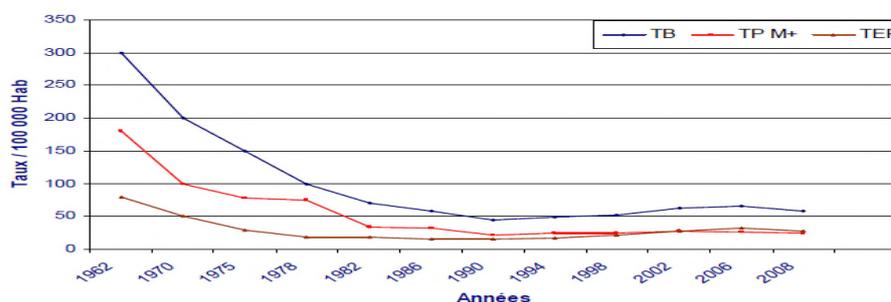
En 2013, la tuberculose reste un important problème de santé public avec 9 millions de nouveaux cas et 1,5 millions de décès, parmi ces décès, 360000 sont aussi Co-infectés par le VIH (Allen et al., 2015). En 2014 (12% Co-infectés par le VIH) et 1.5million en sont décédé, avec une augmentation alarmante des Multi Drug Résistants (MDR) (Pichat et al., 2016). En 2015, plus de 10 millions de nouveaux cas ont été enregistrés dans le monde, dont 56% d'hommes, 34% des femmes (OMS, 2015)

Et enfin, en 2016, 1,8 million de personnes sont mortes de la tuberculose en 2015, soit 300.000 de plus que l'année précédente, selon le rapport annuel de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2016).

## Synthèse bibliographique

**En Afrique**, l'incidence de la tuberculose dans les différentes régions de l'Afrique est estimée de 2,3 million en 2010. Le nombre de décès causés, incluant les personnes à VIH positifs, est estimé à 254000 (OMS, 2011).

**En Algérie**, la surveillance épidémiologique a permis de constater que le taux de tuberculose pulmonaire a diminué depuis l'indépendance, pour se stabiliser ensuite jusqu'à 1996 où il a connu une légère augmentation. Tandis que le taux de tuberculose est resté stable. L'incidence de la tuberculose au plan national est de nouveau en diminution depuis près de 3 ans, mais des incidences élevées sont rapportées dans certaines zones (régions ouest et quelques wilaya du centre) (Alihalassa, 2009).



*Figure n°3* : Incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2008 (PNLT).

### IV. Facteurs de risques :

#### 1. Les changements démographiques :

Les régions du globe les plus touchées sont également celles où la population croît le plus rapidement. À l'avenir, ces changements démographiques compteront pour 75% dans l'augmentation du nombre de cas durant la prochaine décennie (Koumba, 2010 ; Young et Roberston, 2002 ; Denis, 2004).

#### 2. L'appauvrissement de certaines populations :

L'association entre pauvreté et tuberculose est bien établie. La majorité des personnes souffrant de tuberculose disposent des services médicaux les plus pauvres. Il en résulte un mauvais suivi des traitements par les malades, donc des risques de rechute et d'émergence de bacilles tuberculeux résistants aux antibiotiques. Même dans les pays industrialisés, les taux les plus élevés se retrouvent dans les couches les plus démunies de la population (Young et Roberston, 2002 ; Denis, 2004).

#### 3. Les mouvements de population :

Dans les pays développés où l'incidence de la tuberculose est faible, l'immigration est l'un des facteurs qui contribue le plus à l'augmentation du nombre de cas. Ceci est dû

à l'importance du flux migratoire de personnes atteintes par la tuberculose et originaires de pays fortement touchés (**Koumba, 2010**).

#### 4. Le tabagisme :

Le tabagisme et la tuberculose sont deux enjeux majeurs de santé publique au niveau mondial, en particulier dans les pays émergents. La consommation du tabac favorise l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* par plusieurs mécanismes : altération de la clairance muco-ciliaire, diminution des performances des macrophages alvéolaires, immunodépression des lymphocytes pulmonaires, diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et altération de l'activité des cellules dendritiques pulmonaires (**Janah et al., 2014 ; Smadhi et al., 2015**).

#### 5. Coïnfection avec le VIH :

La tuberculose devient plus meurtrière lorsqu'elle est en association avec l'infection au VIH. Chez un sujet non infecté par le VIH, le risque de développer une TB active durant toute sa vie est de 5% à 15%. Ce risque est le plus élevé au cours de la 1<sup>ère</sup> année de la survenue de ce type d'infection (VIH) (**Sonnenberg et al., 2005**). Chez le sujet atteints déjà, ce risque est énormément accru et devient annuellement de 5% à 15%, et une augmentation ultérieure après la chute du nombre de lymphocyte TCD4 (**Harries, 2008**).

### V. Prévention, Traitement et résistance:

Le BCG est une souche vivante atténuée de *M. bovis* après 230 repiquages sur milieu bilié et glycérine dérivée par Calmette et Guérin en 1921. Confère une immunité cellulaire relative. Ce vaccin protège pendant au moins 10 à 15ans avec une efficacité variant de 50 à 60% entre les formes pulmonaires (**Lebel, 2005**). L'immunité liée à cette vaccination est partielle, essentiellement contre les conséquences de la primo-infection et en particulier contre les tuberculoses aiguës (miliaire et méningite) de l'enfant (**Ait Khaled et Enarson, 1999**).

Les cavernes tuberculeuses renferment plusieurs populations bacillaires allant jusqu'à 10<sup>8</sup> bacilles dans une cavité (**Lebel, 2005**). Le traitement antituberculeux doit être bactéricide sur toute cette population, ce qui nécessite l'association de plusieurs antibiotiques qui permettent de réduire radicalement le taux de mortalité de TB (**Meyssonier, 2012**).

## Synthèse bibliographique

---

Cependant, la paroi des mycobactéries est la principale cause d'une résistance naturelle vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotique. La perméabilité de la paroi est faible, celle-ci est liée à sa structure, au système d'efflux, production d'enzymes inactivatrices et le manque d'affinité pour la cible (**Jarlier et Nikado, 1994**).

En plus de cette résistance naturelle, les BK peuvent acquérir des mutations ponctuelles chromosomiques, qui touchent soit des protéines cibles de certains antibiotiques, soit les enzymes impliqués dans l'activation des ATB. L'apparition des souches résistantes est due à plusieurs facteurs : temps de génération long, capacité de rester en état de latence, capacité de vivre dans des cavités très peu accessible aux ATB. La résistance acquise de *M.tuberculosis* aux ATB est causée par une sélection de mutants résistant lors d'un traitement inadéquat (résistance secondaire). Après sélection de bacilles résistants, les malades peuvent contaminer leur entourage, les nouveaux contaminés s'ils deviennent malades, développent une TB à bacille résistants (résistance primaire) présentant des profils de résistance identique à ceux des bacilles du contaminant (**Gillespie, 2002**).

Les antituberculeux de première intention sont au nombre de 5 : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), streptomycine (S) et ethambutol (E). Le court traitement standard essentiel pour la TB à bacilles sensibles est constitué par une quadrithérapie (HRZE) durant 4 mois, suivi d'une bithérapie pendant 2 mois (RH) (**Zellweger, 2007 ; Fonseca et al., 2015**).

L'isoniazide est l'antibiotique clé de la polychimiothérapie, connu pour sa grande activité bactéricide en phase active (**Gillespie, 2000**). Il doit être activé dans la cellule par la catalase peroxydase (codée par le gène *katG*) (**Jain et al., 2008**). Néanmoins, certains isolats expriment des résistances chromosomique vis-à-vis de cet antituberculeux. A titre d'exemple, la mutation Ser315Thr est la plus répandue dans les isolats cliniques (**Caminero et al., 2010**), ce qui inhibe l'activité réductase de la protéine porteuse de l'enoyle- acyl (gène *inhA*), qui est impliquée dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques. Cette mutation se manifeste par des altérations du métabolisme des protéines, des acides nucléiques, glucides et lipides et favorise également la formation des radicaux libres oxygénés (**Lebel, 2005**) 20 à 34% des souches résistantes possèdent des mutations uniquement dans la région promotrice du gène *inhA* soit seul, soit en association avec des modifications du gène *kat G* (**Herman et lagrang, 2000**).

La rifampicine est un antibiotique bactéricide, dérivé semi synthétique de la rifampicine  $\beta$ , elle cible la sous unité  $\beta$  de l'ARN polymérase et bloque l'élongation de la

## Synthèse bibliographique

---

chaîne d'ARN (**Laurenzo et Mousa, 2011**). Elle fait une liaison covalente avec la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase (codée par le gène *rpoB*) et cause la mort de la bactérie par blocage transcriptionnel (**Herman et lagrang, 2000**). La résistance à la RMP est d'une fréquence de  $10^{-7}$  à  $10^{-8}$  et 96% des souches résistantes possèdent des mutations dans une région de 81pb au sein du gène *rpoB* codant pour la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase. Les mutations en position 531, 526 et 516 sont majoritairement les plus fréquentes des souches résistantes à la RMP (**zhang et Yew, 2009**). Dans la majorité des cas, ces résistances sont croisées avec les autres rifampicines (rifambutine, rifapentine KRM1648) sauf certaines mutations (mutation 516) ou la rifabutine conserve une activité (**Herman et lagrange, 2000**). La Pyrazinamide est une drogue à effet bactéricide, active dans la vacuole du macrophage qui est à PH acide et son introduction a permis de réduire la durée du traitement. Elle possède une capacité unique d'inhiber les bacilles semi-dormant qui persistent dans l'environnement acide à l'intérieur des macrophages (**Njire et al., 2016**). Elle nécessite une activation par la pyrazinamidase (codée par le gène *pncA*) et cause la bactéricidie en inhibant le transport membranaire. Cette molécule est contre-indiquée lors de maladie chronique du foie, les régimes thérapeutiques recommandés sont 2 SHRE, 4RH ou 2SHE/10HE) (**Ait Khaled et Enarson, 1999**).

Des souches (72 à 98 % ) résistantes au pyrazinamide, possèdent des mutations chromosomiques, soit dans la partie codante, soit dans la région promotrice du gène *pncA* (**Herrman et lagrange, 2000**).

Ethambutol a un effet bactériostatique, utilisé pour empêcher l'émergence de la résistance. Il cible l'arabinosyl-transférase (codée par 3 gènes organisés en un opéron *embCAB* de 10 kb) et inhibition de la synthèse de l'arabinogalactane, par blocage du transfert des acides mycoliques (**Gupta et Anupurba, 2015**). 47 à 62 % des souches ayant des mutations localisées dans le gène *embB*, de l'opéron *embCAB*, possèdent un haut niveau de résistance (**Herrman et larange, 2000**).

La Streptomycine est le 1<sup>er</sup> antibiotique antituberculeux utilisé, de famille des aminoglycosides (**Maitre et al., 2017**). Elle a une action bactériostatique et bactéricide, par fixation sur les unités 30 S des ribosomes bactériens, dans la protéine ribosomale S12 et ARNr (**Lebel, 2005**). La résistance de la streptomycine est causée par des mutations sur la protéine S12 codée par le gène *rps* et l'ARN 16s, codé par le gène *rrs* (**Zhang et Yew, 2009**). Ces mutations provoquent des erreurs du code génétique et élaborent des protéines non fonctionnelles (**Lebel, 2005**).

## Synthèse bibliographique

---

Comme toute autre bactérie, *M. tuberculosis* acquiert des mutations durant la réplication du génome. Certaines de ces mutations mènent au développement d'une résistance aux antituberculeux. L'incidence de ces mutations est basse :  $10^{-5}$  pour l'isoniazide et  $10^{-7}$  pour la rifampicine (Maitre et al., 2017).

En cas de résistance aux deux antituberculeux majeurs de 1<sup>ère</sup> ligne, à savoir l'isoniazide et rifampicine, on parle alors d'une souche MDR (Pour : Multi Drug Resistance) (Maitre et al., 2017). Ce type de souche constitue un danger global et survient plus fréquemment chez des cas déjà traités (résistance secondaire), comparé à ceux non traités (résistance primaire) (Schön et al., 2016).

Les principaux médicaments antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne sont : amikacine (AMK), polypeptides (capriomicine), fluoroquinolones (FQ), éthionamides, cyclosérine, acide para-aminosalicylique, oxazolidinones (Van Vooren, 2010). Le mécanisme de résistance aux antituberculeux injectables (AMK) est associé à plusieurs gènes. Les mutations *rrsA1401G* et *G1484T* sont surtout associées avec une résistance croisée (AMK, CAP, KAN) (Wang et al., 2014). Les mutations au niveau de *tlyA* sont responsables de la résistance au CAP, et les mutations dans le promoteur *eis* sont associées avec un bas niveau de résistance à la KAN. Le traitement de second-ligne est associé à un régime de 8 mois (2SHRZE/1HRZE/5HRE) (Wang et al., 2014). Ce traitement est uniquement utilisé pour traiter la maladie résistante au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Les médicaments sont classés de seconde ligne de 1<sup>ère</sup> pour 3 raisons :

Moins efficace, effets toxiques et intolérance au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

**Fluoroquinolones :** Appartient à la classe des quinolones d'antibiotiques inhibant l'ADN gyrase et la topoisomérase IV (Miotto et al., 2015 ; Mayer et Takiff, 2013). La résistance aux fluoroquinolones est due à des mutations au niveau des gènes *gyrA* et *gyrB* impliqués dans l'inhibition de l'ADN gyrase au sein de la région "QRDR". (second ligne) (Guerrini et al., 2013).

Les souches MDR qui ont développé une résistance aux fluoroquinolones et à au moins un des trois antituberculeux injectables de second ligne (Kanamycine, capréomicine et Amikacin) sont surnommées XDR (Extra-Drug Resistance) (Jnawali et al., 2013). En cas d'échec, un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne qui comporte deux phases initiale et d'entretien, est indispensable et ses résultats sont moins certains. Ce régime comporte deux phases :

➤ **Une phase initiale :** durant au moins 4 mois (jusqu'à la négativation bactériologique, obtenue pendant 2 mois consécutifs), comportant cinq médicaments de réserve, dont quatre

## Synthèse bibliographique

---

jamais utilisés auparavant: éthionamide, ofloxacine, kanamycine, cyclosérine, associés au pyrazinamide.

➤ **Une phase d'entretien** : de 18 à 20 mois comportant l'administration quotidienne des trois médicaments les mieux tolérés, habituellement : éthionamide, ofloxacine, pyrazinamide.

Selon une estimation de l'OMS 480000 personnes ont développés une TB-MDR dans le monde en 2013, parmi lesquels 9% TB-XDR (**Herve et al., 2015**). La majorité des cas de nouvelles résistances sont observés dans le sud est de l'Asie, l'Afrique subsaharienne et l'Europe de l'est (**Maitre et al., 2017**). L'augmentation des cas de TB-XDR est en croissance constante, avec au moins 58 pays touchés 2010 (**Jin et al., 2013**).

### VI. Immunité antituberculeuse

Les réponses immunitaires variées et parfois intenses suscitées par *M. tuberculosis* ne sont pas seulement responsables de défense, elles peuvent aussi entraîner des lésions tissulaires considérables et des métastases. Les structures lipidiques de la paroi bactérienne jouent un rôle particulièrement antigénique. Cette paroi rend également le microorganisme imperméable et le protège de l'environnement nocif des phagolysosomes. Quant à ses constituants, ils induisent certaines activités pour la progression de la maladie ainsi qu'une destruction tissulaire. Pour la tuberculose primaire, les macrophages constituent une importante première ligne de défense, ce mécanisme naturel est parfois suffisant pour contenir et éliminer les microorganismes. Cependant, des souches virulentes peuvent survivre et se multiplier à l'intérieure des cellules phagocytaires jusqu'à ce que l'immunité à médiation cellulaire se développe, accompagnée par l'activité des macrophages.

Les bacilles inhalés sont transportés dans les ganglions lymphatiques régionaux, la rate et d'autres organes, où s'accomplissent le traitement et le transport des antigènes aux lymphocytes T, pour que soit déclenchée une réponse immunitaire à médiation humorale. Lors de la phagocytose, les enzymes libérés par les lysosomes du phagolysosomes, exercent une activité digestive sur les bactéries. Cependant certaines souches de BK élaborent des substances susceptibles d'empêcher la formation des phagolysosomes.

Les activités immunitaires dépendent de trois types de lymphocytes : les Lym-B, qui interviennent principalement dans la production des anticorps et lymphokines tel que le facteur inhibant la migration « MIF » influant sur l'activité des macrophages. Les Lym-T produisent des lymphokines et sont associées aux activités à médiation cellulaires et le type cellulaire associé de plus près à l'immunité protectrice contre la TB est Lym-Th.

## Synthèse bibliographique

---

L'interaction entre les Th et les BK, provoque la libération d'un certains nombres de médiateurs qui mobilisent et activent les macrophages et jouent le rôle le plus important dans la destruction des bacilles tuberculeux et la guérison de la maladie (**Hmama, 2015 ; Chapars, 1982 ; Bruns et Stenger, 2014 ; Guirado et al., 2013**).

Et enfin, les cellules NK, ont un mécanisme directe, sévère de cytotoxicité, incluant un cytoplasme granulé contenant des perforines tel que le granuzymes et granulysine qui peuvent initié l'apoptose (**Allen et al., 2015 ; Guerra et al., 2011**

## Synthèse bibliographique

---

*Matériel*

*et*

*Méthodes*

### I. Cadre et objectifs de l'étude :

Au cours d'une période de 4 mois allant de janvier à avril 2017, nous avons effectué cette étude dans le but d'apporter certains éléments de réponses concernant l'épidémiologie comparative et étudier de la résistance de souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées au niveau de l'unité de lutte contre les maladies respiratoire (SCTMR) de polyclinique de Sidi Ahmed, de Bejaia ainsi qu'au laboratoire d'analyses médicales Boudjebla de Tizi-Ouzou.

Il était question d'effectuer analyse bactériologique (Bacilloscopie et culture), de prélèvements recueillis dans différents unités de soin, également la réalisation d'un antibiogramme dans un laboratoire étranger ainsi que dans l'institut Pasteur d'Alger, où on a assisté lors d'une journée à sa réalisation.

### II. Le diagnostique de la tuberculose :

A fin de pratiquer les examens bactériologiques, la qualité des prélèvements adressés au laboratoire est fondamentale.

- **Pour les tuberculeux pulmonaires :** le produit pathologique à recueillir est l'expectoration (**Ait khaled et Enarson, 1999**) qui sont les prélèvements les plus fréquemment reçus au laboratoire et plus rarement par tubage gastrique utilisé chez les enfants et malades qui n'arrivent pas à expectorer. Ce produit étant contaminé par une flore polymorphe, le recueil se fera dans des crachoirs propres (**Boulahbal et al., 2011**).

- **Pour les tuberculeux extra-pulmonaires :** liquide d'épanchement de séreuses, liquide céphalo-rachidien (LCR) ou encore fragment de biopsie, peuvent être adressés au laboratoire pour une culture. Le prélèvement doit être fait avec une asepsie rigoureuse pour permettre une mise en culture directe sans une décontamination préalable. Il ne doit en aucun cas être placé dans du formol, qui tue les bacilles (**Ait Khaled et Enarson, 1999**).

Le diagnostic direct de la tuberculose requière la détection de *Mycobacterium tuberculosis* à partir d'échantillons biologiques par l'une des techniques microbiologiques (**Delogu et al., 2013**) :

- Analyse microscopique.
- Isolement par culture.

#### II.1. Diagnostic microscopique :

Le diagnostic microbiologique comprend comme 1<sup>ère</sup> étape :

- L'examen direct en microscopie optique avec une technique pour la mise en évidence de BAAR " la coloration de Ziel Neelsen".

Le délai de rendu de résultat et de positivité pour l'examen direct est compris entre 4 heures et 1 jour et présente plusieurs limites :

- Sa sensibilité moyenne de 50%, puisqu'il faut de 5000 à 10000 bacilles par millilitre de produits pathologique pour que l'on puisse voir au moins 1 BAAR sur un frottis avec une probabilité supérieure à 95%.
- l'absence de distinction entre les Mycobactéries du complexe tuberculosis et les Mycobactéries non tuberculeuses ou entre les BAAR vivants et les morts (**Herve, 2015**).

➤ L'examen de culture.

### II.1.1. La coïnfection d'un frottis à partir d'un échantillon :

- L'étalement s'effectue sur lame neuve que l'on jette après usage.
- On les plonge dans un cristalliseur pour qu'elles soient bien dégraissées, contenant un mélange d'alcool à 70% et acide sulfurique à la concentration de 3%, retiré qu'au moment de l'emploi.
- On les rince, puis on les essuie.
- Enfin, un numéro d'ordre leur sera attribué.
- Le prélèvement se fait avec une anse de platine rigide préalablement flambée et refroidie.
- le contenu de l'anse est étalé en couche mince au centre de la lame sur une surface rectangulaire de 2 cm sur 1 cm.
- On laisse sécher à l'air ambiant.

### II.1.2 -Analyse microscopique (Coloration de Ziel Neelsen) :

#### Fixation du frottis :

- L'étalement sec est fixé par 2 à 3 passages rapides de la lame au dessus d'une flamme du bec Bensen pendant 4 secondes à l'aide d'un porte-lame
- le frottis étant sur la face supérieure de la lame, non directement exposée à la flamme mais d'une direction verticale et un peu penché.

#### Coloration :

##### En 1<sup>er</sup> temps : coloration par la fuchsine

- Placer la lame sur un support en métal ou en verre au dessus de l'évier.
- La recouvrir en totalité de fuchsine phéniquée de Ziel filtrée.

## Matériel et méthodes

---

- Chauffer doucement la face inférieure de la lame jusqu'à émission de vapeurs, au moyen de la flamme d'un coton monté sur une tige métallique trempé dans l'alcool et flambée.
- Laisser agir 10 minutes tout en répétant le chauffage de la lame 2 fois toutes les 3 minutes et toujours pendant 10 minutes.
- Éviter l'ébullition et le dessèchement du colorant.
- Si nécessaire ajouter de la fuchsine pour que la lame soit toujours recouverte.

### En 2<sup>ème</sup> temps : Décoloration à l'acide-alcool :

- Rejeter l'excès du colorant restant sur la lame.
- Laver immédiatement à l'eau ordinaire autant que possible à l'aide d'un flacon et non sous le jet du robinet qui pourrait détacher le frottis.
- Recouvrir d'acide sulfurique dilué au 1/4.
- Laisser agir pendant 3 minutes.
- Laver à l'eau courante.
- Recouvrir d'alcool à 90° C et laisser agir 5 minutes puis laver. Le frottis est alors incolore ou légèrement teinté en rose.

### En 3<sup>ème</sup> temps : Recoloration au bleu de méthylène :

- Couvrir la lame d'une solution de bleu de méthylène filtrée sur papier.
- laisser agir pendant 30 secondes.
- Laver à l'eau.
- Laisser sécher complètement avant de commencer l'examen au microscope.

### II.1.3. Observation microscopique et lecture :

A l'examen au microscope optique du frottis coloré, les bacilles tuberculeux apparaissent comme des bâtonnets rouges légèrement incurvés, isolés par paires ou en amas, se détachant nettement du fond de la préparation.

Cette lecture se fait sous microscope optique binoculaire d'un objectif à immersion de grossissement 100, les BAAR se retrouvant sur les 300 champs seront comptés.

### II.1.4. Expression des résultats :

Le résultat doit être exprimé d'une façon quantitative en fonction du nombre de bacille présent dans l'expectoration du malade qui a une relation directe avec sa contagiosité. Cette lecture se fait selon un code proposé qui est le suivant :

**Tableau I :** Code de lecture du frottis coloré par la méthode de Ziel-Neelsen

Statut du frottis	Nombre de bacilles observés par nombre de champs microscopiques	Résultat de la Microscopie
<b>Frottis négatif</b>	0 bacille sur 300 champs	0
<b>Frottis douteux</b>	1 à 9 bacilles sur 300 champs	Douteux, à Refaire
<b>Frottis positif faible</b>	10 à 99 bacilles sur 100 champs	(1+) ou (+)
<b>Frottis positif moyen</b>	1 à 10 bacilles par champ, (moyenne sur 10 champs)	(++)
<b>Frottis positif riche</b>	>10 bacilles par champ, (moyenne sur 10 champs)	(+++)

### II.2. Culture :

La 2<sup>ème</sup> étape du diagnostic microbiologique standard est représentée par la culture, plus sensible que l'examen direct. Elle permet d'identifier l'espèce de Mycobactérie et de tester la sensibilité de différents antituberculeux réalisé sur milieu solide lowenstein Johnson. Le délai de positivité de la culture est fonction de la charge bactérienne compris entre 2 et 6 semaines pour ce milieu solide (Herve, 2015).

#### II.2.1. Mise en culture des échantillons contaminés :

- **Décontamination des échantillons :** Généralement cette étape est indispensable pour les prélèvements poly microbiens qui proviennent de cavités ouvertes (les crachats, tubage gastrique, abcès, urines ...), premièrement pour détruire les bactéries qui peuvent contaminer le milieu de culture et aussi pour homogénéiser le produit pathogène, pour cela il faut :
- Placer 2 ml d'expectoration dans un tube à centrifuger stérile, bouché à vis.
  - Ajouter 2 ml de NaOH à 4% et 3 gouttes de solution à 0,2% de bleu de bromothymol.
  - Agiter pendant 15 minutes sur agitateur de Kahn
  - Porter 30 minutes à l'étuve.
  - Neutraliser jusqu'à virage de couleur vers le jaune, avec quelques gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 15%.
  - Centrifuger à 3 000 tours / minute pendant 15 minutes et jeter le surnageant
  - Ensemencer 4 tubes de Löwenstein-Jensen à raison de 0,2 à 0,3 ml par tube, qui seront incubés à 37°C,

### II.2.2. Mise en culture des échantillons non contaminés :

Les prélèvements qui viennent de lésions fermées ou prélèvement mono- microbien (séreuses, articulation, prélèvement lors d'interactions chirurgicales) et le liquide de ponction ganglionnaire, LCR, liquide pleural clair, liquide d'ascite, liquide articulaire, ceux-ci sont ensemencés directement ou après centrifugation stérile sur plusieurs tubes de milieu de Löwenstein-Jensen.

### II.2.3. Lecture des résultats

- Les tubes ensemencés sont placés à l'étuve à 37° C, horizontalement et non fermer hermétiquement pour permettre l'évaporation de la partie liquide de l'inoculum.
- Au bout de 2 ou 3 jours, puis à la fin de la première semaine, on examine les tubes pour les boucher et dépister des contaminations éventuelles qui entraînent une modification de teinte du milieu (jaunissement ou verdissement) ou la poussée de mycobactéries atypiques à croissance rapide.
- Les milieux de culture contaminés sont écartés.
- les tubes avec mycobactéries à croissance rapide sont sortis pour identification.
- Les tubes négatifs sont remis à l'étuve.
- Les lectures sont faites, ultérieurement, une fois par semaine.
- La culture est positive lorsqu'après 18 à 21 jours on note la présence de colonies de couleur crème beige, rugueuses, de 2 à 3 mm de diamètre.

-Une 1<sup>ère</sup> lecture après 28<sup>ème</sup> jours, constitue une réponse quantitative établie au médecin traitant pour décider de la positivité ou négativité de la culture.

- **Si la culture est positive :**

Le nombre de colonies par tube est compté et un résultat quantitatif est donné. Mais parfois, les colonies sont indénombrables et forment un tapis uniforme sur la totalité de la surface des tubes. Les cultures positives seront mises de coté pour un antibiogramme.

- **Si la culture est négative :** Au 28<sup>ème</sup> jour, une réponse au médecin traitant est établie, les tubes de culture sont remis à l'étuve pendant encore 15 jours, certains bacilles se multiplient lentement.

-2<sup>ème</sup> lecture : Si après 42 jours d'incubation, la culture devient positive, la réponse au médecin est faite comme précédemment. Par contre, si elle est toujours négative, les tubes sont remis à l'étuve pour 1 mois supplémentaire.

- 3<sup>ème</sup> lecture : Au 70<sup>ème</sup> jour, si aucune croissance n'est notée, la culture est déclarée définitivement négative et les tubes sont jetés.

### III. Antibiogramme sur milieu Solide :

#### ➤ Préparation de l'inoculum :

- ✓ Un tube stérile est identifié par le numéro (1), puis deux tubes de Kahn par (-2) et (-4). Ces 3 tubes servent pour la préparation de dilutions.
- ✓ A l'aide d'une anse de platine, un grand nombre de colonies est prélevé de la surface d'un tube de culture L-J positif.
- ✓ Les colonies sont déposées dans un Erlen Meyer stérile, contenant des billes de verre de 6 mm de diamètre.
- ✓ L'Erlen Meyer est mis sous agitation pendant 10min, afin de bien dissocier les colonies avec les billes de verre.
- ✓ Puis, 1 ml d'eau distillée est ajouté suivie d'une agitation de 10 à 15 s.
- ✓ La suspension est transférée dans le tube portant le numéro (1) (suspension mère).
- ✓ L'opacité de la suspension est ajustée par rapport à l'opacité d'une suspension bacillaire de BCG à 1mg /ml par ajout d'eau distillée stérile.
- ✓ A partir de la suspension mère, les dilutions  $10^{-2}$  et  $10^{-4}$  sont préparées dans les deux tubes de Kahn par (-2) et (-4) déjà numérotés.

#### ➤ Ensemencement :

- ✓ Pour une culture provenant d'un patient non traité, deux tubes L-J simples (sans antibiotique) sont ensemencés par chaque dilution, comme des témoins.
- ✓ Des tubes L-J contenant les 4 antibiotiques majeurs à savoir l'Isoniazide (0,2 ug/ml), la Streptomycine (0,4 ug/ml), la Rifampicine (0,2 ug/ml) et l'Ethambutol (1 ug/ml), sont ensemencés par la suspension mère et la dilution (-2).
- ✓ Des tubes contenant des milieux spécifiques (TCH, PNB et PAS) pour la confirmation de l'identification sont ensemencés par la suspension mère.
- ✓ Pour un malade sous traitement ou déjà traité : La même procédure précédente est respectée, en plus de l'ajout des antibiotiques Kanamycine (20ug/ml) et Ofloxacine (2 ug/ml) pour la suspension mère et la dilution (-2).
- ✓ A l'aide d'une anse calibrée; une goutte de chaque dilution est ensemencée sur les tubes de L-J lui correspondant.
- ✓ Les bouchons des tubes sont légèrement dévissés pour permettre l'évaporation du liquide.
- ✓ Les tubes sont incubés à 37 °C en position horizontale. Les bouchons sont hermétiquement revissés après 3 à 7 jours d'incubation.

### ➤ Interprétation :

La lecture est effectuée à partir du 21<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour. Une deuxième et dernière lecture est faite au 42<sup>ème</sup> jour (si nécessaire). Il faut d'abord commencer à vérifier la croissance sur les témoins et puis sur les tubes d'identification.

Puis compter le nombre de colonies soigneusement, quelle que soit leur taille, sur les tubes témoins (nombre de bacilles viables) et sur les tubes avec antibiotique (nombre de bacilles résistants).

Après dénombrement des colonies sur les deux types de tubes (témoin et avec antibiotiques), un rapport de proportion entre le nombre de colonies ayant poussées sur les tubes avec antibiotiques et le nombre de colonies sur les tubes témoins, est exprimé en pourcentage. En dessous de 1% "proportion critique", la souche est sensible, au-dessus ou égale à 1%, elle est résistante.

*Résultats*  
*et*  
*Discussion*

### I. Analyse des résultats

L'étude épidémiologique comparative réalisée dans les deux régions de Tizi-Ouzou et Bejaia s'est déroulée durant la période allant de décembre 2016 jusqu'au mois de mai 2017. Cependant, des résultats rétrospectifs ont été pris en considération à compter de septembre 2016. L'analyse des caractéristiques épidémiologiques, des aspects cliniques de différents cas de tuberculose recensés durant la période d'étude au niveau des différents services dans les deux régions sont assurés par le diagnostic (culture et bacilloscopie), et la surveillance de l'évolution de cette maladie dont l'incidence était en continuelle progression du fait de l'intégration de différents facteurs favorisants.

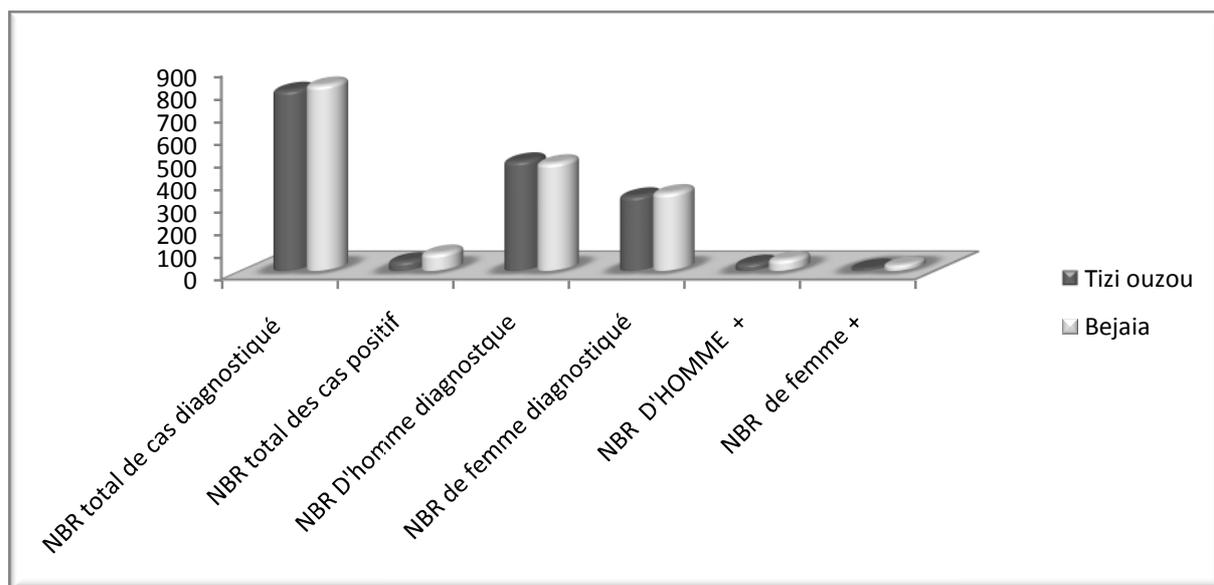
Respectivement ; 799 et 822 personnes ont été diagnostiquées à Tizi-Ouzou et Bejaia. Un suivi de patients tuberculeux sous traitement est également réalisé dans la wilaya de Bejaia sur 65 patients.

#### I.1. Diagnostique des infections par *M. tuberculosis* :

A partir de l'étude des circonstances de diagnostic ; on a rassemblé 799 cas dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 468(58,57%) étaient du sexe masculin et 331(41,43%) du sexe féminin. Le bacille de Koch a été isolé chez 43 cas (5,38%) dans la wilaya de Tizi-Ouzou dont 32(4%) cas sont de sexe masculin et 11 cas de sexe féminin (1,38%).

Dans la wilaya de Bejaia sur un total de 822 cas diagnostiqués, 477 cas étaient du sexe masculin et 345 de sexe féminin. Ces cas diagnostiqués font ressortir une évaluation de l'incidence de la tuberculose par un taux de 77cas (9,37%) dont 50 (6,08%) cas positifs sexe masculin et 27 (3,28%) de sexe féminin.( Figure n°4).

## Résultats et Discussion

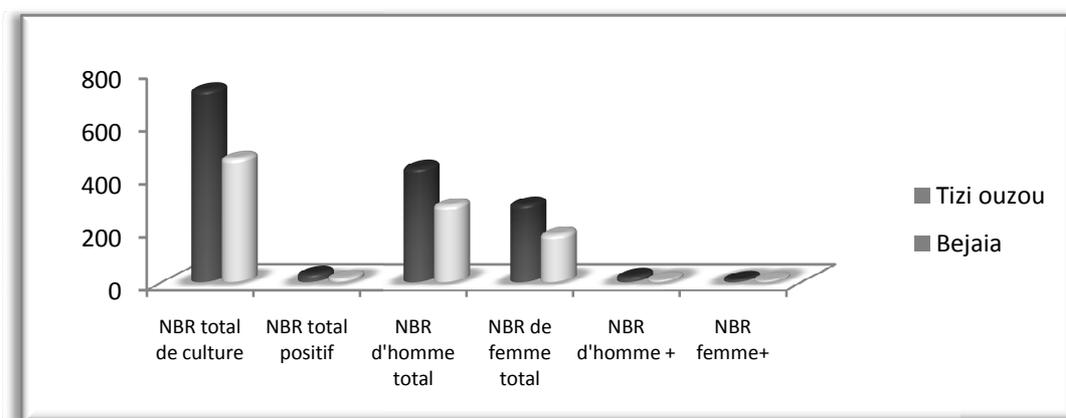


**Figure n°4 : Répartition des dépistés durant la période 2016/2017**

### I.2. Répartition des résultats de culture selon le sexe

La répartition annuelle des cas enregistrés et évolution du taux d'incidence de la tuberculose chez des patients diagnostiqués dans la région de Tizi-Ouzou est de 725 cas dont 431(59,45%) étaient de sexe masculin et 294 (40,55%) de sexe féminin, comparant au total on a répertorié 32(4,41) cas positif, dont 22(3,03%) de sexe masculin et 10 (1,38) de sexe féminin.

Comparant à la wilaya de Bejaia 466 cas ont été diagnostiqués dont 288 (61,80%) du sexe masculin et 178(38,20%) du sexe féminin .15 (3,22%) cas positifs ont été recensés avec 8 cas (1,72%) du sexe masculin, et 7 cas (1,29%) du sexe féminin. (Figure n°5).



**Figure n°5: Répartition des résultats de culture selon sexe**

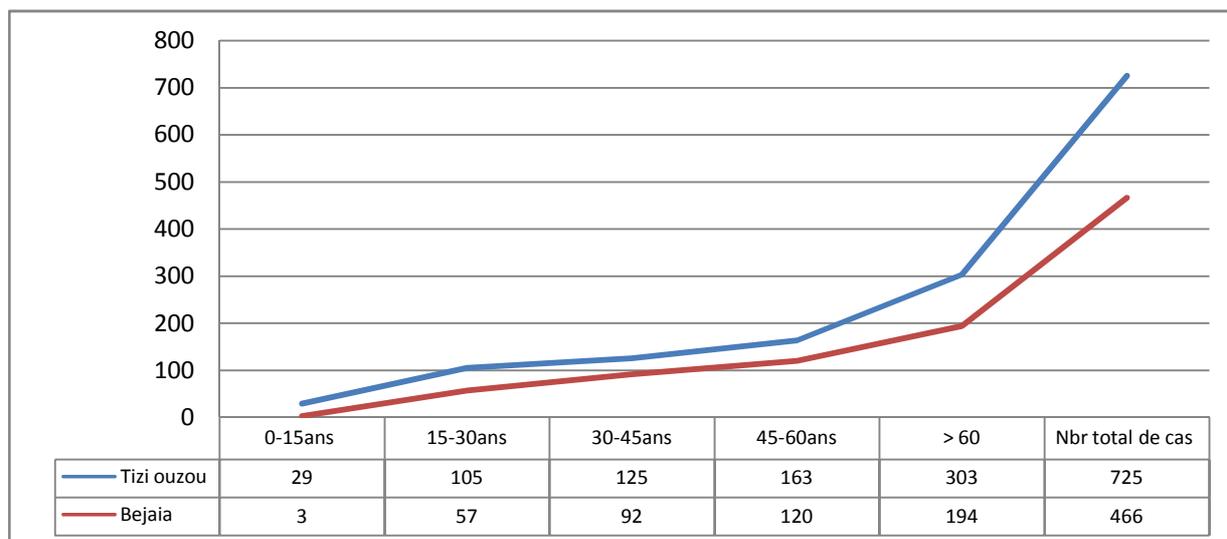
### I.3. Analyse des résultats de culture selon l'âge

La répartition des résultats étaient selon des différentes catégories d'âge, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, sur 29 enfants (4%), aucun cas positif n'est apparu, comparant à Bejaia on a diagnostiqué 3 cas (0,64%) sans aucun cas positif

De 15 à 30ans ,105(22,53%) cas ont été diagnostiqués, et la caractérisation de l'espèce à partir d'une culture positive a été possible pour 9 (1,24%) patients de 16,22 et 25ans ....par contre à Bejaia le taux des cas diagnostiqués a diminué par rapport à l'autre région avec 57(12,23%) cas et le BK a été isolé pour deux patients de 25 et 29 ans.

Les deux autres catégories de 30 à 60 ans les cas diagnostiqués sont environ 188 (25,93%) cas et 9(1,24%) cas sont positif à Tizi-Ouzou, à Bejaia 212(45,49%) ont été recrutés et le taux de positivité est élevé 9 cas positif (1,93%).

42 % (303) des patients appartiennent à la tranche d'âge supérieure à 60 ans dont 14(1,93%) sont des cas positifs comparant à Bejaia 194 cas (42%) ont été diagnostiqués et 4 (0,85%) cas sont révélés positifs (Figure n°6).



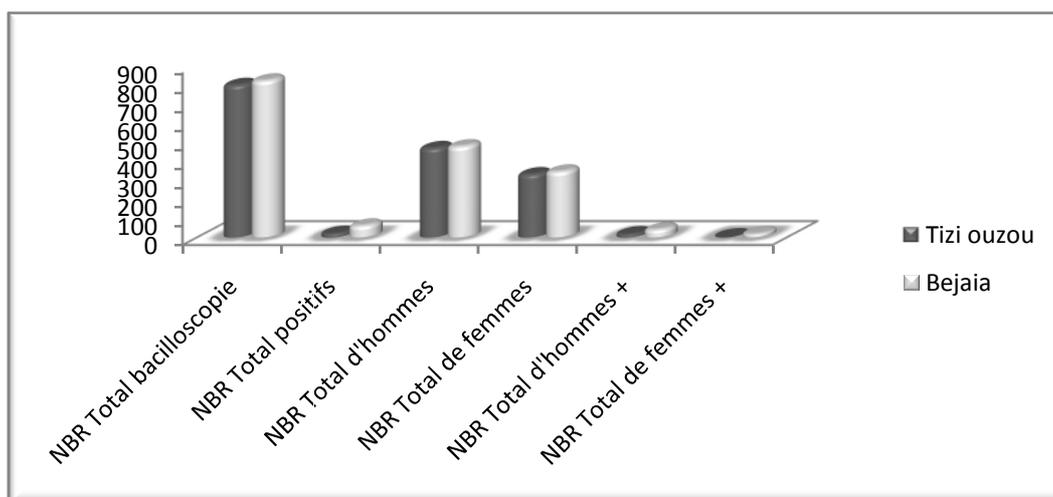
**Figure n°6:** Répartition des cas dépistés en fonction d'âge

### I.4. Analyse des résultats de bacilloscopie selon le sexe

Parmi les 799 prélèvements provenant des patients de sexe différents de la région de Tizi-Ouzou ,468(58,57%) cas étaient du sexe masculin et 331(41,42%) étaient du sexe féminin. En revanche 822 cas ont été diagnostiqués dans la wilaya de Bejaia dont 477(58,03%) du sexe masculin et 345(41,97%) du sexe féminin.

La caractérisation de l'espèce à partir d'une bacilloscopie positive a été possible pour 21 cas pour la région de Tizi-Ouzou dont 18 cas (1,38%) du sexe masculin et 3 cas (0,38%) du sexe féminin.

Dans la région de Bejaia, les résultats de bacilloscopie positifs étaient au total de 62 cas (7,54%), 42 cas (5,10%) d'un sexe masculin et 20 cas (2,43%) d'un sexe féminin (Figure n°7).



**Figure n°7 : répartition des résultats de bacilloscopie selon le sexe**

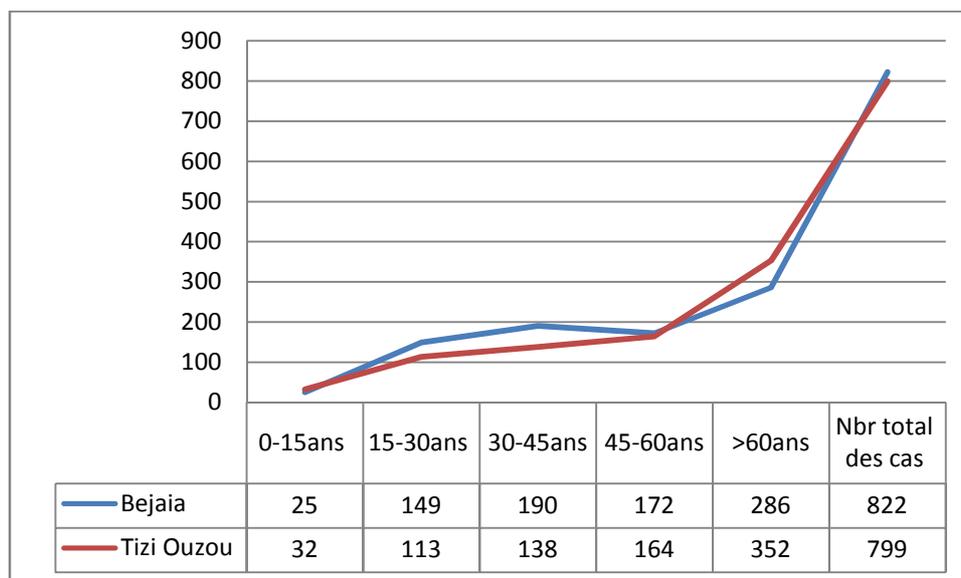
### I.5. Analyse des résultats de bacilloscopie selon l'âge :

La répartition des cas diagnostiqués dans la région de Tizi-Ouzou étaient selon des catégories d'âge, on remarque que les plus diagnostiqués sont d'âge supérieur à 60ans avec un taux de positivité le plus élevé 9cas (1,12%) et les moins diagnostiqués sont d'âge inférieur à 15 ans sans aucun cas positif.

## Résultats et Discussion

Par ailleurs les résultats des autres catégories étaient d'un nombre moyen, et a révélé 4 cas positifs (0,50%) pour chaque catégorie.

Presque les mêmes résultats ont été observés dans la région de Bejaia, avec un nombre diminué 5 cas positifs diagnostiqués d'âge de plus de 60 ans et les moins diagnostiqués sont d'âge inférieur à 15ans avec un seul cas positif âgé de 8 ans. Pour la catégorie de 30 à 60 ans on a dénombré un nombre élevé de cas positifs avec 56 cas (Figure n°8).



**Figure n°8: Répartition des résultats de bacilloscopie selon l'âge**

En 2015, on a estimé 10,4 million de nouveaux cas (incidents) de tuberculose dans le monde. Les progrès accomplis à l'échelle mondiale sont tributaires des avancées majeures en matière de prévention et de soin de tuberculose dans 6 pays représentaient 60% de nouveaux cas : l'Inde, Indonésie, Chine, Nigeria, Pakistan, Afrique du sud (OMS, 2016).

L'Algérie est confortée à une recrudescence nette de l'incidence de la TB entre 2001 et 2010. En Kabylie, cette augmentation des infections tuberculeuses passait inaperçues (Barchiche et al., 2010).

Le sexe influence considérablement le risque d'infection et de contraction de la TB. Notre étude a porté sur 1621 échantillons comprenant 822 prélèvements pour la région de Bejaia et 799 prélèvements pour la région de Tizi-Ouzou. La comptabilisation des cas positifs était possible pour 120 cas dans les deux régions, dont 77 cas à Bejaia et 43 cas à Tizi-Ouzou. A partir de nos résultats on a constaté que les sujets de sexe masculin semblent les plus touchés par l'infection avec 82 cas (5,06%) par rapport au sexe féminin 38 cas (2,34%). Ces

## Résultats et Discussion

---

résultats sont similaires à ceux en accord avec plusieurs autres études (**Hassane et al., 2016 ; Uwizeye, 2009**).

Plusieurs facteurs de risque expliquant la disparité de la distribution des cas de tuberculose entre le sexe masculin et le sexe féminin, parmi ces facteurs on trouve des facteurs sociaux et comportementaux tel que l'alcoolisme, tabagisme( **Leblanc, 2012 ; Iboudou, 2013 ; Ait khaled et Enarson, 1999 ; Thorson, 2007**), ainsi que les environnements surpeuplés, tels que les prisons et les foyers sociaux et aussi le foyer de travailleurs qui sont généralement dans l'air pollué qui facilitent grandement la transmission de la maladie (**Lin et al ., 2007 ; Lebel , 2005**).

L'âge est un paramètre important à considérer dont le taux d'incidence augmente avec ce dernier (**Lebel, 2005**). Durant notre étude le taux d'incidence chez l'enfant était faible ou totalement nul, cela est dû à une bonne prévention et une vaccination par le BCG, l'efficacité de ce dernier se limite à la protection contre l'évolution mortelle de la TB particulièrement la méningite tuberculeuse, et l'effet protecteur se vérifie surtout chez le nourrissons et l'enfant le plus âgé, pour devenir minime chez l'adulte (**Zelleweger, 2007**).

Dans les pays en développement l'incidence des cas déclarés est plus faible que l'incidence réel de la maladie car seulement 30-60% des cas sont diagnostiqués, ce taux est encore plus faible chez l'enfant (**Sansonetti, 2013**). Cependant le diagnostic de la TB de l'enfant est considéré habituellement comme difficile y compris dans la forme pulmonaire car l'enfant expectore rarement (**Ait khaled et Enarson, 1999**).

Parmi les facteurs favorisant le risque de la maladie chez l'enfant: jeune âge, mal nutrition, terrain immunitaire, selon l'OMS 550 000 enfants (dont 80000 décès) sont infectés par MT. Le risque de la maladie est élevé chez l'enfant: 50% avant l'âge de 1 an (**Sansonetti, 2013 ; Barchiche et al., 2010 ; Aubry, 2016**).

Entre temps, les sujets de la catégorie de 15 à 60 ans sont les plus touchées, mais plus élevé dans la catégorie de 20 à 45 ans, vu que la majorité des patients sont des fonctionnaires et étudiants donc la transmission est due à des caractères sanitaires et social (infirmier, médecin ...) et aussi des résidences de collectivité (étudiants...) nos résultats sont similaire aux travaux de (**Ait belghit et Antoin,2013**).

## Résultats et Discussion

Les sujets âgés représentent un groupe à risque vulnérable à toutes infections et en particulier à la TB. A ce propos, nous rapportons des résultats où l'incidence de la TB est augmentée dans la catégorie d'âge supérieur à 60 ans où on a constaté que l'âge moyen était de 77,5 ans. Ces résultats coïncident avec ceux de **Boukheris** et ses collaborateurs (2015) et renvoient à l'immunodépression qui est due d'une part à l'âge et d'autre part aux facteurs de comorbidité et les maladies associées tel que le diabète, l'insuffisance rénale, chimiothérapie (Sansonitti, 2013 ; Boukheris, 2015). Des facteurs également connus pour augmenter le risque de TB plus particulièrement la prise d'immunosuppresseurs chez les personnes âgées (Van Vooren, 2010).

### I.6. Répartition des tuberculeux selon l'unité :

Dans les deux régions, c'est au CHU que le plus grand recrutement a été réalisé avec un taux de 665 (83,23%) dans la wilaya de Tizi-Ouzou et 480 (58,39%) dans la wilaya de Béjaia. La majorité des malades étaient adressés du secteur EPH avec 111 cas (13,89%) puis du secteur privé avec un taux de 23 patients (2,88%), par contre aucun recrutement n'a été réalisé par le secteur SCTMR dans la région de Tizi-Ouzou.

Or dans la région de Béjaia, un recrutement augmente au niveau du secteur privé avec 122 cas (14,84%) par rapport à un taux diminué au niveau de l'EPH avec 102 cas (12,41%). Des malades ont été adressés du secteur SCTMR avec 118 cas (14,36%).

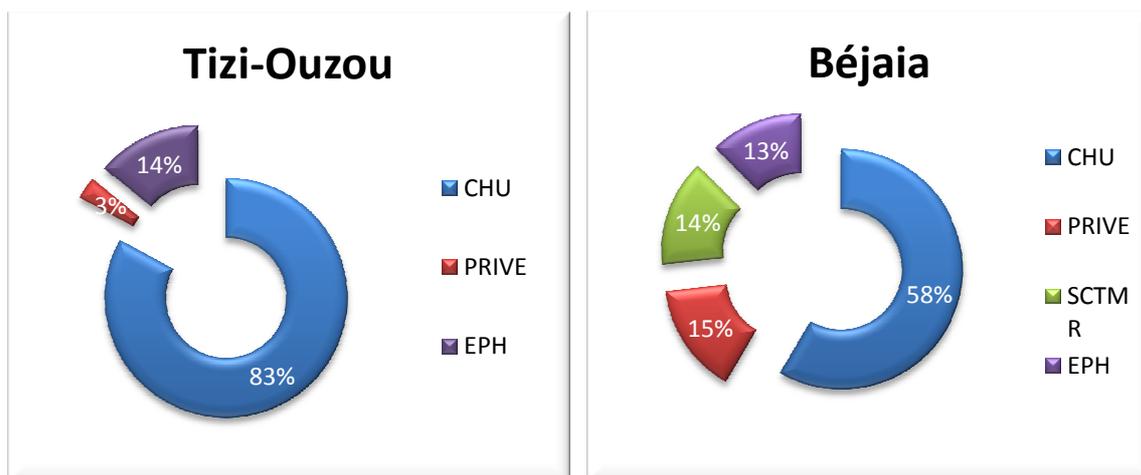


Figure n°9 : Provenance des malades selon l'unité de soin

A partir des résultats compilés concernant la répartition des malades selon leur provenance, le plus grand taux est enregistré dans le CHU dans les deux régions, cela explique que les patients consultent en premier temps des services de santé publique, privilégier

pour ces maintes raisons qui sont dues à leur conditions de vie, sociaux- économique et accroissement de la pauvreté (Sansonetti, 2013).

### II. Suivi des tuberculeux

L'étude est effectuée sur le suivi de 65 sujets parmi eux des cas dépistés au niveau de SCTMR ainsi que sur d'autres patients provenant des autres unités de soins, dans le but d'étudier leurs types de tuberculose ainsi que les maladies associées et suivre l'évolution de la maladie.

#### II.1. Répartition des tuberculeux selon le type de tuberculose et le sexe

42 cas de tuberculose pulmonaire (TP) et 23cas de tuberculose extra pulmonaire(TEP) ont été colligé au cours de cette étude (Figure 10). Parmi ces 23 cas de TEP, 9 cas (13,85%) ont été de sexe masculin et 14 (21 ,54%) de sexe féminin, et parmi 42 cas (64,62%) de la TP, un nombre de patients pris en charge de sexe masculin étaient supérieure avec 27 cas (41 ,54%) comparé au sexe féminin avec 15 cas (23 ,08%).

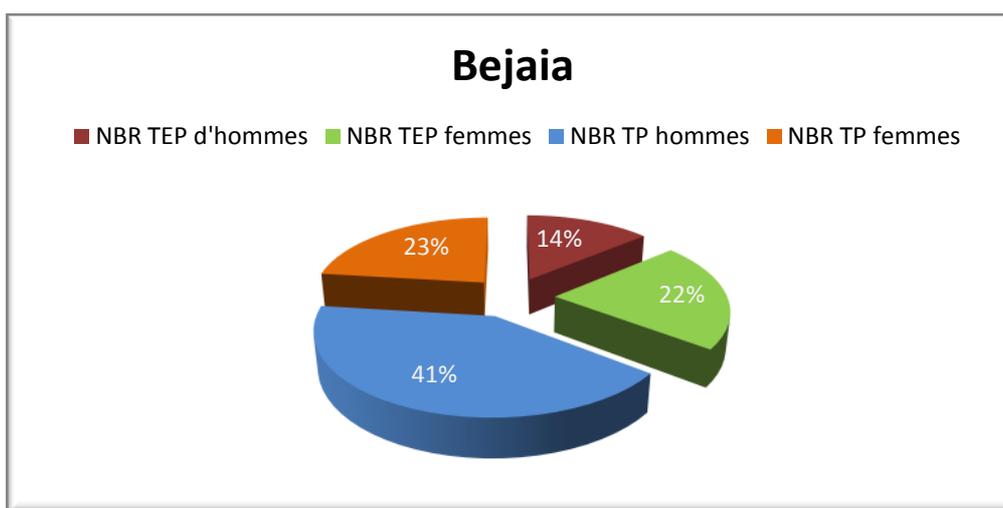


Figure n°10 : Aspects cliniques colligés en fonction de type de tuberculose et le sexe

La TP atteint préférentiellement le sujet jeune du sexe masculin dans 42% des cas, tandis que la TEP atteint dans 22% des cas, ce ci concorde avec les résultats de Hamidi (2016). En 2013, la localisation de la maladie en France était renseignée pour 99,6% des cas déclarées, les formes pulmonaires représentent 73% des cas de TB et 27% de TEP (Ait Belghit ,2013) , les mêmes résultats ont été retrouvés par (Antoin ,2015), nos résultats correspondent à ceux des travaux précédents.

### II.2. Répartition des tuberculeux selon le type de tuberculose et l'âge

Devant le polymorphisme extrême de la maladie chez les patients diagnostiqués, la TP a été observée dans presque toutes les catégories d'âges enregistrés dans notre série avec 64,62% de cas (42), le plus grand nombre de cas recensé dans la catégorie d'âge présenté entre 30-45ans .Contrairement à la catégorie d'enfants aucun cas n'a été enregistré. Pour les autres catégories les résultats ont été presque les même, excepté la dernière catégorie supérieur à 60ans où le nombre de cas est faible avec 4,62% (3cas).

Quant aux formes TEP elles ont été colligées dans presque un tiers des cas (35, 38%) et observée chez toutes les catégories d'âge avec un taux élevé dans la catégorie entre 30 et 60 ans .Concernant les autres catégories le nombre de cas est presque équitablement repartis. Les résultats sont faibles pour la catégorie supérieure à 60ans ainsi que celle des enfants avec 9,23% et 3,07% respectivement.

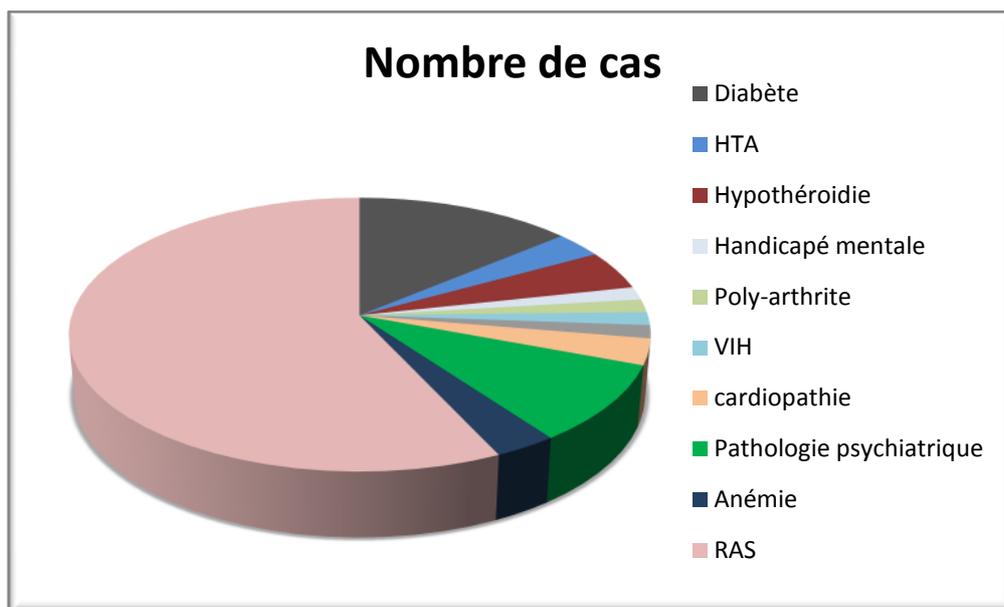
**Tableau II : Répartition de TP et TEP selon l'âge**

	0-15ans	15-30ans	30- 45ans	45-60ans	> 60 ans	
<b>TP</b>	0	13	16	10	3	42
<b>TEP</b>	2	4	11	3	3	23
<b>TOTAL</b>	2	17	27	13	6	65

Les enfants en bas âge développent plus fréquemment que les adultes des formes TEP, or ces dernières sont difficiles à diagnostiquer. Par ailleurs les formes cliniques contagieuses peuvent être constatées chez l'enfant d'âge scolaire et chez l'adolescent, ces résultats s'expliquent par la prévention élevée du BCG et nos résultats concorde ceux de ( **Zellweger et al., 2007; Zelleweger, 2012**).

### II.3. Répartition des tuberculeux selon le type de maladie associée

Parmi les 65 patients suivis, 37 cas (56,92%) ne représentent aucune pathologie sous-jacente (RAS), par contre les 28 cas (43,08%) qui reste souffrent d'un ou plusieurs types de maladies dont un taux élevé des diabétiques 13 ,85% (9 cas) et 1,53% pour la coïnfection (VIH/TB). D'autres types de maladies associées ont été décrits chez les autres tuberculeux, dont HTA, cardiopathie et maladie mentale ... (Figure 11).



**Figure n°11: Répartition selon les maladies associées**

A partir de ces résultats on constate que le taux du diabète associé aux patients tuberculeux est le plus élevé par rapport aux autres maladies. En Afrique, la fréquence de TB sur terrain diabétique reste encore élevée : 4 à 15%, ainsi la perturbation du métabolisme glucidique peut induire une baisse de défenses de l'organisme et favorise l'apparition de la TB (**Diarra et al., 2014**). Le diabète est en augmentation croissante dans le monde et constitue l'un des facteurs de risque associé à la TP (**Kwas, 2016**). Comme pour la grande majorité des tuberculeux, 70% des diabétiques vivent dans les pays en voie de développement (**Dirra et al., 2016**).

En dépit de nos résultats de la coïnfection (VIH/TB), le VIH reste un facteur de risque majeur de la TB. En 2015, le rapport sur la TB dans le monde révèle des chiffres toujours aussi alarmants, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose à travers le monde et 1,8 million de personnes sont décédés dont 400 000 Co-infectés avec le VIH (**Aubry, 2016**).

#### **II.4. Évolution des tuberculeux**

Un suivi sur l'évolution des tuberculeux a été effectué durant la période d'étude sur 65 patients diagnostiqués positivement. L'évolution à court et à moyen terme a été favorable dans 21,54% (14) des cas avec négativités des diagnostics positifs. Deux malades adultes porteurs d'une TP ont été transférés vers d'autres wilayas pour bénéficier d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne après avoir résisté au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, et un patient âgé de 50 ans du sexe masculin a présenté une rechute. Des complications ont émaillé pour d'autres patients, trois décès ont été enregistrés suite à des maladies sous-jacentes (diabète, VIH, HTA...) et deux patients sont perdus de vue. Concernant les 66,15% (43 cas) ils sont toujours sous antibiothérapie (Tableaux III).

**Tableau III** : Résultats du suivi des patients

Total	Décès	Rechute	Guérison	Transfert	Suivi	Perte de vue
65	3	1	14	2	43	2

Le traitement contre la tuberculose a permis d'éviter 49 million de décès dans le monde entre 2000 et 2015, mais ils subsistent d'importantes lacunes en matière de diagnostic et de traitements (OMS, 2016). La proportion des décès liée à la TB (coïnfection VIH exclue) par rapport aux cas notifiés de TB est passée de 24% en 2000 à 6% en 2010. Globalement, le taux de mortalité lié à la TB a rapidement décliné avec une baisse moyenne de 8,7% par an entre 1990 et 2010. Notre étude a révélée que parmi les 65 patients suivis, trois d'entre eux sont décédés, parmi eux, un décès d'une TB, de sexe masculin âgé de 65ans, et deux autres de sexe féminin âgés de 62 et 74ans décédés pour des raisons inconnus mais probablement lié aux maladies tels que : HTA, diabète.. Mais qui n'a pas de relation avec le VIH. Nos résultats sont compatibles à celui de **Meyssonnier, (2012)**. Une bonne prise en charge des malades et un bon régime thérapeutique a pu sauver la vie de 14 sujets après une prise d'un traitement de première ligne pendant 6 mois, la gravité de la TB surtout chez les personnes âgées nous amènent à insister sur l'intérêt d'un diagnostic précoce chez ces malades (**Boukheris, 2015**), 4% des cas sont transférés pour un traitement plus efficace après une résistance au traitement de première ligne, nos résultats sont similaire a ceux de **Abdelhouab, (2006)**.

### I. Résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques

Le traitement approprié à des patients tuberculeux est important pour limiter la transmission de la tuberculose et en empêchant la mortalité (**Ginsburg et al., 2003**). La prédominance globale des tuberculeux résistants résulte de mutations génétiques chromosomiques chez *M. tuberculosis* rendant cette dernière insensible au traitement (**Chaing et al., 2010**).

A partir d'expectoration positives à bacille provenant de patients suivis dans différentes unités de soin, des recherches sur la résistance aux antituberculeux de premières ligne ont été pratiqués. Sur 46 prélèvements positifs, 20 souches provenant de patients différents des deux régions différentes ont pu être testé (Tableau V). 4 souches (13,33%) exprimaient au moins une résistance à l'un des 4 antituberculeux, et 16 ont été sensibles à tous. La résistance à l'isoniazide était la plus fréquente chez les 4 souches (13,33%), 2 parmi elles (6,67%) étaient résistantes à l'isoniazide et la rifampicine (MDR), dont une souche résistante aussi à la

## Résultats et Discussion

---

streptomycine à Bejaia. Pour les souches de Tizi-Ouzou, les 9 premières souches étaient sensibles aux 4 antituberculeux de première ligne, cependant une dernière souche s'est révélée être un MDR. Un antibiogramme complémentaire aux antituberculeux de seconde ligne, a confirmé la résistance de cette souches à l'ofloxacine et à la kanamycine, ce qui en fait un XDR. Enfin, une sensibilité élevée pour l'éthambutol est constatée. Ces résultats sont comparable à ceux de **Gerome et al., (2000); Loïez, (2000 ); Sangaré et al., (2010); Abdelhadi et al., (2012); Wang et al., (2014)**. En 2015, on estime à 480000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose MDR dans le monde (**OMS, 2016**). Dans certains pays comme la chine ou l'Asie sud-est, Afrique subsaharien et l'Europe orientale les souches de MDR-TB représentent 56% des souches isolées et 10% de souches XDR-TB (**Maitre et al., 2017**). Selon l'OMS, du moins de 58 pays ont rapporté des XDR en 2010 (**Jin et al., 2013**)

## Résultats et Discussion

**Tableau IV : Résultats de l'antibiogramme des souches de *M.tuberculosis* de Bejaia et de Tizi-Ouzou**

Souches de Bejaia					Souches de Tizi-Ouzou				
N°	Streptomycine	Isoniazide	Rifampicine	Ethambutol	N°	Streptomycine	Isoniazide	Rifampicine	Ethambutol
1	S	S	S	S	1	S	S	S	S
2	S	S	S	S	2	S	S	S	S
3	S	S	S	S	3	S	S	S	S
4	S	S	S	S	4	S	S	S	S
5	S	S	S	S	5	S	S	S	S
6	R	R	S	S	6	S	S	S	S
7	S	S	S	S	7	S	S	S	S
8	S	S	S	S	8	S	S	S	S
9	S	R	R	S	9	S	S	S	S
10	R	R	R	S	10*	S	R	R	S

\*la souche n°10 isolée de Tizi-Ouzou s'est révélée un XDR après antibiogramme classique aux antibiotiques de seconde ligne

## Conclusion

---

La tuberculose causée par *M. tuberculosis* est l'infection bactérienne la plus commune dans le monde et demeure un problème de santé public de premier plan.

Dans les deux régions de Bejaia et Tizi-Ouzou, 120 nouveaux cas de tuberculose ont été enregistrés. Bejaia comptabilise à elle seule plus de la moitié des cas déclarés avec 77 sujets atteints, comparée à Tizi-Ouzou, avec 43 sujets affectés. La majorité des patients proviennent de centres hospitalo-universitaires des deux villes.

Les grandes lignes de cette étude épidémiologique au sein du SCTMR de Bejaia, ainsi qu'au niveau du laboratoire d'analyse médicales privé de Tizi-Ouzou, ont permis de révéler plusieurs points. Premièrement, la tuberculose touche beaucoup plus les sujets masculins, avec une prédominance de la forme pulmonaire, contrairement aux sujets féminins qui sont les moins touchés, avec une prédominance extra-pulmonaire. Cette infection affecte majoritairement les jeunes adultes, les vieux, sans atteinte remarquable chez les enfants. Par contre, un taux important de diabète est constaté chez les tuberculeux.

L'installation d'une infection au BK est favorisée par nombreux facteurs sociaux, comportementaux, environnementaux, ainsi que l'affaiblissement du système immunitaire des sujets atteints.

L'analyse de l'itinéraire de soins des patients tuberculeux a révélé parmi les 65 cas suivi, 14 guéris, une rechute, 2 transférés, 2 perdu de vue, alors que 43 patients sont toujours en cours de traitement. Tandis que 3 décès sur les 65 sujets ont été notifiés.

Un antibiogramme a été établi sur 20 isolats provenant des deux régions, là où on a constaté une sensibilité élevée vis-à-vis des antituberculeux. Cependant, 4 cas de résistance ont été enregistrés, dont 2 MDR issues de Bejaia et 1 cas XDR de Tizi-Ouzou.

Le plus important pour l'Algérie aujourd'hui est d'améliorer la qualité du diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire, favoriser la coopération entre spécialistes de différentes disciplines et d'être vigilants quant aux arguments diagnostiqués, selon ces médecins spécialistes.

Également, renforcer l'information sur la TB auprès du personnel de santé, des patients et de leur famille, en utilisant des supports adaptés aux contextes locaux

## Conclusion

---

(guides, affiches, vidéo), aiderait à réduire la transmission et l'augmentation des infections par le BK.

Notre étude apporte quelques éléments de réponses aux questions posées au début du travail, néanmoins, pouvoir réaliser une étude épidémiologique plus approfondie, impliquant des méthodes de diagnostic plus efficaces et fiables, comportant un nombre de régions plus important, pour une comparaison plus nette de l'incidence tuberculeuse est une nécessité absolue.

*Conclusion*

# Références Bibliographiques

## A

- 1-Abdelhadi.J, Ndokain, J, Moussa Ali. M , Friocourt.V , Mortier,E, Heym.B. (2012).** Etude de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* chez les patients bacillifères au Tchad. Biologie clinique. Bull, Soc, Pathol, Exot.(2012) 105 :16-22.
- 2-Abdelhouab.B. (2006).**Epidémiologie de la tuberculose au urgence de l'hôpital Avicenne(Bobigny).Thèse de doctorat en Medecine. Université Paris Val-DE-Marne.P14,22
- 3-Abramson S. (1952):** The failure of chick embryo extract to accelerate the growth of tubercle bacilli. Am. Rev.Tuber. 65: 783
- 4-Ahandar, H., El Aziz, S., & Chadli, A. (2015).** Tuberculose et diabète. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 553). Elsevier Masson.
- 5-Aït Belghiti, F., & Antoine, D. (2015).** L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidémiol Hebd*, 9(10), 164-171.
- 6-Ait-Khaled, N., Enarson, D. A., & Stop TB Initiative. (1999).** Tuberculose: manuel pour les étudiants en médecine. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires.Organisation Mondiale de la Santé.
- 7-Allen.M,Bailey. C, Cahatol.I, Dodge. L, Yim.J, Kassissa.C,& Venketaraman, V. (2015).** Mechanisms of control of *Mycobacterium tuberculosis* by NK cells: role of glutathione. *Frontiers in immunology*, 6, 508.
- 8-ALIHALASSA, S. (2009).** Épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *PNLT. JournÃ©e Mondiale de la Tuberculose. Programme national anti tuberculeux.*
- 9-Alihalassa, S. (2016).** Recul de plus de 4% de l'incidence de la tuberculose en Algérie. Edition Elwatan.Algérie.P.01.

**10-Aubry.P.(2016).** Tuberculose. Médecine Tropicale des Pays de l'océan Indien .Mise à jours le 07/11/2016.

## B

**11-Barchiche, N. A., Berkani, A., Chernai, M., Aitabdeslam, S., & Meguenni, W. (2010).** Aspects de la tuberculose chez l'enfant à propos de 153 cas. *Pathologie Biologie*, 58(2), e33-e38.

**12-Bitar.D.(2006).** Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004.Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.Institut de veille sanitaire. Saint Maurice,18.2006.

**13-Boukheris,C. I. (2015).** Tuberculose chez le sujet âgé: à propos de 45 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*, 32, A234 p.

**14-Boulahbal F , Yaha D.(2010).** Manuel de laboratoire, diagnostic de la tuberculose par l'examen microscopique et la culture.Institut Pasteur D'algérie.28 p

**15-Brandli.O.(1998).** The clinical presentation of tuberculosis.Respiration, 65: 97-105.

**16-Brennan, P. J et Nikaido, H. (1995).** The envelope of mycobacteria. *Annual review of biochemistry*, 64(1), 29-63.

**17-Bruns.H et Strenger.S.(2014).** New insights into the interaction of Mycobacterium tuberculosis and human macrophages. *Future Microbiology*(2014) 9 (3).

## C

**18-Chaing.C.Y,Centis.R et Migliori.G.B.(2010).** Drug resistant tuberculosis : Past, present,future.Journal compilation 2010 Asiam Pacific Society of Respirology ( 2010)15, 413-432.

**19-Caminero, J. A., Sotgiu, G., Zumla, A et Migliori, G. B. (2010).** Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 10(9), 621-629.

**20-Chaparas, S. D. (1982).** L'immunité dans la tuberculose. *Bulletin of the World Health Organization*, 60(6), 827.

**21-Chrétien.J.(1944),** *La tuberculose parcours imagé*, éditions Hauts-de-France, tome 1, page 46.



**22-Daffe. M, Etienne.G. (1999).** The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. *Tubercle and lung disease*, 79(3), 153-169.

**23-Delarue.J(1944).***La tuberculose* collection *Que sais-je ?* PUF, 1944, page 6.

**24-Delogu.G, Michela.S, Giovanni. F .(2013).** The biology of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Mediterr J Hematol Infect.Dis* ,5(1): 2013070.

**25-Denis.F et Perronne.C.(2004).***Mycobacterium tuberculosis* et mycobacteries atypiques. Ed. Guides Médi/Bio, Elsevier/Masson **2004**, pp.263-264.

**26-Diarra.B, Diallo, A, Maiga.M, Sanogo.M , Diallo.M. H, Baya.B, et Ballo.M. (2016).** Tuberculose et diabète à Bamako, Mali: prévalence et caractéristiques épidémiocliniques de l'association. *Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie*,(2),24-26.

# F

**27-Fonseca J D, Knight GM, Mchugh T D.(2015).** L'évolution complexe de la résistance antibiotique dans la tuberculose de mycobactérie. *Journal International Des Maladies Infectieuses*.32 :94-100

# G

**28-Gerôme.P,Fabre.M, Soler.C.P,Koeck.J.P, Bercion.R, Le Vagueresse.R.** Evaluation Du Milieu MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tub) Pour L'étude De La Sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* Aux Antituberculeux De Première Ligne.

**29-Gillespie, S. H. (2002).** Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(2), 267-274.

**30-Ginsburg.S, Grosset.J.H, Bishai W.R.(2003).** *Mycobacterium tuberculosis* and resistance. *Lancet Infect Dis*,3 : 432-42.

**31-Gold.M.C, Ehlinger.H.D, Cook.M.C, Smyk-Pearson.S.K, Wille.P.T, Ungerleider.R.M,Lewinsohn.D.A, Lewinsohn.D.M.(2008).** Human Innate *Mycobacterium tuberculosis*–Reactive abTCR $\beta$  Thymocytes. *PLoS Pathogens* 4(2):e39.  
doi:10.1371/journal.ppat.0040039.

**32-Guerra.C, Johal.K, Morris.D, Moreno.S, Alvarado.O, Gary.D, Tanzi.M, Preace.D,Venketaraman.V.(2011).** Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by activated natural killer cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 168: 142-152.

**33-Guerrini.V, De Rosa.M, Pasquini.S, Mugnaini.C, Brizzi.A , Cuppone.A.M, Pozzi.G, Corelli.F.(2013).** New fluoroquinolones active against fluoroquinolones-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Tuberculosis* 93 (2013) 405e411.

**34-Guiardo.E, Schlesinger.S.L, Kaplan.G.(2013).** Macrophages in tuberculosis : friend or foe. *Semin Immunopathol.*2013;35(5).

**35-Gupta. A et Anupurba.S.(2015).** Detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* : methods, principles and application .*Indian Journal of Tuberculosis.*62 : 13- 22 .

*H*

**36-Hamidi.S.(2016).** Profil épidémiologique de la tuberculose dans une commune à l'intérieur de l'Algérie. *Revue des Maladies Respiratoires* .33(16) : 144-145.

**37-Hassane.I.EL, Fezaa.K, Laouar.L, Nafti.S, Makhloufi.M. (2016).** La tuberculose multifocale : étude analytique à propos de 20 cas (2004-2015) au service de pneumologie du CHU Mustapha Bacha, Alger. *Revue des Maladies Respiratoires.* 33: 170-180

**38-Harries.A.D.(2008).** Robert Kock et la découverte du bacille tuberculeux : le défi du VIH et la tuberculose après 125ans.*Int Tuberc Lung Dis* ; 12(3) :241-249.

**39-Herrmann.J.L et Larange.P.H.(2000).** Resistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux : épidémiologie moléculaire.*Immunoanal Biol Spéc* ; 16 : 153-157.

**40-Hmama.Z, Pena-Diaz.S, Josef.S, Av-Gay.(2015).** Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis*.*Immunological* 2015.264 :220-232.

**41-Hervé.C, Bergot.E , Veziris.N, Blanc.F.X.(2015).** La tuberculose en 2015 : du diagnostic à la détection des formes résistantes. *Revue des maladies respiratoires.* 32 : 784-790

# *I*

**42-Ilboudou.D.(2013).** Diagnostic moléculaire par PCR en temps réel du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide et à la rifampicine.Thèse de Doctorat en Biologie Moléculaire.Université d'Ougadagou, Faculté des sciences de la matière et de la vie.15,36.78p

# *J*

**43-Jain, S. K., G. Lamichhane, Grosset, J., Tyagi, S., Cheng, Q. J., Kim, K. S . (2008).** "Antibiotic treatment of tuberculosis: old problems, new solutions." *Microbe* **3**(6): 285-292.

**44-Janah.H, Souhi.H , Kouissmi.H , Marc.K , Zahraoui.R , Benamour J, Soualhi.M, Bourkadi.J.E.(2014).** La tuberculose pulmonaire et le tabac: à propos de 100cas. *The Pan African Medical Journal*. Doi : 10.11604/pamj.2014.19.202.5329

**45-Janssens.J.P, Z.J. (1999).** Épidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenscher*. 129 : 80-89.

**46-Jarlier, V. and H. Nikaido (1994).** "Mycobacterial cell wall: structure and role in Natural resistance to antibiotics." *FEMS Microbiol Lett* **123**(1-2): 11-8.

**47-Jin.J, Shen.Y, Fan.X, Diao.N, Wang.F, Wang.S, Weng.X, et Zhang.W.(2013).**  
Underestimation of the Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Second-Line Drugs by  
the New GenoType MTBDRsl Test. *The Journal of Molecular Diagnostics*,15,1.49p

**48-Jnawali.H.N, Hwang.S.C, Park.Y.K , Kim.H, Seon Lee.Y, Chung.G.T, Choe.K.H,  
Ryoo.S.(2013).**Characterization of mutations in multi- and extensive drug resistance among  
strains of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Republic of Korea. *Diagnostic  
Microbiology and Infectious Disease* 76 (2013) 187–196.

*K*

**49-Koumba G.Y.(2010).** Synthèse d'analogues cinnamiques ; Inhibiteurs potentiels contre  
*Mycobacterium tuberculosis*. Thèse de doctorat en chimie. Biologie-Santé. Université De  
ToulouseIII, Paul sabatier. 277p.

**50-Kremer.L,Besra.G. S., Brennan.P. J, Baulard.A. R. (1999).** Antimycobacterial  
activities of isoxyl and new derivatives through the inhibition of mycolic acid  
synthesis. *Médecine/Sciences Synthèse*, 15, 842-850.

**51-Kwas.H.(2016).** Effets du diabète sur la tuberculose pulmonaire .*Revue des maladies  
respiratoires*. 33(16). 140p.

## L

**52-Laurenzo.D, Moussa.S.A.(2011).** Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing. *Acta Tropica* 119 (2011) 5–10.

**53-Lebel.C.D.(2005).** Epidémiologie Moléculaire De La Tuberculose: Etude Des Souches De *Mycobacterium Tuberculosis* par La Technique IS611 O-RFLP.120p

**54-Leblanc.C.(2012).** Rôle de la 4' phosphopanthéinyl transférase pptT dans la multiplication et la persistance de *Mycobacterium tuberculosis* et mise en place d'un test d'activité enzymatique pour la recherche de nouveaux antituberculeux. Thèse de Doctorat en Biotechnologie.Université de Toulouse III, Paul sabatier, Faculté de Microbiologie.196p

**55-Loïez-Durocher.C, Vachée.A, Lemaitre.N.(2000).**La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux : méthodes diagnostiques. *Annales de Biologie Clinique*. 2000;58(3):291-7.

## M

**56-Maitre.T ,Aubry.A, Jarlier.V, Robert.J, Veziris.N, on behalf of the CNR-MyRMA,Bernard.C, Sougakoff.W, Brossier.F E. Cambau, Mougari.F,Raskine.(2017).** Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Medecine et maladies infectieuses*.47: 3-10.

**57-Mayer.C,Takiff.H.(2013).** The Molecular Genetics of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. American Society for Microbiology Press.  
ASMscience.org/MicrobiolSpectrum.22p

**58-Meyssonier.V.(2012).** Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux.Thèse de Doctorat d'Epidemiologie. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI. 106 (3): 202-204.

**59-Miotto.P, PhD ; Cirillo.D.M , MD , PhD, Migliori.G.B, MD.(2015).** Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Molecular Mechanisms Challenging Fluoroquinolones and Pyrazinamide Effectiveness. 147(4) : 1135-1143.

## N

**60-Njir.M,Tan.Y,Mugweru.J,Wang.C,Guo.J,Yew.W,Tan.S,Zhang.T.(2016).**  
Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update.Advenced In Medical Sciences.61:63-71.

## O

**61-Ouafae.B.(2003).** Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* : Enquête bactériologique et Application de la PCR à la détection et l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Thèse de Doctorat de Biologie cellulaire et moléculaire appliquée à l'environnement de santé. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculté des Sciences Dhar Mehraz.169p.

**62-Organisation Mondiale de la Santé.(2015).** Tuberculosis  
2015<[http://photos.state.gov/libraries/ars-paris/206200/.../bif\\_w\\_tuberculosis.pdf](http://photos.state.gov/libraries/ars-paris/206200/.../bif_w_tuberculosis.pdf)> ( asseced 29.12.15).

**63-Organisation Mondial de la Santé.(2016).** Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016.<[www.who.int/campaigns/tb-day/2016/fr](http://www.who.int/campaigns/tb-day/2016/fr)>.

## P

**64-Pichat.C, Couvin.D, Carret.G, Frédénucci,I, Jacomo.V, Carricago.A, Boisset.S, Dumitrescu.O, Flandrois.J, Lina.G, Rastogi.N.(2016).**Combined Genotype, Phylogenetic, and Epidemiologic Analyses of *Mycobacterium tuberculosis*. Genetic Diversity in the Rhône Alpes Region, France. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal. one.0153580.

**65-Pilet Ch., Bourdon J.L., Toma B., Marchal N. and Balbastre C. (1979):** Bactériologie médicale et vétérinaire.478p

**66-Pfyffer, G. E. (2007).** *Mycobacterium*: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 543-572). Washington D.C.: ASM Press.

**67-Prezzemolo.T, Guggino.G, Pio La Manna.M,Di Liberto.D, Dieli.F and Caccamo.N.(2014).** Functional signatures of human CD4 and CD8T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*.*Frontiers In Immunology*.(Vol 5, n°180,p2).

## R

**68-Rastogi . N, Legrand. E et Sola. C. (2001).** The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. Unité de la Tuberculose et des Mycobactéries, Institut Pasteur, B.P. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 20 (1), 21-54.

**69-Russel.DG, Cardona.PJ, Kim.Mj, Allain.S, et Altare.F.(2009).** Formay macrophages and the progression of the humain tuberculosis granuloma.Nature Immunology.10:943-948.

## S

**69-Sangaré.L, Diandé .S, Badoum .G, Dingtounda .B, Traoré . A.S.(2010).** Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease .Dis 14(11) : 1424-1429.

**70- Sansonetti . P. (2013).**La tuberculose : paradigme de maladie inégalitaire. Collège de France. Institut National de La Santé et de La Recherche Médicale. Janvier 2013.

**71-Schon T, Miotto . P, Koser.C, Viveros. M, Boettger. E, Cambau. E.(2016).** *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance testing : Challenges, recent developments and perspectives. Clinical microbiology and infection, doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.022.

**72-Segala.E.(2013).** Caractérisation génétique, biochimique et structurale de l'ATP synthase des mycobactéries, la cible d'un nouvel antituberculeux de la famille des diarylquinolines. Micro biologie et Parasitologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012.

**73-Smadhi.H, Benhamad.A, Ayari.D, Geb.H, Hassan.H, Benabdelghaffar.I, Akrouit.L, Megdiche.M.L.(2015).** Tabagisme et tuberculose pulmonaire : quel impact ? Revue des Maladies Respiratoires.32 : 222-223.

**74-Sonnenberg P, Glynn J R, Fielding K, Murray J, Godfrey- Faussett P, Shearer.S. (2005).** How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis; 191: 150-158.

# T

**75-Touré.N.O, Dia kane.Y, Diatta.A et al.(2007).** Tuberculose et diabète. Revue des Maladies Respiratoires. 24(7) : 869-875.

**76-Thorson.A. (2007).** Tuberculose au masculin et au féminin. Organisation Mondiale de La Santé.EUR /TB /FS05.

# U

**78-Uwizey.C.B.(2009).** Tuberculose moins fréquentes chez les femmes que chez les hommes du Rwanda : Épidémiologie différentes ou Biais de détection ? Thèse de Doctorat de la Faculté de Médecine, Université Laval.Quebec. DIS 15(6):776–781.

# V

**79-Van Vooren. J.P.(2010).** Fonds des Affections Respiratoires. Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl, septembre 2010.266p

# W

**80-Wang.H, Zhang.X, Luo.A, Li.X ,Tian.P,Xu.Y, Gao.Q.(2014).** Prediction of XDR/pre-XDR tuberculosis by genetic mutations among MDR cases from a hospital in Shandong, China. *Tuberculosis* 94 (2014) 277e281.

**81-World Health Organisation.(2008).** Global tuberculosis control 2008 surveillance Planning, financing. p. S20-S24.

**82-World Health Organisation.(2009).** WHO report 2009. Global tuberculosis control epidemiology, Strategy , financing.314p

**83-World Health Organisation. (2010).** Tuberculose : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoires et auxiliaires de santé.38p

**84-World Health Organisation.(2011).** WHO REPORT 2011 : Global tuberculosis control.

**85-World Health Organisation.(2012).** GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2012.

**86-World Health Organisation.(2013).**Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2013 Update.

# Y

**89-Young. D. B,Robertson. B. D.(2002).** Immune intervention in tuberculosis.In *Immunology of Infection Diseases* (Ed.: A. S. S. H. Kaufmann. E.; Ahmed. R.) ASM Press, Washington, D. C., **2002**, pp.439-451.

# Z

**88-Zhang.Y,Yew.W.(2009).** Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13(11):1320–1330.

**98-Zellweger.J.P.(2007).** Manuel de la tuberculose. Ligue pulmonaire Suisse, Mai 2007.33p

**90-Zellweger.J.P.(2012).** Manuel de la tuberculose. Ligue pulmonaire suisse  
Office fédéral de la santé publique.74p

# *Annexes*

## Annexes

---

### Annexe 1

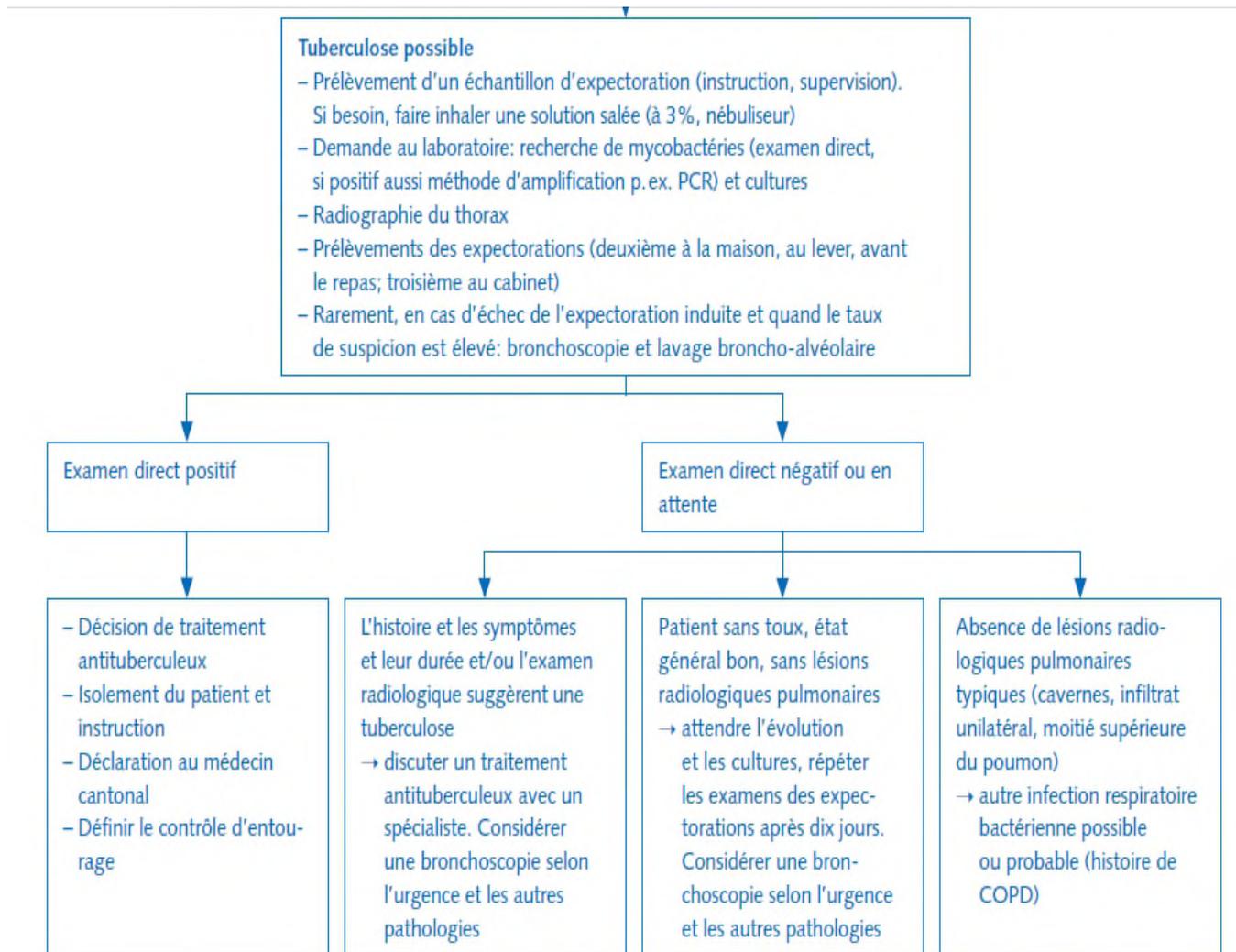
#### Principales médicaments de première ligne utilisés pour le traitement de la tuberculose

Médicaments de première ligne	Injectables	Fluoroquinolones	Bactériostatiques	Autres
- (Isoniazide)	- Streptomycine,	- Ciprofloxacine,	- Ethionamide,	- Rifabutine
- (Rifampicine)	Amikacine	Ofloxacine,	Prothionamide	- Amoxicilline /
- Pyrazinamide	- Capreomycine	Levofloxacine,	- Cycloserine	ac. clavulanique
- Ethambutol	- Kanamycine	Moxifloxacine,	- PAS	- Linezolid
		Gatifloxacine,		- Clarithromycine
		Sparfloxacine		- Thiacetazone
				- Isoniazide intermittent à haute dose

---

## Annexe 2

### Schéma du diagnostic de la tuberculose



### Annexe 3

#### Différents stades de la tuberculose

Exposition à la tuberculose		Contact avec un patient tuberculeux contagieux
Primo-infection		Symptômes généraux, éventuellement toux épisodique peu frappante. Eventuellement signes radiologiques avec augmentation du hile pulmonaire et infiltrat
Infection tuberculeuse latente		Aucun signe manifeste de maladie. Sensibilisation des lymphocytes T (mise en évidence par test à la tuberculine ou test IGRA)
Apparition de la tuberculose	Tuberculose primaire	Apparition de la maladie peu après la contamination (souvent chez les personnes immunodéficientes et les enfants en bas âge), fièvre, toux, grossissement des ganglions lymphatiques, épanchement pleural
	Réactivation	Atteinte pulmonaire et/ou extrapulmonaire avec signes cliniques et/ou radiologiques
	Séquelles de tuberculose	Lésions fibreuses, bronchectasies, calcifications, cicatrices, pas d'activité bactérienne, le plus souvent aucun symptôme sauf les bronchectasies

## Annexes

### Annexe 4

## Demande d'examen bactériologique pour la tuberculose (Microscopie)

Nom de l'USB / de la consultation ..... Date [\_\_\_\_\_]

Nom et prénom du malade .....

Age : [ ] Sexe : M / F

Adresse précise du malade .....

Motif de la demande d'examen (cocher les cases appropriées)

Dépistage  \* nouveau cas

\* suspicion de rechute ou de reprise évolutive après  
interruption

Contrôle du traitement

Signature de l'agent responsable du recueil des crachats : .....

---

### Résultats (à compléter au laboratoire)

N° de série du laboratoire : .....

Date du prélèvement	Echantillon	Aspect*	Résultats (cocher)**				
			Négatif (0)	1-9 BAAR	1+	2++	3+++
	1						
	2						
	3						

\* aspect à l'œil nu : muco-purulent, traces de sang, salive, etc. ...

\*\*résultat

- (1+) ou (+) 10 à 99 bacilles par 100 champs,
- (2+) ou (++) 1 à 10 bacilles par champ
- (3+) ou (+++) plus de 10 bacilles par champ

Examen effectué par (nom) ..... Date [\_\_\_\_\_]

Signature

**N.B.:** Le formulaire, dûment rempli, doit être rapidement transmis à l'USB, à la consultation ou au service hospitalier demandeur. Tout résultat positif doit être transmis au médecin responsable du SCTMR de l'établissement public de santé de proximité

## Annexes

### Annexe 5

## Demande d'examen bactériologique pour la tuberculose (Culture)

Nom de l'USB / de la consultation ..... Date \_\_\_\_\_

Nom et prénom du malade .....

Age :   Sexe : M / F

Adresse précise du malade

Examen demandé :

Culture

Test de sensibilité

Motif de la demande d'examen (cocher les cases appropriées)

Suspicion de tuberculose après deux frottis négatifs (au moins)

Suspicion de rechute ou de reprise évolutive après interruption

Echec du traitement

Signature de l'agent responsable du recueil des crachats : .....

### Résultats de la culture (à compléter au laboratoire)

N° de série du laboratoire : ..... Date de mise en culture .....

Date du prélèvement	Echantillon	Aspect*	Résultats de la culture					Test de sensibilité**
			négatif (0)	1-9 colonies	1+	2++	3+++	Fait ou ** non fait
	1							
	2							

\* Aspect à l'œil nu : muco-purulent, traces de sang, salive, etc. ... \*\*Test de sensibilité Fait : F

- (1+) ou (+) donner le nombre de colonies par tube, Test de sensibilité **Non fait : NF**
- (2+) ou (++) moins de 100 colonies par tube
- (3+) ou (+++) Colonies incomptables

Examen effectué par (nom) .....

Date \_\_\_\_\_

Signature

**N.B.:** Le formulaire, dûment rempli, doit être rapidement transmis à l'USB, à la consultation ou au service hospitalier demandeur. Tout résultat positif doit être transmis au médecin responsable du SCTMR de l'établissement public de santé de proximité

## Résumé :

*Mycobacterium tuberculosis*, où le bacille de Koch "BK", est une bactérie responsable de la tuberculose. Son réservoir est l'homme, elle affecte principalement les poumons provoquant la tuberculose pulmonaire où s'attaque à d'autres organes et cause la tuberculose extra-pulmonaire.

Cette étude a eu pour but une caractérisation épidémiologique et comparaison de souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées dans deux régions Bejaia et Tizi-Ouzou.

L'étude a porté sur 1621 prélèvements, soit 822 et 799 d'individus collectés respectivement de Bejaia et Tizi-Ouzou, durant cette période 2016/2017. Deux approches complémentaires ont été réalisées, macroscopique et microscopique.

Au total, 120 cas positifs ont été notifiés (dont 82 de sexe masculin et 38 de sexe féminin). Cela dit que 77 cas ont été recensés à Bejaia (50 de sexe masculin et 27 de sexe féminin) et 43 cas ont été compilés à Tizi-Ouzou (32 de sexe masculin et 11 de sexe féminin).

L'étude a révélé une forte prédominance de la forme pulmonaire contrairement à l'extra pulmonaire, caractérisée par une atteinte élevée chez les sujets masculin avec une tranche d'âge la plus touchée comprise entre 20 à 45ans.

L'évolution du suivi des tuberculeux a permis d'enregistrer 14 cas guéris et 3cas décédés, et un cas rechute. Tandis qu'une étude de la résistance aux antituberculeux chez 20 isolats a révélé la présence de 2 MDR à Bejaia et 1 XDR à Tizi-Ouzou.

**Mots clés :** *M. tuberculosis* , Tuberculose , Épidémiologie, Antituberculeux, Resistance, MDR,XDR.

## Abstract :

*Mycobacterium tuberculosis*, named also Koch bacilli , is a bacterium responsible for tuberculosis. It's reservoir is the man, it affect mainly the lungs causing the pulmonary tuberculosis or attacks other organs and causes extra-pulmonary tuberculosis.

The purpose of this study was an epidemiological characterization and comparison of stocks of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from the two areas Bejaia and Tizi-Ouzou.

The study related to 1621 taking away , that means 822 and 799 respectively collected individuals of Bejaia and Tizi-Ouzou during this period 2016/2017. Two complementary approaches were carried out, macroscopic and microscopic.

In total, 120 positive cases were notified ( including 82 of male sex and 11of female sex).That say that 77 cases were listed in Bejaia (50 of male sex and 27 of female sex) and 43 cases were compiled in Tizi-Ouzou (32 of male sex and 11 of female sex).

The study revealed a strong prevalence of the pulmonary form contrary to extrapulmonary, characterized by an attack raised at the subjects masculine with an age bracket more touched ranging between 20 with 45 ans.

Evolution of the follow-up of tuberculous to licence of recorded 14 cured and deaths, and a relaps.While a study of resistance to antituberculos at 20 isolates revealed the presence of 2 MDR with Bejaia and 1 XDR with Tizi-Ouzou.

**Keywords :** *M. tuberculosis*, Tuberculosis , Epidimiology, Antitubercular, Resistance, MDR,XDR.