



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 147

Tuberculose dans la région d'Agadir: Epidémiologie et méthodes de diagnostic microbiologique

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2023

PAR

Mlle. **Nada AL QARH**

Née le 06 Février 1997 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Tuberculose – Epidemiologie – Examen direct

Culture – GeneXpert – Agadir

JURY

Mr. **S. ZOUHAIR**

Professeur de Microbiologie-virologie

PRÉSIDENT

Mr. **M. MILOUDI**

Professeur de Microbiologie-virologie

RAPPORTEUR

Mr. **Y. EI KAMOUNI**

Professeur de Microbiologie-virologie

Mme. **L. ARSALANE**

Professeur de Microbiologie-virologie

} JUGES



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبَّتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

الأحقاف: 15



Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'Enseignement Supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	KISSANI Najib	Neurologie

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale

FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Noureddine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie- orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie- réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie-patologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie- réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale

KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAl Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRETÉE LE 03/04/2023



DEDICACES



' Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.'

Marcel Proust



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ..

Au bon Dieu,

*Le tout puissant, Le tout miséricordieux, A Allah Qui m'a
inspiré,
Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis
devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre
clémence et miséricorde*



*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour
tant
attend*

A mes chers parents

*A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés
en bonne santé...*

وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ أَرْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيْتَنِي صَغِيرًا ﴿٢٤﴾

A ma très chère mère Fatima HIREMANI

*A la plus douce et la plus aimable de toutes les mamans, je te
dois tout maman, ma meilleure amie, ma boussole dans la vie ;
merci pour ta gentillesse illimitée, la tendresse de tes paroles et
ton amour inconditionnel. Je suis le fruit de ta grande patience,
tes nombreux sacrifices et ton éducation hors-pair.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon
amour et mon affection. A toi maman, je dédie ce travail, que
sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour. Tes prières
ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.*

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton
dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma
gratitude et mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure
santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau
illuminant mon chemin.... Je t'aime très fort mama*

A mon très cher père Brahim AL QARH

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines et ta persévérance. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrêmes sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel que je te porte. Merci papa pour les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et le confort que tu as mis à ma disposition. Tu m'as toujours démontré combien tu as confiance en moi, tu ne peux imaginer combien je suis fière d'avoir réussi tes espoirs et tes attentes. Tu as toujours su trouver les mots qu'il fallait pour m'orienter, me reconforter et me soutenir. Tu es la source de mes aspirations et l'exemple à suivre pour réussir dans ma vie. Je prie Dieu, le tout puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Que ce travail puisse exprimer mon immense gratitude et mon éternelle reconnaissance. Je t'aime très fort papa !

A ma très chère et adorable sœur Jannate AL QARH

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard ma petite sœur. En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Ameen.

Je t'aime petite sœur !

A mon très cher petit frère Zyad AL QARH

L'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limites. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisse Dieu te garder, éclairer ton chemin et t'aider à réaliser tes vœux les plus chers.

Je t'aime petit frère !

A ma très chère grande mère maternelle

A la plus douce et à la plus tendre des grandes mères, aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement et mon grand amour. Ta présence et tes prières m'ont toujours été d'un soutien remarquable. Je te dédie ce travail en espérant que dieu le tout puissant te procure santé et longévité.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Qui nous ont quittés, paix à leurs âmes, que dieu le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes tantes et leurs époux, à mes oncles et leurs épouses, à mes cousins et cousines

A toute la famille AL QARH et HIREMANI

petits et grands

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde. Ameen

A mes très chers ami(e)s

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs !
Vous êtes pour moi plus que des ami(e)s ! Je ne saurais trouver
une expression témoignant de ma reconnaissance et des
sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous
les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce
travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère
durera toute la vie.*

*A tous mes enseignants de la faculté
de médecine de Marrakech*

*Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais
oublier dans mes remerciements l'ensemble de mes professeurs et
maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de
ce travail.*

A toute ma promotion

*A tous mes amis et collègues de la
Faculté de Médecine de Marrakech
A tous mes professeurs et maîtres
qui m'ont imbibé de leur Savoir*

*A tout le personnel du service de Microbiologie « Hôpital
Militaire Avicenne Marrakech »*

A tout le personnel du CDTMR d'Agadir

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail*

*Et enfin, une pensée spéciale à tous les patients en souffrance,
qui
nous marquent chaque jour par leurs histoires, je leur souhaite à
tous un prompt rétablissement.
Que Dieu vous protège tous.*



REMERCIEMENTS



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR ZOUHAIR Saïd

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET CHÉF
DE SERVICE DE MICROBIOLOGIE - VIROLOGIE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH*

*Je vous remercie vivement pour le privilège et l'honneur que
vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. J'ai
toujours admiré en vous vos grandes compétences, votre
dynamisme et votre modestie qui n'ont cessé de susciter mon
profond respect.*

*Veillez trouver dans ce travail cher maître, l'expression de ma
gratitude, ma reconnaissance et mon grand respect.*

A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

MONSIEUR MILOUDI Mouhcine

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE
MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE DE MARRAKECH*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le
but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par
l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce
travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré
vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment,
cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de
votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et
bienveillance. Je suis très fière d'avoir beaucoup appris auprès
de vous et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de
mon estime et de mon profond respect.*

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE :

MADAME ARSALANE Lamiae

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE
MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE DE MARRAKECH*

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je suis très reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez croire, cher maître, en l'assurance de mon grand respect et ma haute considération.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE :

MONSIEUR EL KAMOUNI Youssef

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE
MICROBIOLOGIE-VIROLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE DE MARRAKECH*

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon noble jury. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles.



LISTE DES FIGURES



Liste des figures

- Figure 1** : Technique de lecture des lames
- Figure 2** : Identification de M.tuberculosis par examen direct après coloration Ziehl–Neelsen
- Figure 3** : Colonies de M.tuberculosis après culture en milieu solide Lownstein–Jensen
- Figure 4** : Aspect microscopique de Mycobacterium Tuberculosis après culture
- Figure 5** : Gène rpoB région déterminant la résistance à la rifampicine
- Figure 6** : Les étapes de réalisation du test GeneXpert
- Figure 7** : Evolution de l'incidence de la tuberculose toute forme entre 2020 et 2021
- Figure 8** : Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire
- Figure 9** : Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2020 et 2021
- Figure 10** : Evolution du nombre des cas de tuberculose extra–pulmonaire
- Figure 11** : Evolution de l'incidence de la tuberculose extra–pulmonaire entre 2020 et 2021
- Figure 12** : Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe
- Figure 13** : Distribution de la TP et TEP selon le sexe
- Figure 14** : Répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge
- Figure 15** : Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique
- Figure 16** : Répartition selon le lieu du diagnostic
- Figure 17** : Répartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie
- Figure 18** : Répartition des cas de tuberculose selon la forme
- Figure 19** : Répartition de la tuberculose extra–pulmonaire selon la localisation
- Figure 20** : Répartition selon les méthodes de diagnostic
- Figure 21** : Répartition des méthodes de diagnostic microbiologiques

- Figure 22** : Répartition selon les résultats de l'examen direct
- Figure 24** : Répartition des résultats de l'examen direct selon le type du prélèvement
- Figure 25** : Répartition selon résultats du test GeneXpert
- Figure 26** : Cas confirmés résistants à la rifampicine
- Figure 27** : Répartition des résultats du test GeneXpert selon le type du prélèvement
- Figure 28** : Résultats de la culture sur milieu de Löwenstein Jensen
- Figure 29** : Répartition selon l'évolution sous traitement
- Figure 30** : Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde en 2021
- Figure 31** : Distribution des cas de la proportion de la tuberculose par région, Maroc 2021
- Figure 32** : image de Mycobacterium tuberculosis par microscope électronique
- Figure 33** : Structure de la paroi des mycobactéries
- Figure 34** : Carte génétique du chromosome de M. tuberculosis H37Rv
- Figure 35** : Transmission par voie aérienne des bacilles tuberculeux
- Figure 36** : Cycle de vie du M.tuberculosis
- Figure 37** : Histoire naturelle de la tuberculose
- Figure 38** : Radiographie du thorax de face : opacité alvéolaire systématisée du lobe moyen
- Figure 39** : Radiographie du thorax de face : Adénopathies hilaires droites : tuberculose ganglionnaire
- Figure 40** : Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires
- Figure 41** : Radiographie de thorax face : image cavitaire apicale gauche
- Figure 42** : Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage
- Figure 43** : Epanchement pleurales sans lésion parenchymateuse (a) et infiltration pulmonaire du lobe supérieur (b)

- Figure 44** : IRM montrant un tuberculome (grande flèche blanche), rehaussement méningée basale (petites flèches rouges) et hydrocéphalie (flèche bleue) chez un enfant de 2 ans atteint de méningite tuberculeuse
- Figure 45** : Image par résonance magnétique (IRM) d'un patient atteint de tuberculose spinale, montrant la destruction des corps vertébraux à T10–T12 et la compression de la moelle épinière
- Figure 46** : test tuberculinique
- Figure 47** : Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine
- Figure 48** : Aspect microscopique de Mycobacterium Tuberculosis après coloration de Ziehl Neelsen
- Figure 49** : Méthode de coloration à chaud de Ziehl–Neelsen
- Figure 50** : Automate Bactec MGIT 960 et tube de culture en milieu liquide
- Figure 51** : Le tube MGIT 960 à droite contient des mycobactéries en croissance et est fluorescent lorsqu'il est exposé à la lumière UV. En revanche, le tube de gauche ne contient pas de mycobactéries
- Figure 52** : Colonies de M.tuberculosis après culture sur milieu de Lownstein–Jensen
- Figure 53** : Présentation de la plateforme du système GeneXpert MTB/RIF
- Figure 54** : Les différentes étapes du test GeneXpert
- Figure 55** : Microplaque Sensititre™ MYCOTB AST et technique d'utilisation
- Figure 56** : Microscopie : Granulome épithéloïde et giganto–cellulaire. Cellules épithéloïdes (E) et cellule géante (G)



LISTE DES TABLEAUX



Liste des tableaux

Tableau I	:	Quantification des résultats de l'examen direct
Tableau II	:	Incidence de la tuberculose toute forme
Tableau III	:	Incidence de la tuberculose pulmonaire
Tableau IV	:	Incidence de la tuberculose extra-pulmonaire
Tableau V	:	Répartition des cas de tuberculose selon le sexe
Tableau VI	:	Distribution de la TP et TEP selon le sexe
Tableau VII	:	Répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge
Tableau VII	:	Distribution des cas de tuberculose selon l'origine démographique
Tableau IX	:	Répartition des cas de la TB pulmonaire selon le statut de la maladie
Tableau X	:	Répartition selon les comorbidités enregistrées dans notre étude
Tableau XI	:	Répartition selon la présence ou non d'une symptomatologie clinique
Tableau XII	:	Répartition des cas de tuberculose selon la forme
Tableau XIII	:	Répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon la localisation
Tableau XVI	:	Nature des prélèvements étudiés
Tableau XV	:	Répartition selon schéma thérapeutique utilisé
Tableau XVI	:	La tuberculose en quelques dates
Tableau XVII	:	Facteurs de risque pour la tuberculose maladie
Tableau XVIII	:	Présentation et posologie des principaux antibacillaires
Tableau XIX	:	Les différentes combinaisons des antibacillaires
Tableau XX	:	Schéma thérapeutique préconisé pour le traitement de la tuberculose au Maroc

Tableau XXI	:	Incidence de la tuberculose dans certains pays en 2021
Tableau XXII	:	Comparaison des tranches d'âge atteinte par la tuberculose selon la littérature
Tableau XXIII	:	Comparaison du sex-ratio selon la littérature
Tableau XXIV	:	Comparaison de l'origine démographique des patients tuberculeux selon la littérature
Tableau XXV	:	Comparaison de la co-infection tuberculose-VIH selon la littérature
Tableau XXVI	:	Comparaison de la localisation de la tuberculose selon la littérature
Tableau XXVII	:	Comparaison de la localisation de la TEP selon la littérature
Tableau XXVIII	:	Comparaison de la positivité de la recherche de BK par l'examen direct selon la littérature
Tableau XXIX	:	Comparaison de la positivité de la recherche de BK par technique de biologie moléculaire (GeneXpert) selon la littérature
Tableau XXX	:	Comparaison des taux de résistance à la Rifampicine par GeneXpert selon la littérature
Tableau XXXI	:	L'évolution sous traitement selon la littérature



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état général
AMI	:	Amikacine
ARN	:	Acide ribonucléique
BAAR	:	Bacille-acido-alcolo-resistant
BCG	:	Bacille de Calmette et Guérin
BK	:	Bacille de Koch
CDTMR	:	Centre de tuberculose et des maladies respiratoires
CEMOVIS	:	Cryo-Electron Microscopy of Vitreous Sections
CS	:	Centre de Santé
CYC	:	Cycloserine
ETB (E)	:	Ethambutol
ETH	:	Ethionamide
FQ	:	Fluoroquinolones
IDR	:	Intradermo-réaction
INFγ	:	Interferon Gamma
INH	:	Isoniazide
ITL	:	Infection tuberculeuse Latente
KAN	:	Kanamycine
LJ	:	Lowenstein-Jensen
MGIT	:	Mycobacterial Growth Indicator Tube
MODS	:	Microscopic observation drug susceptibility
MTB	:	Mycobacterium Tuberculosis
MTC	:	Mycobacterium Tuberculosis Complex
MXF	:	Moxifloxacin
NGS	:	New Genome Sequencing

OFL	:	Ofloxacin
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PAS	:	Acide para-amino salicylique
PCR	:	Polymérase Chain Réaction
PIT	:	Primo-infection tuberculeuse
PNLAT	:	Programme National de la Lutte antituberculeuse
PZA	:	Pyrazinamide
RFB	:	Rifabutine
RH	:	Rifampicine-Isoniazide
RHZ	:	Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide
RHZE	:	Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide-Ethambutol
RI	:	Rifampicine
STR	:	Streptomycine
TEP	:	Tuberculose extra-pulmonaire
TM	:	Tuberculose maladie
TMR	:	Tests moléculaires rapides
TP	:	Tuberculose pulmonaire
TTF	:	Tuberculose toutes formes
UICTMR	:	Unité internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
VIH	:	Virus d'immunodéficience humaine
WGS	:	Whole Genome Sequencing



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	04
I. MATERIELS D'ETUDE	05
1. Type et période de l'étude	05
2. Critère d'inclusion	05
3. Critères d'exclusion	06
4. Cadre et lieu de l'étude	06
II. METHODOLOGIE D'ETUDE	06
1. Recueil des données	06
2. Diagnostic direct	06
3. Diagnostic indirect	18
4. Analyse statistique des données	14
5. Considérations éthiques	14
RESULTATS	15
I. Données épidémiologiques	16
1. Évolution du recrutement des cas par année	16
1.1. Incidence de la tuberculose toute forme	16
1.2. Incidence de la tuberculose pulmonaire	17
1.3. Incidence de la tuberculose extra-pulmonaire	18
2. Population affectée par la tuberculose	20
2.1 Répartition des cas de tuberculose selon le sexe	20
2.2 Répartition des cas de tuberculose selon de l'âge	21
2.3 Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique	22
2.4 Répartition des cas de tuberculose selon le lieu du diagnostic	28
II. Données cliniques	24
1. Répartition de la tuberculose selon le statut de la maladie	24
2. Antécédents	24
3. Histoire de la maladie	26
4. Répartition de la tuberculose selon la forme	27
5. Répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon la localisation	28
III. Données paracliniques	29

1. Méthodes de diagnostic	29
2. Nature des prélèvements	30
3. Données biologiques	31
4. Données microbiologiques	31
4.1. Examen direct après coloration au Ziehl–Neelson	32
4.2. Test Xpert MTB RIF	33
4.3. Culture sur milieu de Löwenstein Jensen	35
5. Autres	36
5.1. Biopsie	36
5.2. Imagerie	36
IV. Moyens thérapeutiques	37
V. Evolution sous traitement	37
DISCUSSION	39
I. Rappels théoriques	40
1. Histoire de la tuberculose	40
2. Epidémiologie	42
3. Agent pathogène	46
4. Physiopathologie	56
5. Démarche diagnostique	61
6. Résistance aux anti–bacillaires	91
7. Traitement	94
8. Prévention	98
II. Discussion des résultats	100
1. Données épidémiologiques	100
1.1 Incidence	100
1.2 Age	101
1.3 Sexe	102
1.4 Origine démographique	103
2. Données cliniques	104
2.1 Antécédents	104
2.2 Formes cliniques de la tuberculose	106
3. Données microbiologiques	107
3.1 Examen microscopique direct	107
3.2 Test Xpert MTB/RIF (GeneXpert)	108

4. Evolution sous traitement	110
5. Limites de l'étude	111
RECOMMANDATIONS	112
CONCLUSION	114
RESUME	116
ANNEXES	123
BIBLIOGRAPHIE	127



INTRODUCTION



La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse causée par une mycobactérie du complexe tuberculosis principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch du nom du professeur Robert Koch qui l'a isolé au 19^e siècle plus précisément en 1882. Cette maladie, connue depuis l'antiquité comme étant une pathologie associée à une importante morbidité et mortalité, constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. La tuberculose est présente dans tous les pays et touche toutes les tranches d'âge. Cependant, c'est une maladie que l'on peut prévenir et guérir.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la tuberculose est la 13^e cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse, derrière la COVID-19 et devant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1).

A l'échelle mondiale, 9,9 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2020, ce qui équivaut 127 cas pour 100 000 habitants. Cela concerne 5,5 millions d'hommes, 3,3 millions de femmes et 1,1 million d'enfants. Tandis que 1,5 millions de personnes sont mortes durant cette année. La répartition des cas de tuberculose varie d'une région à l'autre. La Région ayant enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas était celle de l'Asie du Sud-Est (43% de tous les nouveaux cas), suivie de la Région africaine (25%) et la Région du Pacifique occidentale (18%) (1).

La pandémie du COVID-19 a annulé des années de progrès obtenus dans la prestation des services essentiels pour mettre fin à la tuberculose et dans la réduction de la charge de tuberculose-maladie. La plupart des cibles internationales fixées pour mettre fin à la tuberculose sont loin d'être atteintes, même si certains pays et certaines régions peuvent témoigner de réussites à cet égard (1).

Au Maroc, malgré les progrès réalisés en matière de lutte contre la tuberculose, cette dernière demeure un problème majeur de santé publique. En 2021 le nombre de cas enregistrés était de 29 327 cas toutes formes confondues, correspondant à une incidence notifiée de 80 / 100.000 habitants, plus de 3700 décès, correspondant à une mortalité spécifique de plus de 10/100.000 et 295 cas de TB pharmaco-résistante. Bien que l'incidence estimée par l'OMS entre

1990 et 2021 ait connu une baisse de 33%, le Maroc est confronté au défi d'accélération de la baisse de l'incidence de la tuberculose. Ceci s'explique par les déterminants de la maladie liés essentiellement aux conditions socio-économiques(2)(3).

On distingue la tuberculose pulmonaire et la tuberculose extra-pulmonaire. Le poumon est le siège prédominant de la maladie. Ainsi, la tuberculose pulmonaire est la seule forme contagieuse. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, bien que les images radiologiques soient évocatrices. Le prélèvement bactériologique est une étape clé du diagnostic de la tuberculose.

Les méthodes de diagnostic bactériologique standard sont l'examen direct après coloration au Ziehl Neelson et culture sur milieu de Löwenstein Jensen. Des tests utilisant les techniques de biologie moléculaire telle que le test Xpert MTB/RIF a révolutionné la prise en charge de la tuberculose en permettant un diagnostic plus rapide et plus précis.

Le traitement antituberculeux est bien codifié. Cependant, les souches résistantes constituent un défi majeur pour la prise en charge de cette maladie.

L'objectif de notre travail est de dresser un profil épidémiologique de la tuberculose dans la région d'Agadir ainsi que de décrire les méthodes de diagnostic microbiologique, et de comparer les résultats retrouvés avec les données nationales et celles de la littérature, durant une période de 2 ans (2020 et 2021).



MATERIELS ET METHODES



I. Matériels d'étude :

1. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 1146 cas de tuberculose toutes formes confondues suivis au niveau du centre de diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR) d'Agadir. C'est une étude réalisée sur une période de 2 ans allant du janvier 2020 au décembre 2021.

2. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude sont :

- Les nouveaux cas ou précédemment traités atteints de tuberculose toutes formes confondues diagnostiqués au niveau du CDTMR d'Agadir, et dont le diagnostic a été posé devant :
 - Des examens bactériologiques positifs.
 - Des examens anatomo-pathologiques positifs.
 - Des arguments de présomption épidémiologiques, cliniques et paracliniques
- Les patients pris en charge au niveau du CDTMR mais perdu de vue.
- Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un éventuel suivi et évaluation sous traitement.

3. Critères d'exclusion :

Les patients exclus dans notre étude sont :

- Les patients non pris en charge au niveau du CDTMR d'Agadir.
- Les patients suspectés d'être atteints de la tuberculose en dehors de la période de notre étude.

4. Cadre et lieu de l'étude :

La préfecture d'Agadir Ida-Outanane est située au nord-ouest de la région de Souss-Massa, elle couvre une superficie de 2 297 km². Elle est composée de 13 communes, dont une commune urbaine (ou municipalité) : Agadir, son chef-lieu. Sa population est estimée à 941 839 habitants (5).

II. Méthodologie d'étude :

1. Recueil des données :

Les différentes données ont été recueillies à partir d'une exploration minutieuse des dossiers des patients atteints de la tuberculose au niveau du CDTMR d'Agadir.

Les différentes variables collectées ont été notées sur une fiche d'exploitation (voir annexe) en analysant les données épidémiologiques (âge, sexe, lieu de résidence, contexte tuberculeux), microbiologiques, et évolutives de la tuberculose toute forme confondue.

2. Diagnostic direct :

2.1 Phase préanalytique:

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, chez chaque patient 3 échantillons d'expectoration (1 par jour, 3 jours successifs) ont été recueillis au sein du CDTMR dans un récipient stérile, le matin à jeun, lors d'un effort de toux précédée d'une inspiration profonde. En cas de suspicion de tuberculose extrapulmonaire par le médecin traitant, un prélèvement de pus, de LCR, de ponction ganglionnaire, de liquide péritonéal et pleural ou d'un fragment de biopsie a été recueilli et acheminé rapidement au laboratoire de référence.

2.2 Examens microbiologiques :

a. Examen direct :

À l'aide d'une pointe de diamant, et sur l'extrémité de la lame on marque le numéro du prélèvement. Un frottis ni trop fin ni trop épais est réalisé à partir du prélèvement, et étalé sur la zone centrale de la lame grâce à un mouvement continu de rotation. Le frottis est ensuite laissé sécher à l'air pendant environ 30 minutes ou sur une plaque chauffante à température moyenne pendant environ 10 minutes.

➤ **Coloration Ziehl-Neelsen :**

La lame fixée est placée sur le support de coloration, puis on recouvre cette dernière avec la fuchsine phéniquée pendant 5 min, on rince la lame délicatement à l'eau courante pour écarter l'excès de fuchsine phéniquée. Cette étape est donc suivie d'une décoloration en recouvrant la lame d'acide sulfurique dilué à 25% ensuite les laissé agir pendant trois minutes. Après le lavage à l'eau, la lame est recouverte d'alcool à 90° pendant cinq minutes. Une fois rincée, le frottis est recoloré par une solution de bleu de méthylène pendant environ 30 secondes à une minute, ensuite la lame est rincée à l'eau du robinet et laissée sécher.

➤ **Lecture et résultat des frottis :**

La lecture des lames colorées se fait par le microscope optique à l'immersion objectif 100 x et avec des oculaires de 10. C'est-à-dire grossissement final de 1000. Il faut examiner au moins 100 champs, ce qui requiert environ 15 minutes avant de déclarer une lame négative. Trois balayages du frottis doivent être réalisés (figure 1).

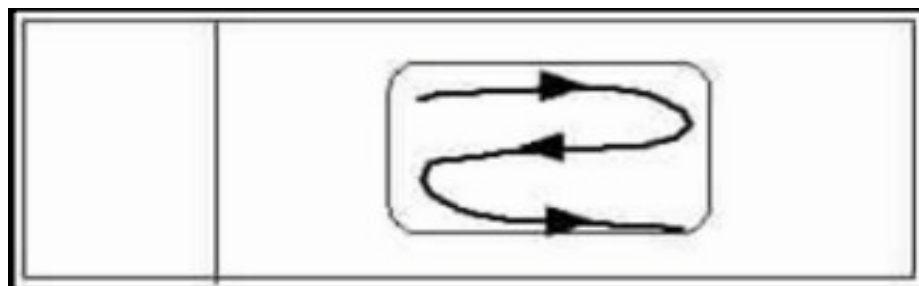


Figure 1: Technique de lecture des lames

Les Bacilles acido-alcoolo-résistants (B.A.A.R.) sont colorés en rouge-violet sur un fond bleu (figure 2).

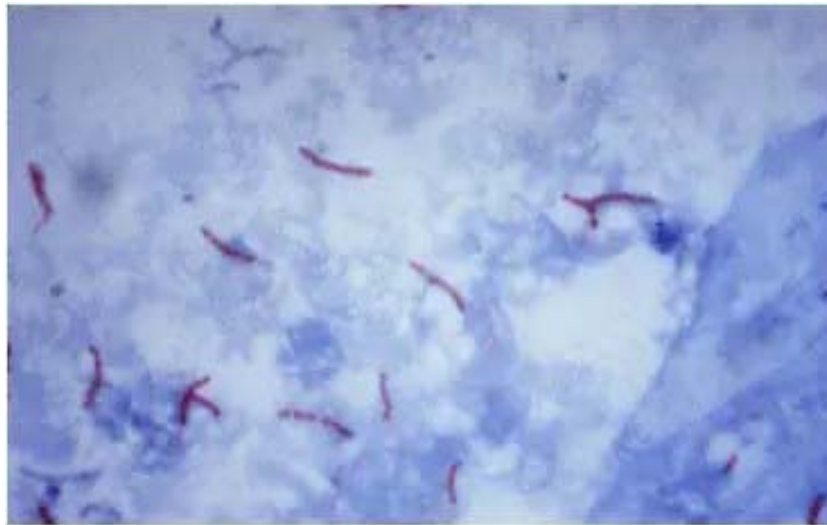


Figure 2 : Identification de M.tuberculosis par examen direct après coloration Ziehl-Neelsen

Les résultats de l'examen direct ont été quantifiés avec la Codification OMS/UICTMR* (UICTMR : union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires) (Tableau I).

Tableau I : Quantification des résultats de l'examen direct

Interprétation	Nombre de BAAR
Examen négatif	< 1 Bacille/ 100 champs
Examen suspect à confirmer	1-9 Bacilles/ 100 champs
Examen positif (+)	10- 99 Bacilles / 100 champs
Examen positif (++)	1- 10 Bacilles / 1 champ
Examen fortement positif (+++)	>10 Bacilles / 1 champ

b. Traitement et mise en culture sur milieude Löwenstein Jensen :

Pour tous les échantillons respiratoires (Expectorations), avant d'être cultivés, une étape de décontamination et d'homogénéisation est indispensable, afin d'éliminer toute flore commensale, en libérant les bactéries emprisonnées dans les mailles du mucus, préalablement à l'ensemencement des prélèvements.

En revanche, les prélèvements provenant de sites fermés (LCR, liquides de séreuses, biopsie ganglionnaire, moelle osseuse, pus de collection fermée...) ne nécessitent pas une étape de décontamination.

Le traitement pré-analytique des échantillons comprend une étape de décontamination-fluidification, pour éviter le surcroît de l'organisme commensal qui peut être présent dans l'échantillon. Cette étape est donc suivie d'une neutralisation puis les prélèvements sont concentrés par centrifugation à 3000 tours/min pendant 20 minutes, afin d'augmenter la sensibilité de la détection du fait que la quantité de germes dans le prélèvement pouvant être faible.

➤ **Ensemencement :**

A raison de 0,2 ml du culot de centrifugation homogénéisé et riche en bacilles a été ensemencé dans chaque tube de Löwenstein Jensen LJ.

➤ **Incubation :**

Les tubes LJ sont incubés pendant 28 jours à 37°C en position horizontale. Les bouchons des tubes sont dans un premier temps dévissés pour permettre l'évaporation de l'inoculum (3 à 4 jours) et vissés ensuite, car les colonies de bacilles tuberculeux ne prennent un aspect typique que si la partie liquide de l'inoculum est bien évaporée. Les tubes ne seront fermés qu'après évaporation complète.

Mycobacterium tuberculosis donne des colonies caractéristiques sur milieu Loewenstein-Jensen (figure 3).



Figure 3 : Colonies de M.tuberculosis après culture en milieu solide Löwenstein-Jensen

c. **Examen direct sur culture :**

Les cultures positives sont confirmées par un examen direct après coloration de ZA (figure 4).

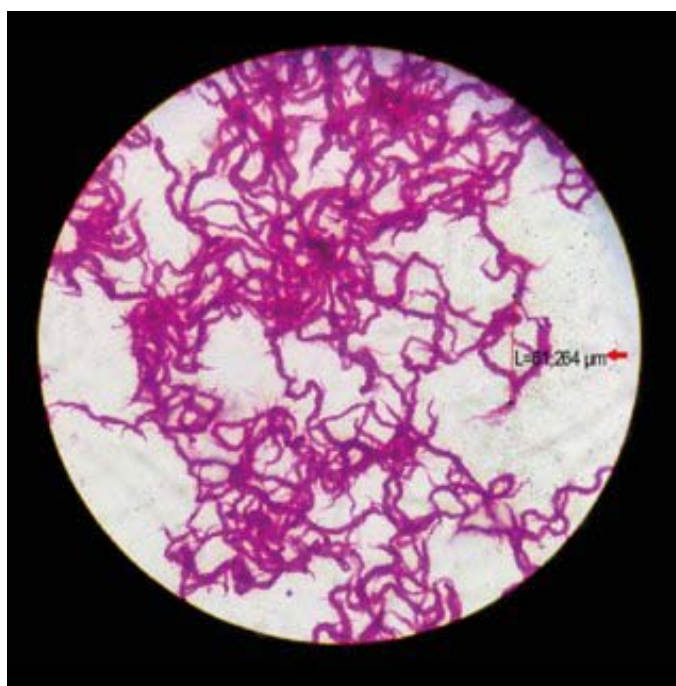


Figure 4: Aspect microscopique de Mycobacterium Tuberculosis après culture

d. Test Xpert MTB/RIF :

L'identification du *Mycobacterium tuberculosis* et la détection de la résistance à la rifampicine (la mutation dans le gène *rpoB*) a été réalisée par GeneXpert Modèle GX-IV (4 modules). Ce système intègre et automatise le traitement des échantillons, l'amplification des acides nucléiques et la détection des séquences cibles dans des échantillons simples ou complexes par PCR en temps réel et par PCR après transcription inverse. Les amorces du test Xpert MTB/RIF **amplifient une partie du gène *rpoB*** contenant la région «noyau» de 81 paires de bases. Les sondes sont capables de différencier la séquence de type sauvage conservée et les mutations dans la région centrale qui sont associées à la résistance à la rifampicine (figure 5) (4).

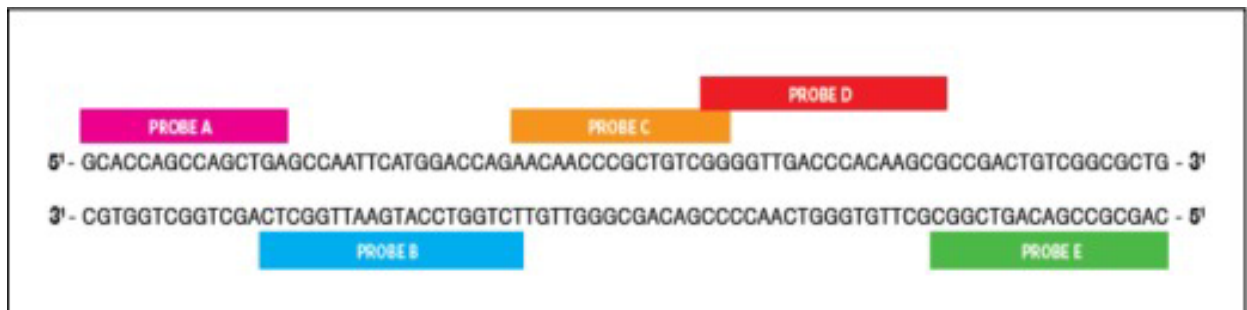


Figure 5: Gène *rpoB* région déterminant la résistance à la rifampicine

➤ **Procédure de test Xpert MTB/RIF (Figure 6):**

• **Préparation des échantillons:**

- Prendre le réactif fourni avec le test.
- Ajouter le réactif à l'échantillon.
- Agiter le mélange puis laisser agir 10 minutes à température ambiante.
- Agiter le mélange à nouveau puis laisser agir pendant 5 minutes supplémentaires.
- Sortir la cartouche de son emballage puis utiliser la pipette pour aspirer l'échantillon liquéfié.
- Ouvrir le capot de la cartouche et transférer 2 ml de l'échantillon dans la chambre de la cartouche.

- La cartouche est chargée dans un module disponible du dispositif GeneXpert MTB/RIF, puis le test est lancé.
- **Protocole automatisé Xpert MTB/RIF :**
 - L'échantillon se combine avec le contrôle du traitement de l'échantillon.
 - Le filtre capture l'échantillon.
 - Les cellules lysés par ultrasons libèrent l'ADN.
 - L'ADN élué se mélange avec les billes des réactifs déshydratés.
 - L'amplification simultanée et la détection de la fluorescence.
 - Les résultats sont prêts en moins de 2 heures.

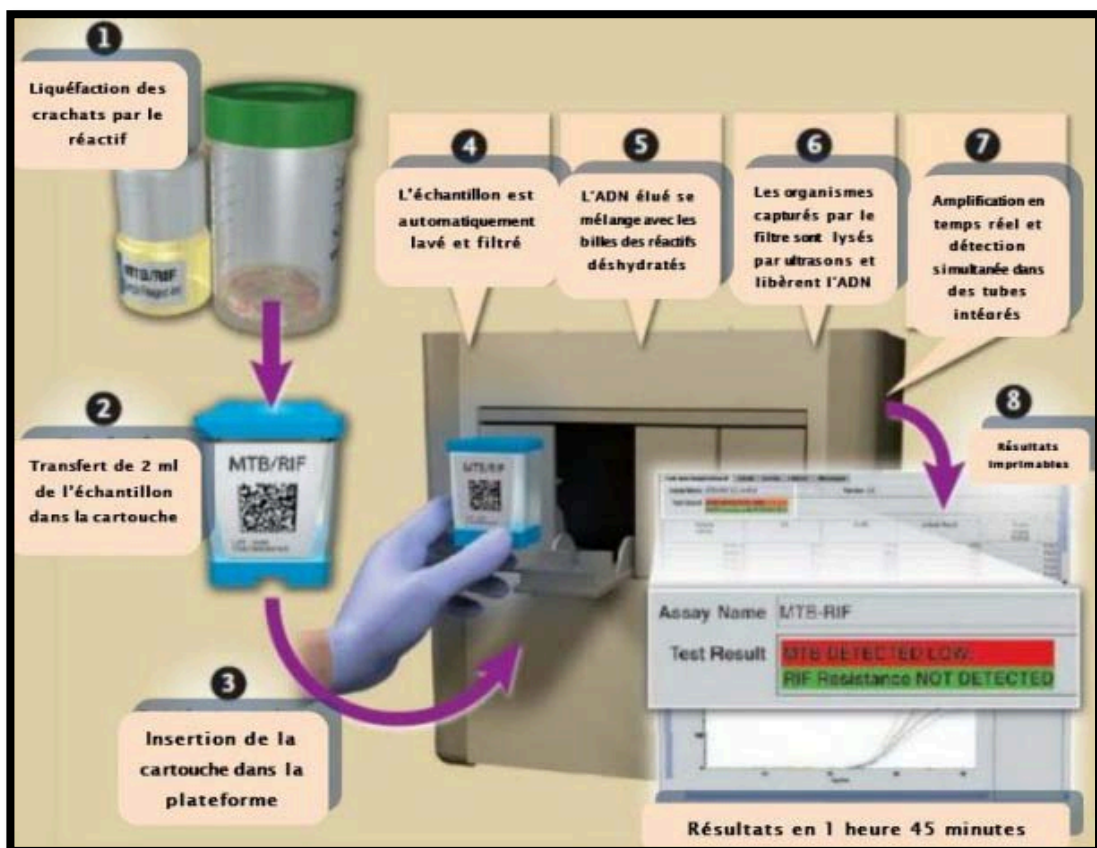


Figure 6 : Les étapes de réalisation du test GeneXpert

➤ **Interprétation des résultats du test GeneXpert MTB/RIF :**

Les résultats du test Xpert MTB/RIF indiquent si le *Mycobacterium tuberculosis* a été détecté ou non dans l'échantillon. Dans certains cas, le résultat est « invalide », ce qui signifie que le test doit être répété.

Si le *Mycobacterium tuberculosis* a été détecté, les résultats indiqueront également si la résistance à la RIF était :

- **Détectée** : Les mycobactéries ont une forte probabilité de résistance à la RIF; devrait être confirmée par des tests supplémentaires. Si la résistance à la RIF est confirmée, des tests moléculaires rapides de résistance aux médicaments de première et de deuxième intention doivent être effectués afin qu'un schéma thérapeutique efficace puisse être sélectionné.
- **Non détectée** : Les mycobactéries sont probablement sensibles à la RIF.
- **Indéterminée** : le test n'a pas permis de déterminer avec précision si les mycobactéries sont résistantes à la RIF. Des tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux de première intention doivent être effectués.

3. Diagnostic indirect :

3.1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) :

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) nécessite une technique parfaite pour être valide:

- injection strictement intradermique et exsangue à la face antérieure de l'avant-bras
- de 0,1 ml de la solution tuberculinique
- lecture à la 72ème heure par la mesure du diamètre de l'induration.

La réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est inférieur à 5 mm après injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine au niveau de la face antérieure de l'avant-bras.

3.2. Test Quantiferon :

La technique consiste à réaliser un simple prélèvement sanguin veineux et à le placer dans un tube hépariné qui comporte sur ses parois un équivalent de la tuberculine: un antigène est ainsi mis en contact avec le sang du patient, à 37° pendant 24H, par le laboratoire. Il se produit alors une libération de cytokines dont l'IFN γ qui peut être dosé.

Les résultats du test Quantiferon sont exprimés en unités par millilitre de sang (UI/mL) et une valeur supérieure à 0,35 UI/mL est compatible avec une infection par le Mycobacterium tuberculosis.

4. Analyse statistique des données :

Les données recueillies ont été saisies et analysées par le logiciel Excel version 2013.

Les paramètres ont été exprimés en utilisant des variables simples telles que les pourcentages, les fréquences et les moyennes.

5. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec l'autorisation de la délégation régionale et du médecin chef du CDTMR ainsi qu'avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS



I. Données épidémiologiques:

1. Évolution du recrutement des cas par année :

1.1. Incidence de la tuberculose toute forme :

Durant la période s'étendant entre Janvier 2020 et Décembre 2021, 1146 cas de tuberculose toutes formes (TTF) ont été enregistrés dans la région d'Agadir, avec une incidence moyenne de 61 cas pour 100 000 habitants/an. (Tableau II) (Figure 7)

Tableau II : Incidence de la tuberculose toute forme

Année	Cas de Tuberculose toutes formes	Population soumise au risque(5)	Incidence pour 100 000 Hab.
2020	605	923 552	65
2021	541	941 839	57

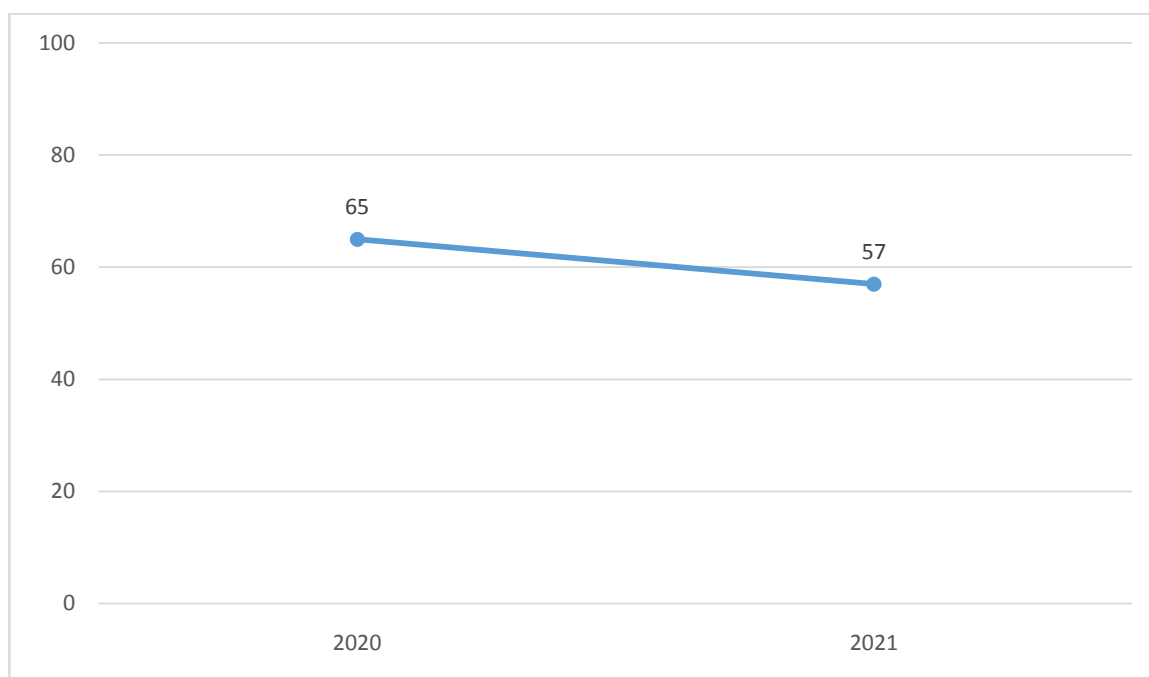


Figure 7: Evolution de l'incidence de la tuberculose toute forme entre 2020 et 2021

1.2. Incidence de la tuberculose pulmonaire :

Dans notre étude, 606 cas de tuberculose pulmonaire (TP) ont été déclarés au CDTMR d'Agadir. (Tableau III)

L'étude de l'évolution des cas de tuberculose pulmonaire montre une baisse des cas entre 2020 et 2021. (Figure 8)

Tableau III : Incidence de la tuberculose pulmonaire

Année	Cas de Tuberculose pulmonaire	Population soumise au risque(5)	Incidence par 100 000 Hab.
2020	321	923 552	35
2021	285	941 839	30

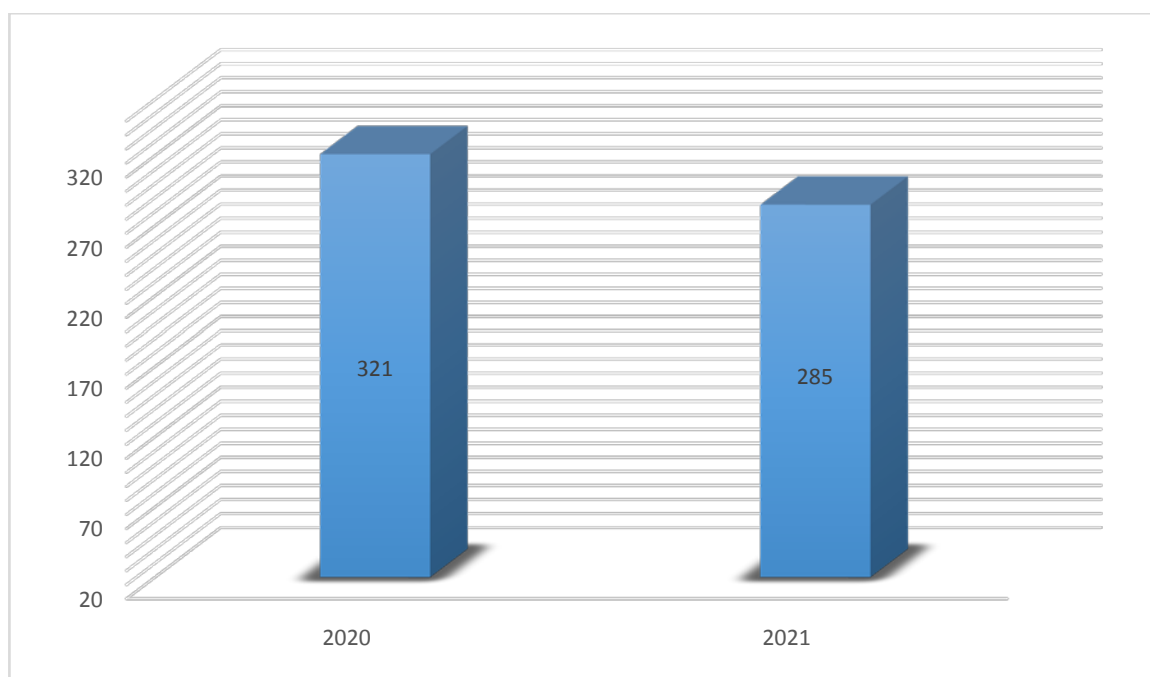


Figure 8: Evolution du nombre des cas de tuberculose pulmonaire

L'incidence de la tuberculose pulmonaire au sein de la région d'Agadir entre 2020 et 2021 a connu une légère baisse avec 35 cas pour 100 000 habitants comme plus haute incidence pour l'année 2020 et 30 comme plus basse incidence pour l'année 2021. (Tableau III) (Figure 9).

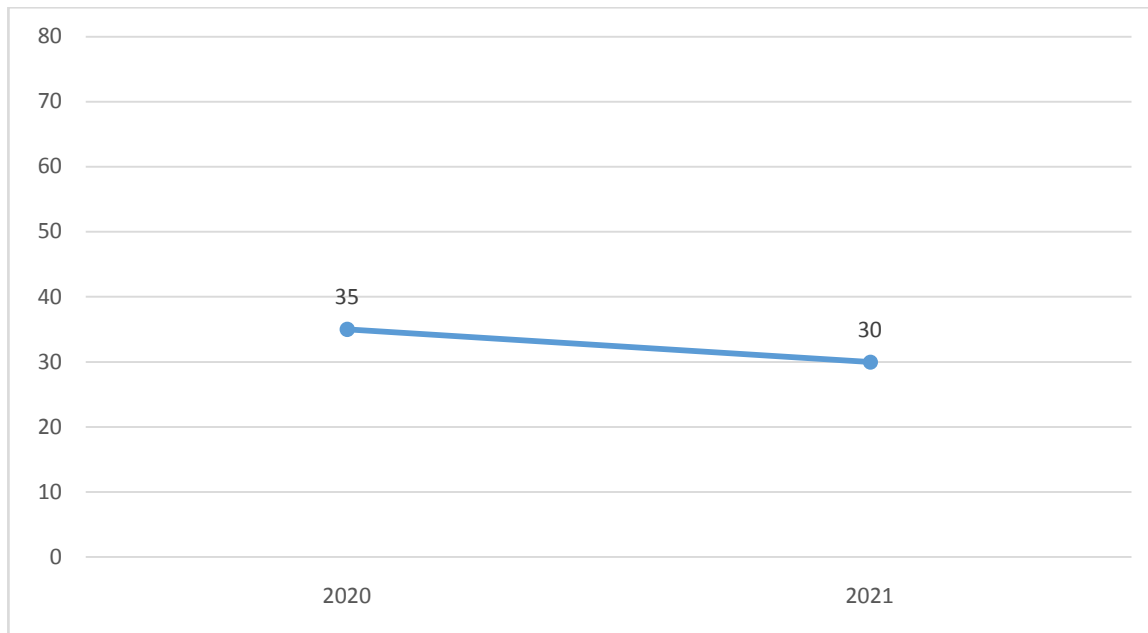


Figure 9: Evolution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire entre 2020 et 2021

1.3. Incidence de la tuberculose extra-pulmonaire :

Dans notre étude, 540 cas de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) ont été déclarés au CDTMR d'Agadir. (Tableau IV)

L'étude de l'évolution des cas de tuberculose extra-pulmonaire montre une baisse des cas entre 2020 et 2021. (Figure 10)

Tableau IV : Incidence de la tuberculose extra-pulmonaire

Année	Cas de Tuberculose extrapulmonaire	Population soumise au risque(5)	Incidence par 100 000 Hab.
2020	284	923 552	30
2021	256	941 839	27

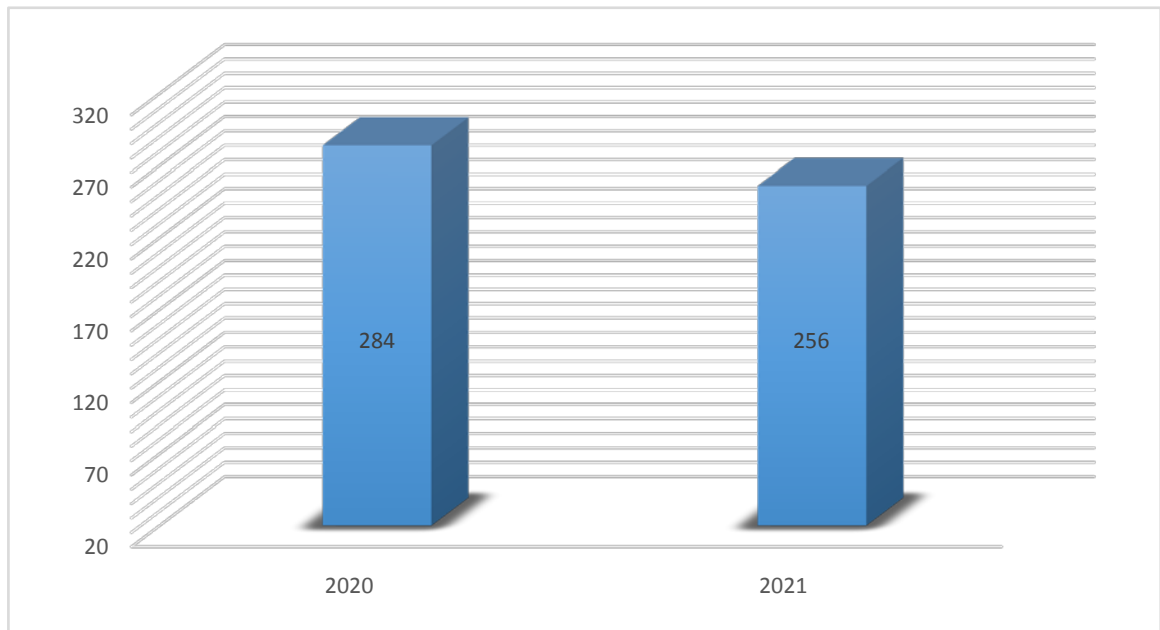


Figure 10 : Evolution du nombre des cas de tuberculose extra-pulmonaire

Concernant l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire au sein de la région d'Agadir entre 2020 et 2021 a connu une légère baisse avec 30 cas pour 100 000 habitants comme plus haute incidence pour l'année 2020 et 27 comme plus basse incidence pour l'année 2021. (Tableau IV) (Figure 11).

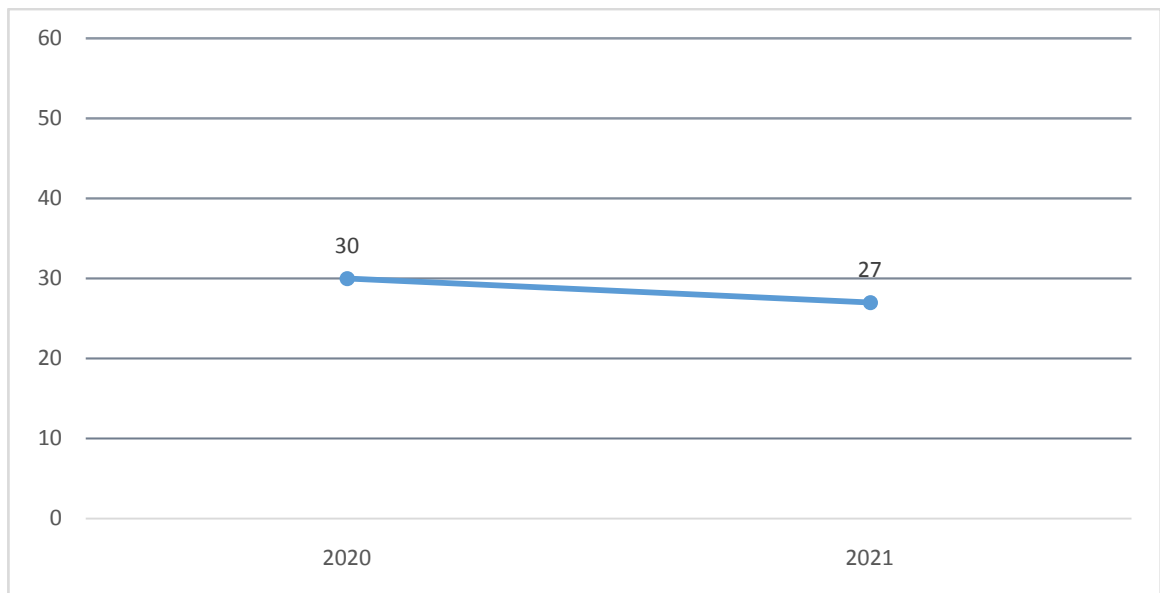


Figure 11 : Evolution de l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire entre 2020 et 2021

2. Population affectée par la tuberculose :

2.1. Répartition des cas de tuberculose selon le sexe :

Dans notre étude, on note une prédominance du sexe masculin dont 678 hommes soit 59% des cas et 468 femmes soit 41% des cas.

Le sexe ratio homme/femme étant de 1,4. (Tableau V) (Figure 12)

Tableau V: Répartition des cas de tuberculose selon le sexe

Année	Féminin	Masculin	Sex-ratio (H/F)
2020	249	356	1,4
2021	219	322	1,4
Total	468	678	1,4
Fréquence	41%	59%	

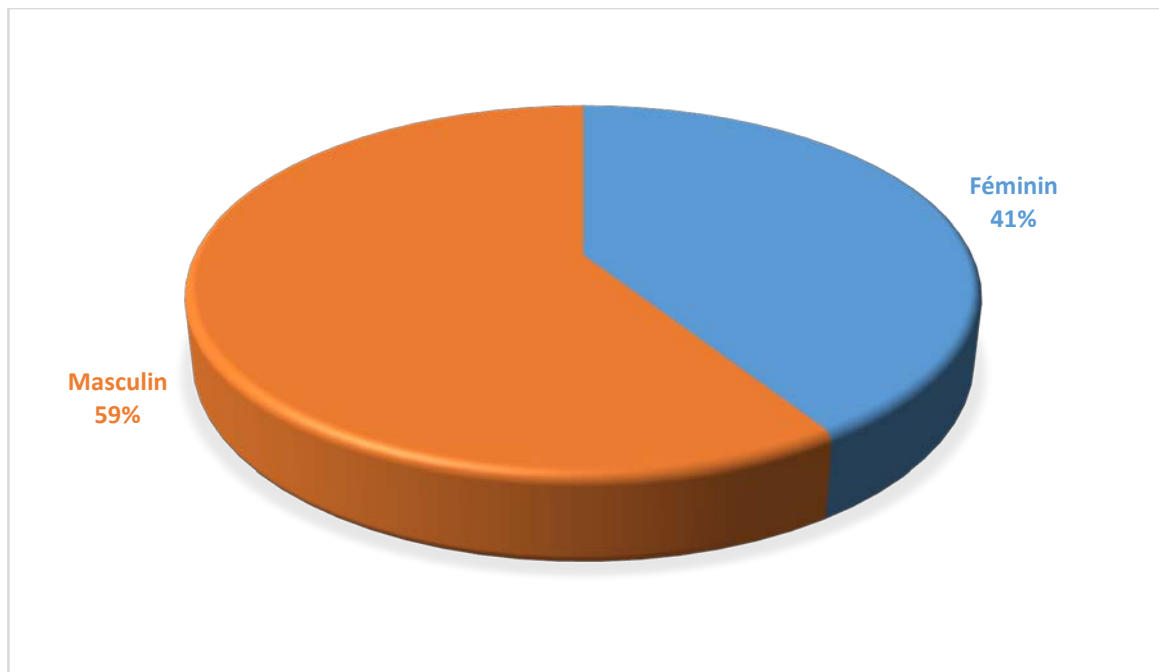


Figure 12 : Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe

- **Répartition de la TP et TEP selon le sexe :**

Dans notre étude, on note une nette prédominance masculine dans les cas atteints de la TP avec 72% d'hommes et 28% de femmes. Alors que dans les cas de TEP, on remarque que la prédominance était féminine, 55% des cas étaient des femmes et 45% des hommes (Tableau VI) (Figure 13).

Tableau VI : Distribution de la TP et TEP selon le sexe

Forme	Féminin(%)	Masculin(%)	Total(%)
TP	172(28%)	434(72%)	606(100%)
TEP	296(55%)	244(45%)	540(100%)

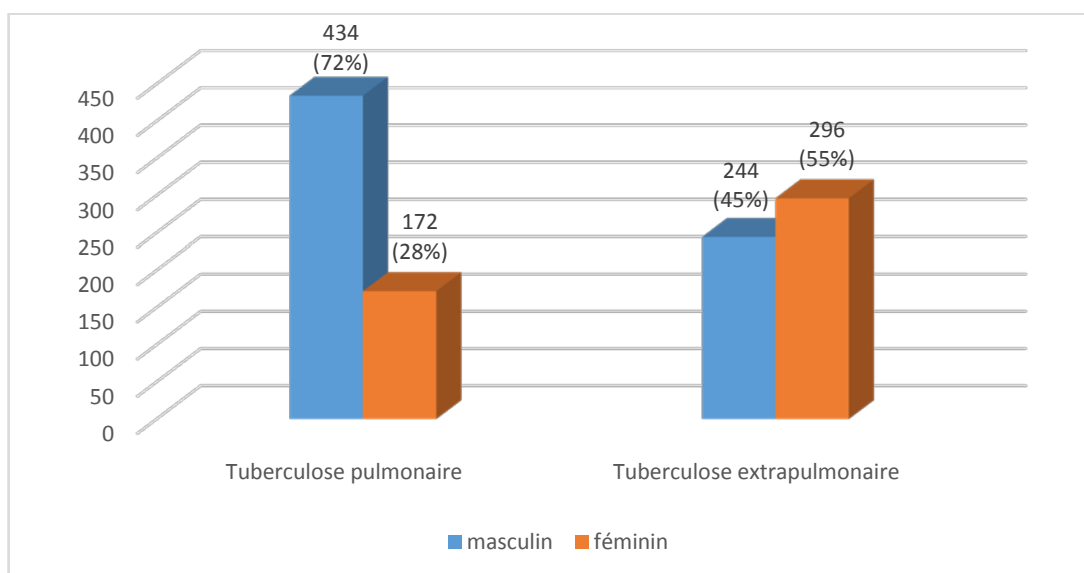


Figure 13: Distribution de la TP et TEP selon le sexe

2.2. Répartition des cas de tuberculose selon de l'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 36,4 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 94 ans. Les sujets jeunes étaient les plus touchés par la tuberculose, 63% des cas correspondaient à la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans alors que la tranche d'âge la moins touchée était celle des enfants de moins de 14 ans soit 7% des cas.

Concernant les sujets plus de 45 ans la fréquence était de 30% (Tableau VII) (Figure 14).

Tableau VII: Répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	> 65
Nombre de cas (2020)	19	33	152	141	97	57	56	46
Nombre de cas (2021)	4	26	105	138	88	68	55	61
Total	23	59	257	279	185	125	111	107
Fréquence	2%	5%	22,5%	24,5%	16%	11%	10%	9%

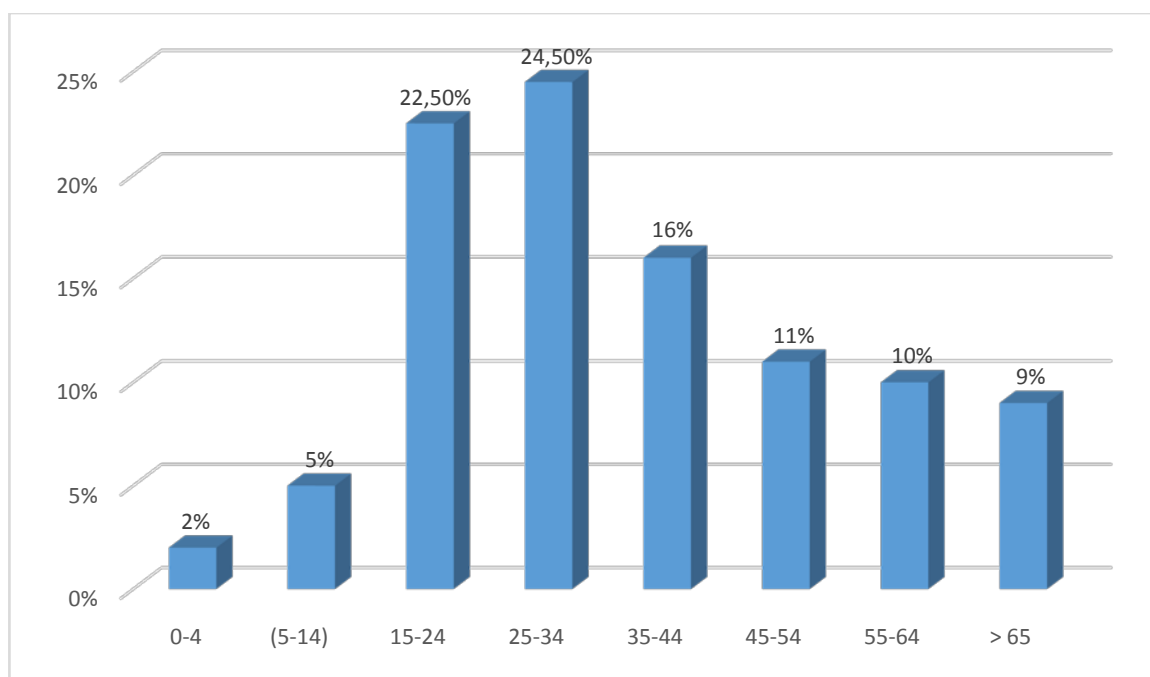


Figure 14 : Répartition des cas de tuberculose selon les tranches d'âge

2.3. Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique :

Dans notre étude, nous avons observé que la majorité des cas (soit 70,3% des cas) étaient d'origine urbaine, alors que 29,7% des cas étaient d'origine rurale. (Tableau VIII) (Figure 15)

Tableau VIII: Distribution des cas de tuberculose selon l'origine démographique

	Urbain	Rural
Nombre (2020)	441	161
Nombre (2021)	365	179
Total	806	340
Fréquence	70,3%	29,7%

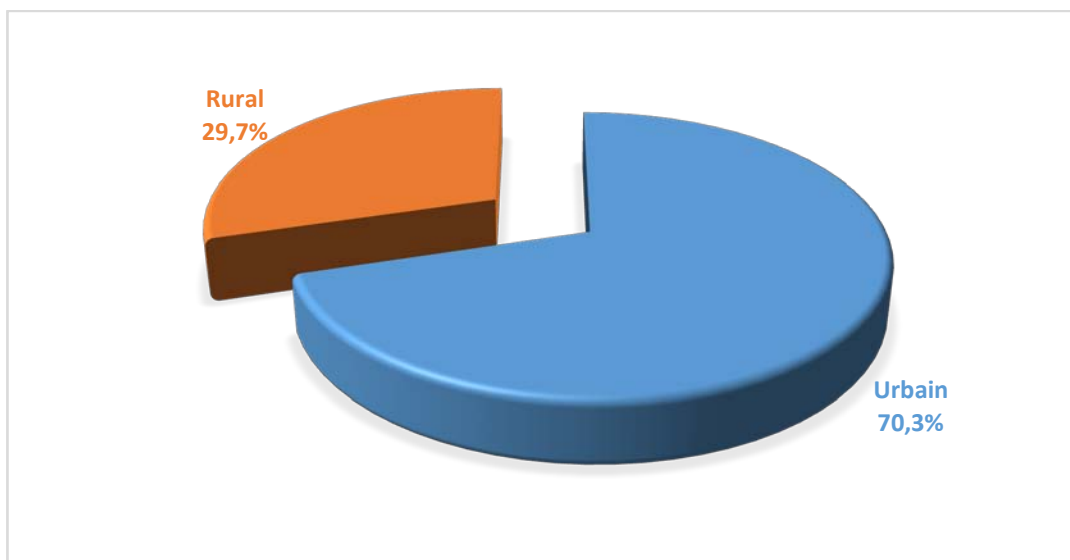


Figure 15 : Répartition des cas de tuberculose selon l'origine démographique

2.4. Répartition des cas de tuberculose selon le lieu du diagnostic :

Les données collectées ont montré que la majorité des patients ont été diagnostiqués tuberculeux au sein du secteur public avec un pourcentage de 57% (649 cas) et 43% (497cas) en privé. (Figure 16)

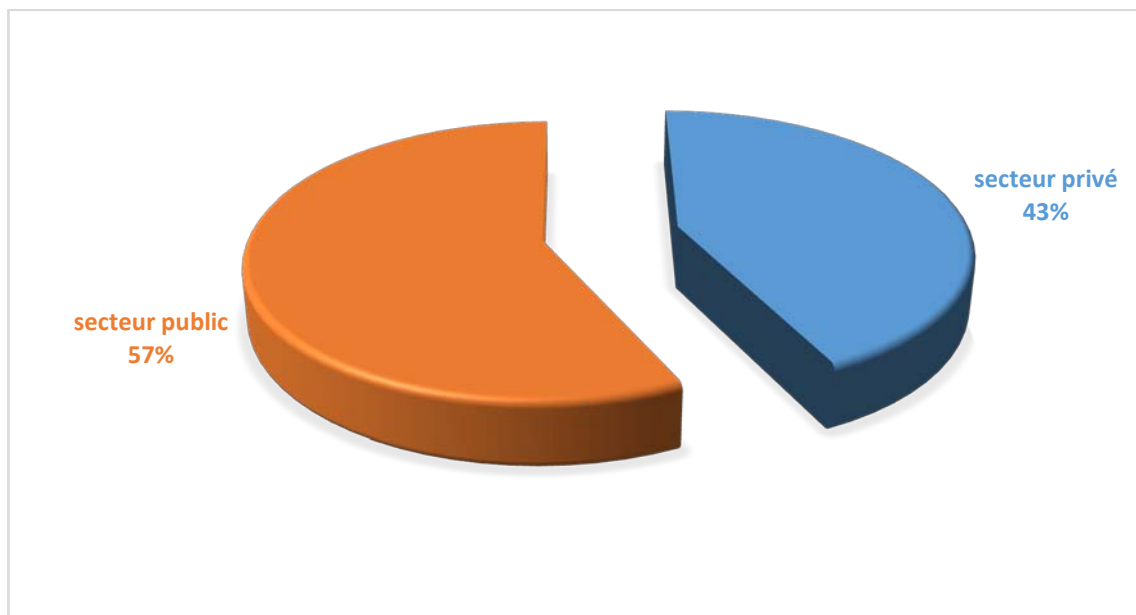


Figure 16 : Répartition selon le lieu du diagnostic

II. Données cliniques :

1. Répartition de la tuberculose selon le statut de la maladie :

Notre étude comportait 1146 cas de tuberculose toute forme, dont 1113 nouveaux cas (soit 97,1%), 30 cas de retraitement (soit 2,6%) dont 24 cas de rechute après une bonne observance du traitement et 6 cas de retraitement après un échec thérapeutique. 3 patients avaient présenté une tuberculose pharmacorésistante (soit 0,3%), dont un cas de tuberculose résistante à la rifampicine RR et 2 cas de tuberculose multirésistante MDR (Tableau IX) (Figure 17).

Tableau IX : Répartition des cas de la tuberculose selon le statut de la maladie

Année	Nouveau cas	Retraitement	Cas de pharmacorésistance
2020	583	21	1
2021	533	9	2
Total	1113	30	3
fréquence	97,1%	2,6%	0,3%

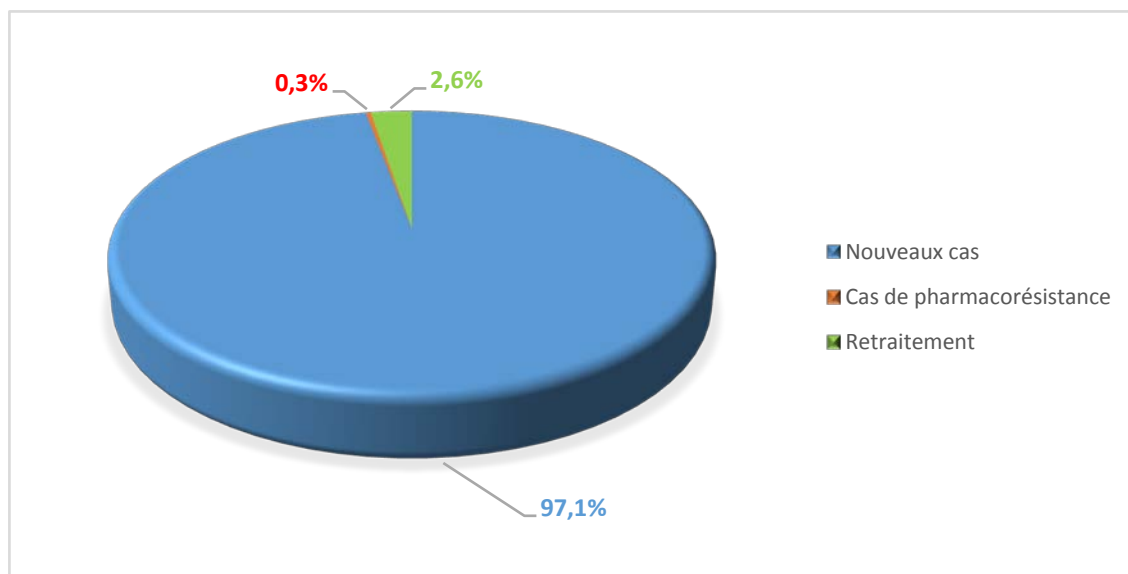


Figure 17 : Répartition des cas de tuberculose selon le statut de la maladie

2. Antécédents :

2.1. Antécédents personnels :

a. Antécédents de tuberculose :

Dans notre étude, 24 patients avaient un antécédent de tuberculose soit une fréquence de 2,1% des cas.

b. Autres pathologies associées:

Dans notre série, 44 patients présentaient une co-infection tuberculose-VIH (soit 3,8% des cas) et 86 patients étaient diabétiques (soit 7,5% des cas).

Les comorbidités associées sont ainsi présentées principalement par le diabète (Tableau X).

Tableau X: Répartition selon les comorbidités enregistrées dans notre étude

Comorbidités	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Infection HIV	44	3,8
Diabète	86	7,5
HTA	22	1,9
Insuffisance rénale chronique	11	0,9

a. Habitudes toxiques :

- Tabagisme :

Dans notre série, 240 patients étaient tabagiques (soit 21% des cas).

- Ethylisme et autres habitudes toxiques :

La consommation d'alcool a été retrouvée uniquement chez 8 patients soit 0,7% de la population étudiée, alors que la consommation du cannabis a été notée chez 45 patients soit 4% de la population étudiée.

2.2. Antécédents familiaux :

La notion de contagio tuberculeux a été rapportée dans 224 cas (soit 19,5% des cas).

3. Histoire de la maladie :

Dans notre étude, nous avons noté que la plupart des patients ont été cliniquement symptomatique (soit 87,6% des cas) (Tableau XI).

On n'a pas suffisamment de données détaillées concernant les signes cliniques (Signes respiratoires et extra-respiratoire).

Tableau XI : Répartition selon la présence ou non d'une symptomatologie clinique

	Nombre	Pourcentage
Cliniquement symptomatique	1004	87,6%
Cliniquement asymptomatique	142	12,4%

4. Répartition de la tuberculose selon la forme :

Dans notre étude, 1146 cas de tuberculose toute forme ont été enregistrés, on a donc noté une prédominance de la tuberculose pulmonaire avec 606 cas (soit 53% des cas) contre 540 patients (soit 47% des cas) atteints de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) (Tableau XII) (Figure 18).

Tableau XII : Répartition des cas de tuberculose selon la forme

L'année	Cas de tuberculose pulmonaire	Cas de tuberculose extra-pulmonaire	Cas de tuberculose toute forme
2020	321	284	605
2021	285	256	541
Total	606	540	1146
Fréquence	53%	47%	100%

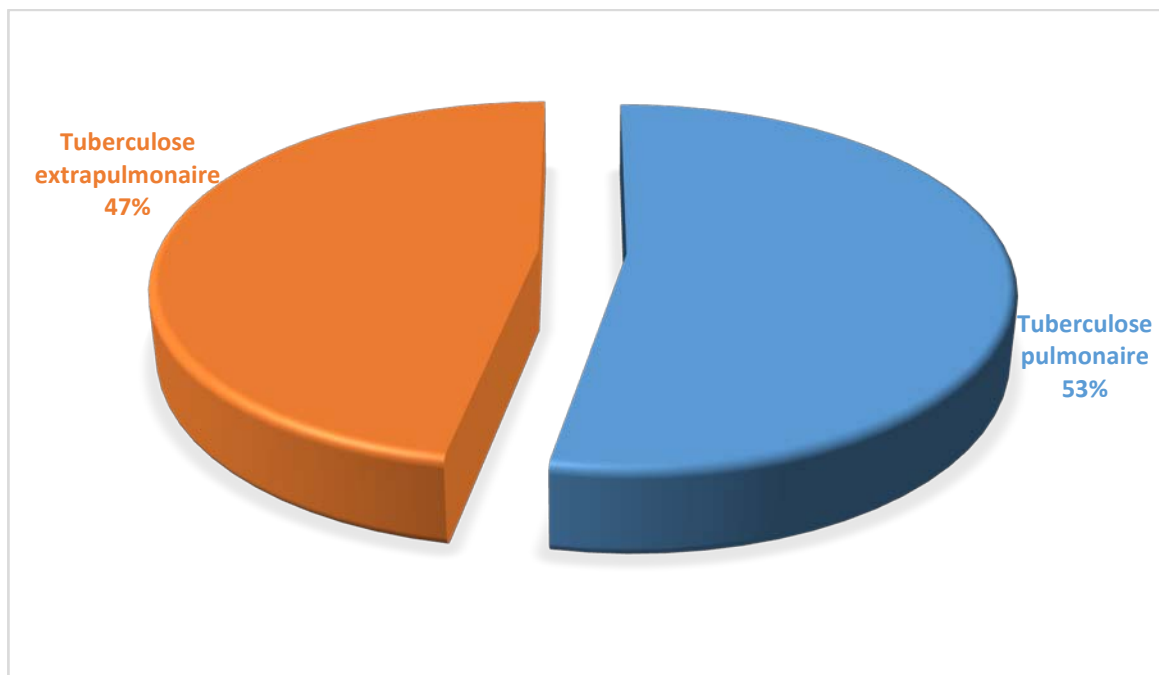


Figure 18 : Répartition des cas de tuberculose selon la forme

5. Répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon la localisation :

Dans notre série, la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente était ganglionnaire avec 277 cas soit 51,4% des cas. On a remarqué des localisations exceptionnelles telles qu'hépatique (1 cas), thyroïde (1 cas), cavum (1 cas) et la langue (1 cas). (Tableau 13) (Figure 19).

Sur les 540 cas de tuberculose extra-pulmonaire, 17 patients avaient présenté une tuberculose extra-pulmonaire associée à une tuberculose pulmonaire soit 3% des cas (Tableau XIII).

Tableau XIII: Répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon la localisation

Localisation	Tuberculose extra-pulmonaire		Total(%)
	Associée à une TP	Non associé à une TP	
Ganglionnaire	3	274	277(51,4%)
Pleurale	7	121	128(24%)
Péritonéale	2	53	55(10%)
Ostéoarticulaire	0	24	24(4,4%)
Neuroméningée	1	4	5(0,9%)
Péricardique	1	5	6(1%)
Cutanée	0	7	7(1,3%)
Hépatique	0	1	1(0,2%)
Urogénitale	2	21	23(4,2%)
Intestinale	0	8	8(1,5%)
Miliaire	1	2	3(0,5%)
Thyroïde	0	1	1(0,2%)
Cavum	0	1	1(0,2%)
La langue	0	1	1(0,2%)
Total	17	523	540(100%)

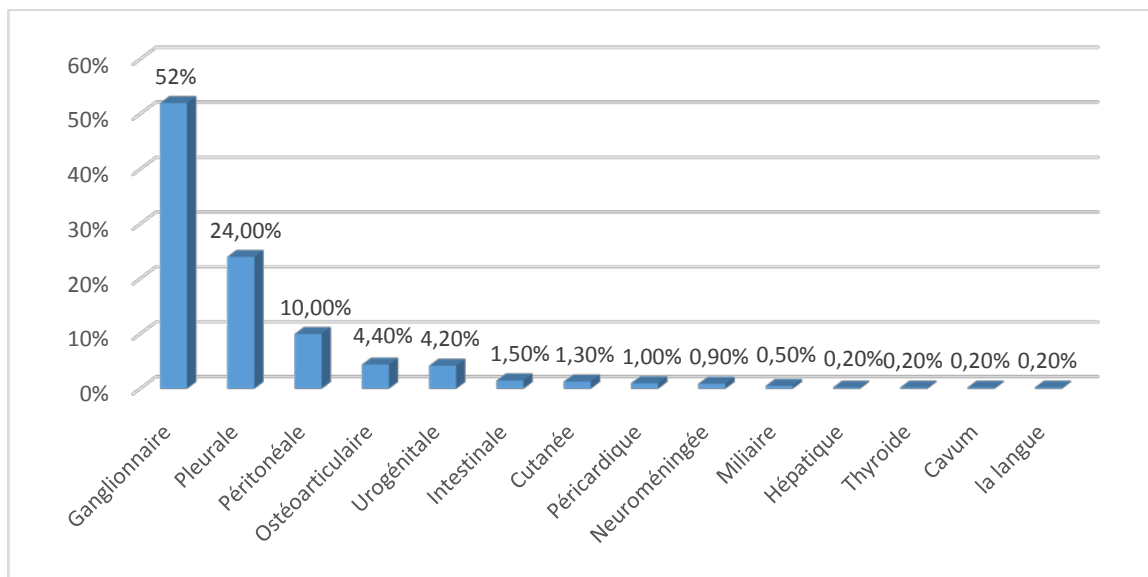


Figure 19 : Répartition de la tuberculose extra-pulmonaire selon la localisation

III. Données paracliniques :

1. Méthodes de diagnostic :

Dans notre étude, nous avons noté que le diagnostic de la tuberculose était microbiologique par l'isolement du *mycobacterium tuberculosis* chez 582 patients enregistrés soit 50,8% des cas. Alors que la présomption clinique et radiologique ne représentait que 23,6% des cas. Tandis que dans 25,6% des cas le diagnostic de la tuberculose était histologique. (Figure 20)

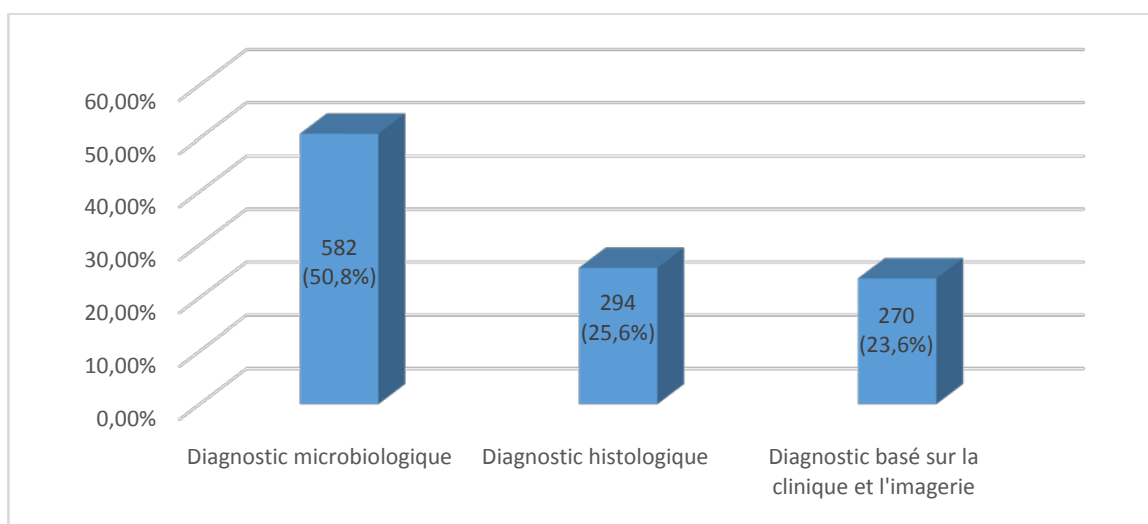


Figure 20 : Répartition selon les méthodes de diagnostic

2. Nature des prélèvements :

Étant donné que la tuberculose est essentiellement une maladie pulmonaire, les échantillons pulmonaires ont été les plus prédominants (58,5%) à raison de 606 échantillons, 58% de ces prélèvements étaient des expectorations puisqu'ils sont plus faciles à recueillir. 431 prélèvements enregistrés étaient des échantillons extra-pulmonaire (soit 41,5%), où les biopsies ganglionnaires ont été les plus répandus (57,3%) (Tableau XIV).

Tableau XIV: Nature des prélèvements étudiés

Nature des prélèvements	Nombre (%)
Expectoration	601(58%)
Aspiration bronchique	5(0,5%)
Liquide pleural	92(8,8%)
Biopsie pleurale	14(1,3%)
Biopsie ganglionnaire	247(24%)
Pus ganglionnaire	3(0,4%)
Liquide d'ascite	24(2,3%)
Biopsie péritonéale	15(1,4%)
Biopsie cutanée	4(0,4%)
Biopsie mammaire	7(0,7%)
Biopsie hépatique	1(0,1%)
Biopsie synoviale	3(0,2%)
Biopsie prostatique	3(0,2%)
Liquide péricardique	1(0,1%)
Urine	16(1,5%)
LCR	1(0,1%)

3. Données biologiques :

3.1. IDR à la tuberculine :

L'IDR à la tuberculine a été réalisée chez 44 patients (soit 4% des cas), et s'est révélée positive chez 39 cas (soit 88%).

3.2. Test Quantiféron :

Dans notre série, 88 patients ont bénéficié d'un test Quantiféron qui a été fait à titre externe (soit 7,7%). Ce dernier a été positif dans la majorité des cas (soit 95% des cas), alors que seulement 4 tests Quantiféron étaient négatifs (soit 5%).

4. Données microbiologiques :

Durant notre période d'étude au sein du CTDMR d'Agadir, nous avons noté que le test GeneXpert était la méthode de diagnostic microbiologique la plus utilisée avec un effectif de 459 patients ayant bénéficiés de ce test (soit 61% des cas), 270 patients avaient bénéficié de l'examen direct (soit 36% des cas) et 23 cultures ont été faites (soit 3% des cas). (Figure 21)

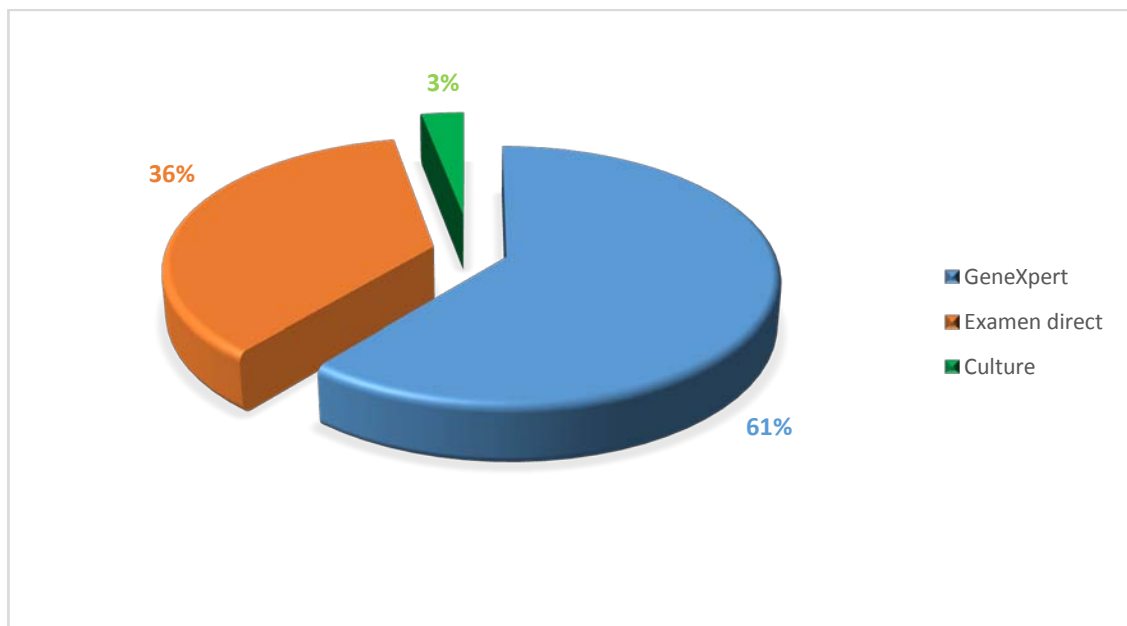


Figure 21 : Répartition des méthodes de diagnostic microbiologiques

4.1. Examen direct après coloration au Ziehl-Neelson :

Dans notre étude, 270 frottis ont été faits dont 172 frottis positifs avec un taux de positivité de 63,7%, alors que dans 98 cas (soit 36,3%) le bacille de Koch n'a pas été détecté.

(Figure 22)

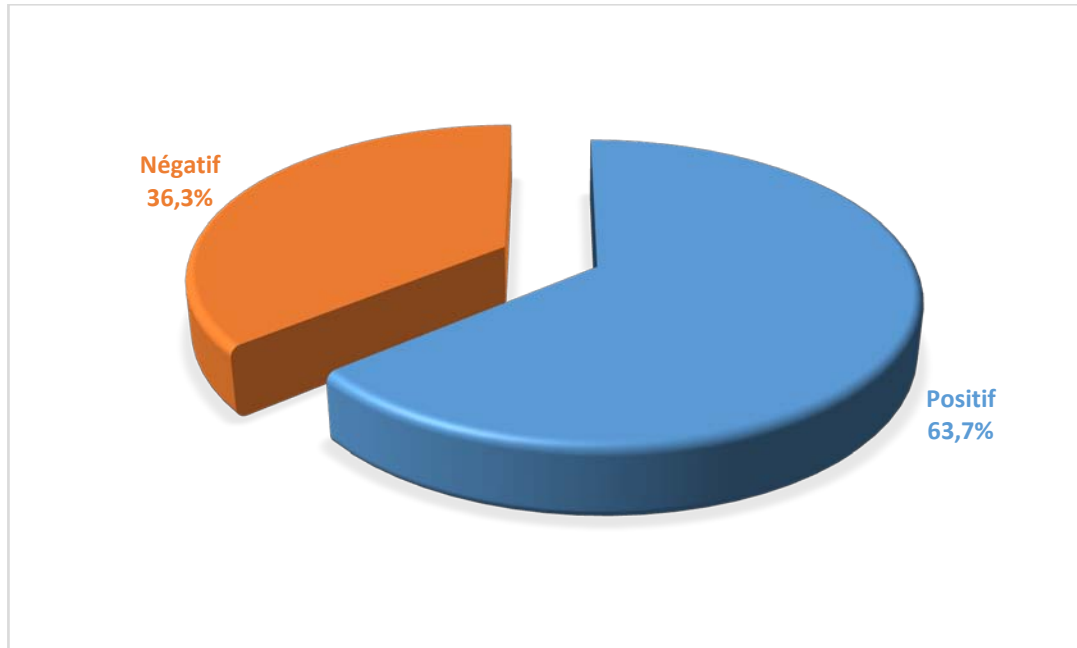


Figure 22 : Répartition selon les résultats de l'examen direct

➤ **Répartition des résultats de l'examen direct selon le type du prélèvement :**

Dans notre série, l'examen direct a été réalisé sur 168 expectorations, 152 parmi les frottis des crachats étaient positifs soit 90,5%. Tandis que la majorité des prélèvements du liquide pleural étaient négatifs soit 89% (N =60). L'examen direct des urines était effectué chez 16 patients et était revenu positif chez 11 d'entre eux, soit 68,7%. (Figure 23)

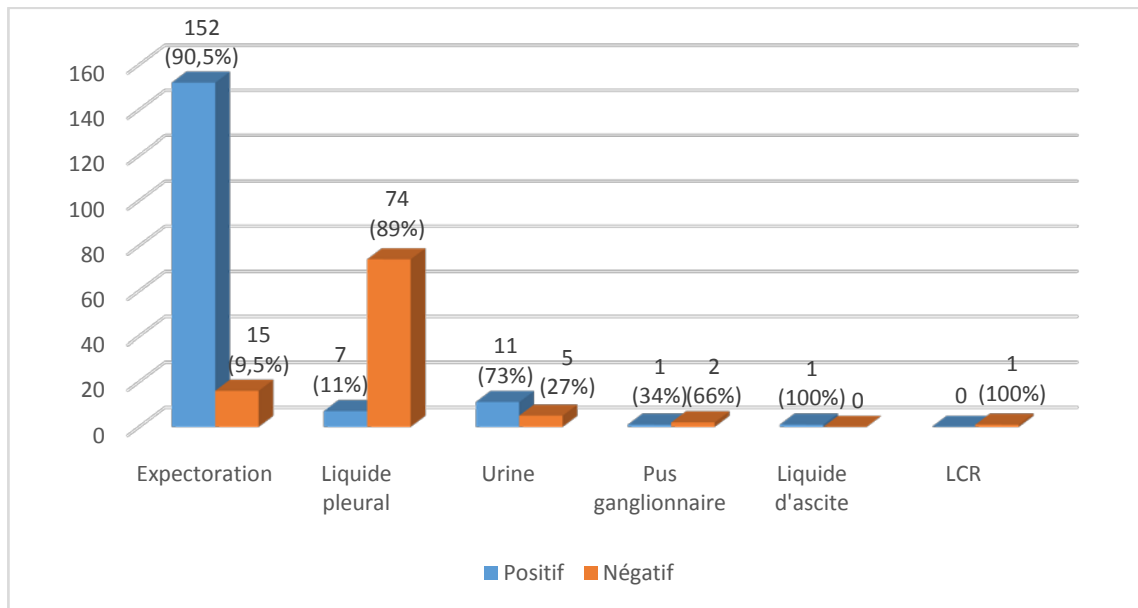


Figure 23 : Répartition des résultats de l'examen direct selon le type du prélèvement

4.2. Test Xpert MTB RIF (GeneXpert):

- Diagnostic positif :**

Sur les 459 tests effectués nous avons retrouvé que : 396 tests étaient positifs avec un taux de positivité de 86,3%. Alors que dans 63 cas le MTB n'a pas été détecté (soit 13,7%) (Figure 24).

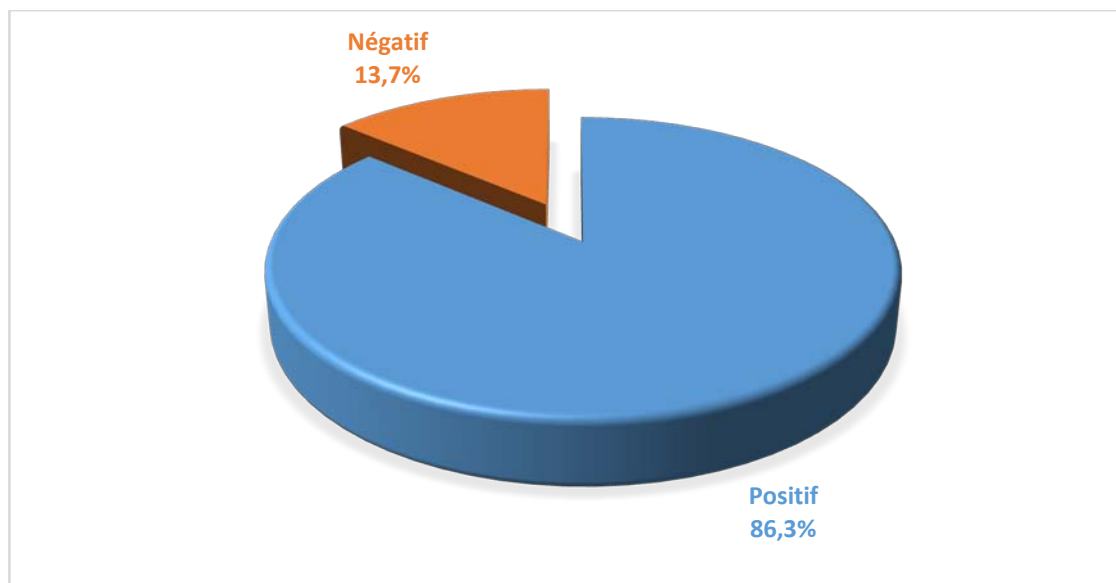


Figure 24: Répartition selon résultats du test GeneXpert

- **Résistance à la rifampicine :**

Sur les 396 tests positifs, 374 tests étaient sensibles à la rifampicine (soit 94,45%), alors que dans 19 cas la résistance à la rifampicine était indéterminée (soit 4,8%). Tandis que 3 souches avaient développé une résistance à la rifampicine (soit 0,75%) (Figure 25).

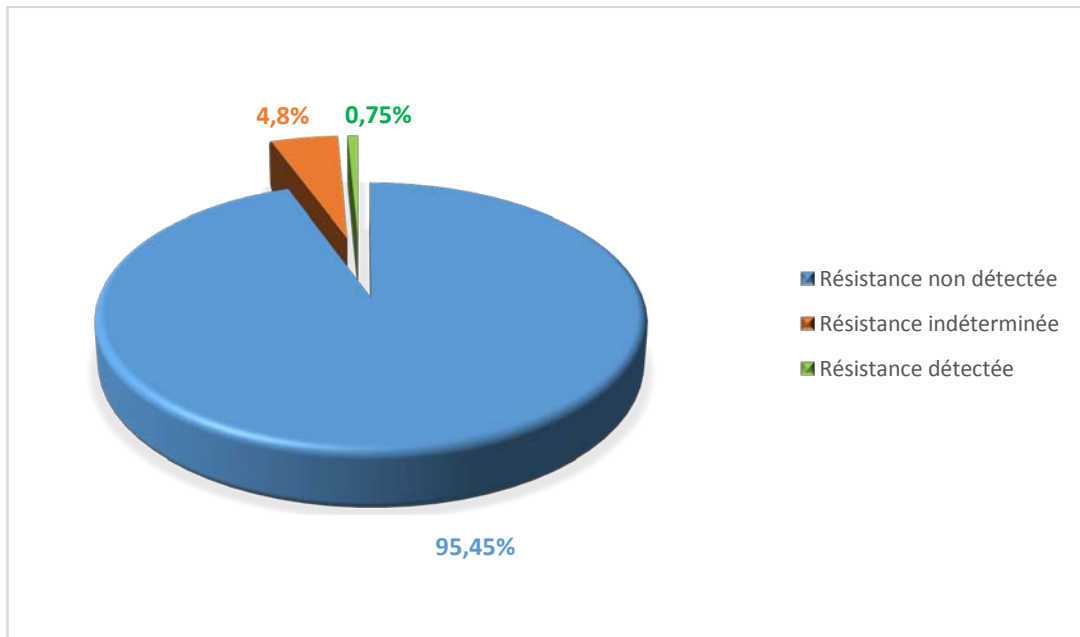


Figure 25 : Cas confirmés résistants à la rifampicine

- **Répartition des résultats du test GeneXpert selon le type du prélèvement :**

Dans notre série, le test GeneXpert a été effectué sur 433 expectorations, 383 parmi les tests des crachats étaient positifs soit 88,4%. Le GeneXpert effectué sur l'aspiration bronchique chez 5 patients était revenu positif chez 2 patients (40%). Tandis que la majorité des prélèvements du liquide pleural étaient négatifs soit 71,4% (N=10). Le GeneXpert du pus ganglionnaire était effectué chez 6 patients et était revenu positif chez eux tous. (Figure 26)

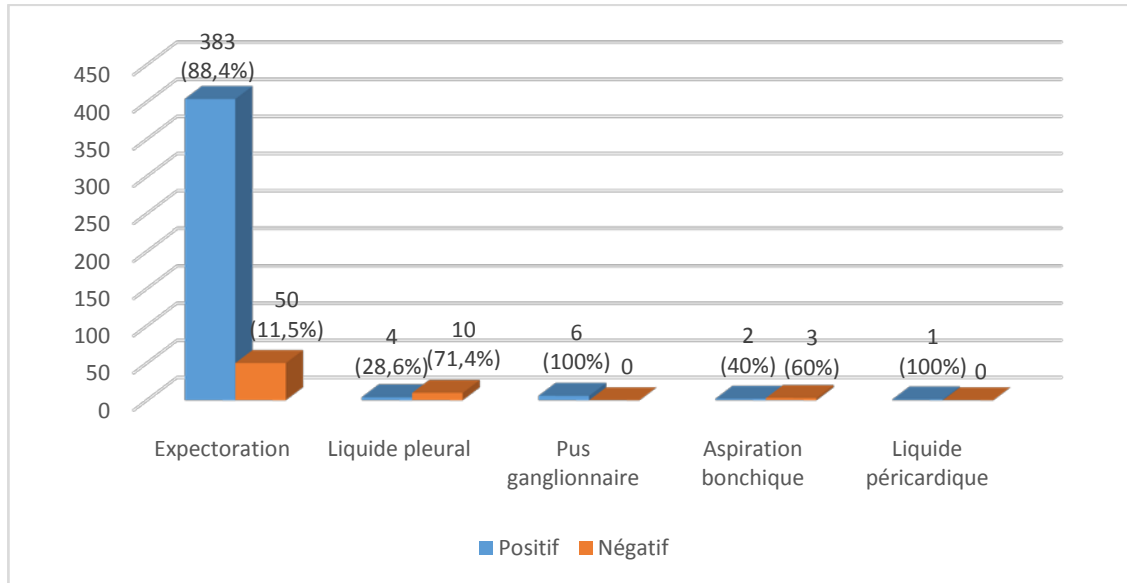


Figure 26 : Répartition des résultats du test GeneXpert selon le type du prélèvement

4.3. Culture sur milieu de Löwenstein Jensen :

Dans notre étude, la culture a été faite à titre externe par 23 patients, due au manque du personnel et du matériel au sein du CDTMR d' Agadir. Nous avons retrouvé que dans 14 cas la culture était positive (soit 60,87%), contre 9 cultures négatives (soit 39,13%). (Figure 27)

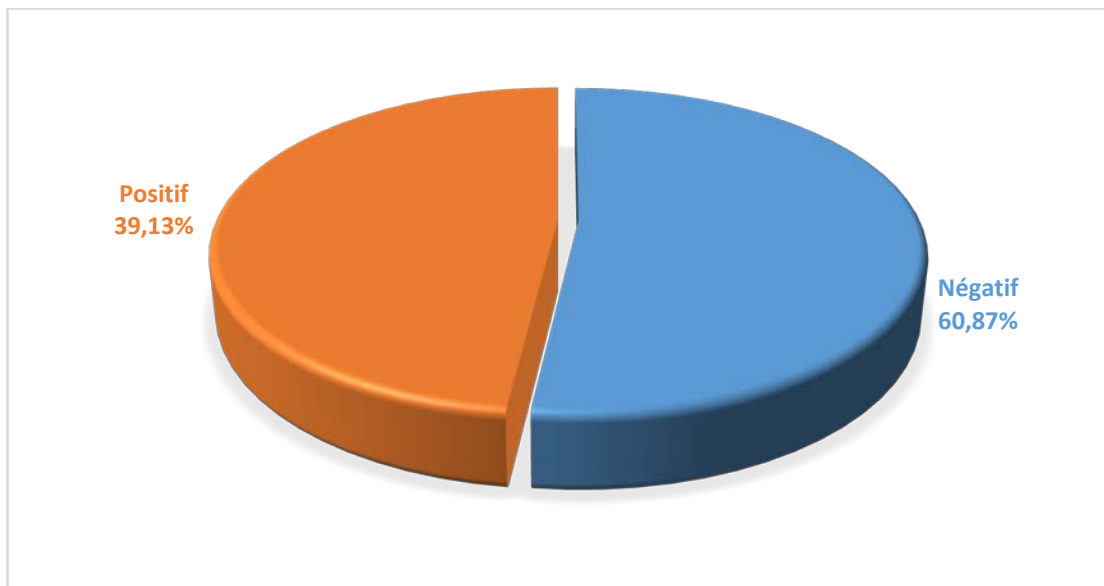


Figure 27 : Résultats de la culture sur milieu de Löwenstein Jensen

5. Autres :

5.1 Biopsie :

Dans notre série, 294 patients (25,6%) ont bénéficié d'une biopsie pour poser le diagnostic de la tuberculose. La majorité des biopsies étaient ganglionnaires (soit 84% des biopsies). Le reste est réparti comme suit :

- Biopsie pleurale : 14 (4,8%)
- Biopsie péritonéale : 15 (5,1%)
- Biopsie cutanée : 4 (1,4%)
- Biopsie mammaire : 7 (2,4%)
- Biopsie synoviale : 3 (1%)
- Biopsie prostatique : 3 (1%)
- Biopsie hépatique : 1 (0,3%)

5.2 Imagerie :

Dans notre étude, l'imagerie a pu contribuer dans le diagnostic de la tuberculose que ce soit pulmonaire ou extra-pulmonaire. Néanmoins, le diagnostic de certitude reste bactériologique ou histologique reposant sur le résultat des examens bactériologique et des biopsies.

Dans notre série, 610 patients (soit 53% des cas) ont bénéficié d'un type d'imagerie comme moyen d'orientation du diagnostic de la tuberculose. Ils sont répartis comme suit :

- 585 radios du thorax
- 3 échographies
- 4 TDM thoraciques
- 1 TDM cérébrale
- 3 TDM abdominales
- 7 TDM dorso-lombaires
- 7 IRM lombaires

IV. Moyens thérapeutiques :

Un traitement antituberculeux a été instauré chez tous nos patients selon le Programme National de Lutte anti-tuberculose PNLAT (Tableau XV).

Dans notre série, le schéma de 2RHZE/4RH était le plus utilisé

Tableau XV : Répartition selon schéma thérapeutique utilisé

Schéma thérapeutique	Effectif	Pourcentage
2RHZE/4RH	1087	95%
2RHZE/7RH	29	2,4%
3RHZE/5RH	30	2,6%

V. Evolution sous traitement:

La surveillance des patients sous traitement antituberculeux se faisait comme suit :

- ✓ **Tous les 2 mois** : Test GeneXpert ou frottis de contrôle, examen clinique et observance du traitement.
- ✓ **A la fin du traitement** : Frottis de contrôle, examen clinique et observance du traitement.

Dans la présente étude, nous retenons les définitions opérationnelles suivantes (1):

- **Guérison**: un patient atteint de tuberculose pulmonaire chez qui l'infection a été confirmée bactériologiquement en début de traitement, présente des résultats négatifs (selon l'examen des frottis ou la mise en culture) au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.
- **Traitement terminé**: le patient tuberculeux a terminé le traitement sans signe d'échec, mais on ne dispose pas de données indiquant que les résultats de l'examen des frottis ou de la mise en culture ont été négatifs au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant, soit parce que les tests n'ont pas été réalisés soit parce que les résultats ne sont pas disponibles.

- **Echec thérapeutique** : le patient tuberculeux ayant des frottis positifs cinq mois ou plus après le début du traitement ou ayant un frottis positif après 2 mois de chimiothérapie pour la tuberculose pulmonaire à microscopie négative TPM(-).
- **Décès**: le patient tuberculeux meurt pour une raison quelconque au cours du traitement ou avant de l'avoir commencé.
- **Perdu de vue**: le patient tuberculeux n'a pas entamé de traitement ou celui-ci a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus.
- **Non évalué** : Patient dont on ne connaît pas le résultat du traitement (y compris les patients «transférés vers une autre structure» dont le résultat de traitement est inconnu).

Parmi les 1146 patients pris en charge par le CDTMR de la ville d'Agadir durant notre période d'étude, 789 malades ont été déclarés guéris (soit 69%), 255 patients ont terminé leur traitement (22,2%), 45 décès (3,9%), 31 patients ont été perdus de vue (soit 2,7%) et nous avons noté 6 cas d'échec thérapeutique (soit 0,5%) (Figure 28).

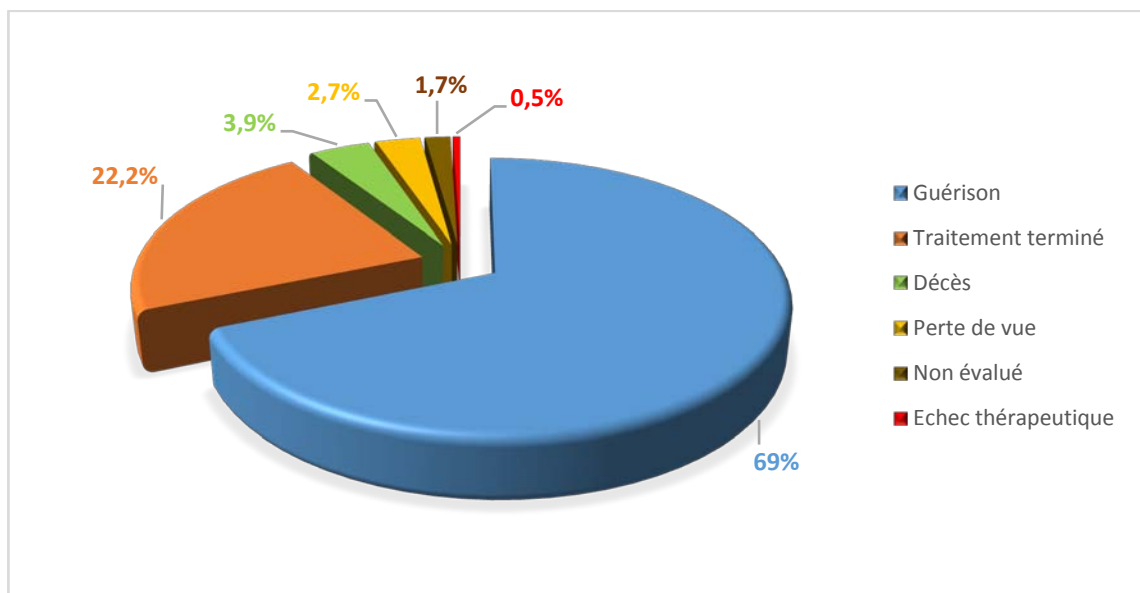


Figure 28 : Répartition selon l'évolution sous traitement



DISCUSSION



I. Rappels théoriques :

1. Histoire de la tuberculose :

La tuberculose est un fléau ancien. Il a tourmenté l'humanité tout au long de l'histoire connue et de la préhistoire humaine. Il a bondi dans les grandes épidémies puis a reculé, se comportant ainsi comme d'autres maladies infectieuses, mais avec une échelle de temps qui remet en question les explications acceptées des cycles épidémiques. Le *Mycobacterium tuberculosis* a probablement tué plus de personnes que tout autre agent pathogène microbien (6).

Le genre *Mycobacterium* est probablement né il y a plus de 150 millions d'années. *Mycobacterium ulcerans*, responsable d'infections depuis l'antiquité, nécessite des conditions environnementales spécifiques comme en témoigne aujourd'hui sa distribution dans le monde entier (7). Il y a trois millions d'années, un ancêtre précoce de *Mycobactérium* (MT) aurait pu infecter les premiers hominidés en Afrique de l'Est (8) et il y a 20 000 à 15 000 ans, pour la première fois, l'ancêtre commun des souches modernes de MT aurait pu apparaître (9). Les momies égyptiennes, datant de 2400 av. J.-C., révèlent des malformations squelettiques typiques de la tuberculose. Des lésions caractéristiques de Pott sont rapportées et des anomalies similaires sont clairement illustrées dans l'art égyptien ancien. Néanmoins, aucune preuve concernant les lésions de la tuberculose n'est rapportée dans les papyrus égyptiens. Les premiers documents écrits décrivant la tuberculose, datant d'il y a 3300 et 2300 ans, ont été trouvés respectivement en Inde et en Chine(10)(11).

Dans la Grèce antique, la tuberculose était bien connue et appelée Phtisis. Hippocrate a décrit la phtisis comme une maladie mortelle, en particulier pour les jeunes adultes, définissant avec précision ses symptômes et les lésions pulmonaires tuberculeuses caractéristiques (12).

Il faudra attendre le 18^{ème} et le 19^{ème} siècle avec les travaux de Gaspard Laurent Bayle (1774-1816) et du médecin allemand Johann Lucas Schonlein pour qu'elle soit renommée « tuberculose » parce dernier en 1834. En 1865, Jean-Antoine Villemin suspecte la nature

microbienne de la tuberculose en reproduisant une infection analogue à la phtisie sur des lapins et des cochons d'Inde, et ce, après les avoir inoculés avec un homogénat préparé à partir de lésions tuberculeuses (13)(14).

L'histoire de la tuberculose a radicalement changé le 24 mars 1882, lorsque Hermann Heinrich Robert Koch a annoncé la découverte de l'agent pathogène de la tuberculose appelé bacille de Koch. Cette découverte a été rejetée par le monde scientifique, dans un premier temps, avant d'être acceptée mondialement. En 1905, il reçoit le prix Nobel de médecine et de physiologie pour ses recherches scientifiques(15)(16).

L'arrivée de la technique de radiographie grâce à la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen en 1896, permettra à Bouchard en 1897 de décrire les premières applications de cette nouvelle technologie dans la tuberculose pulmonaire la rendant ainsi indispensable au diagnostic et au suivi des patients tuberculeux (16).

Les avancées déterminantes de la bactériologie qui s'en suivront feront d'elle une science de plus en plus fiable. En 1907, le test intradermique de sensibilité à la tuberculine est mis au point par le médecin français Charles Mantoux (test qui portera son nom) à partir du travail de Robert Koch et de Clemens Von Pirquet. C'est en cette même année que commence le projet de recherche d'Albert Calmette et Camille Guérin à l'institut Pasteur de Paris, et qui auront besoin de 13 années pour mettre au point le premier vaccin contre la tuberculose (BCG), se généralisant ensuite à partir de 1921 vers toute l'Europe(17)(18).

Un nouveau challenge dans la lutte contre la tuberculose, la découverte d'un traitement. C'est dans ce sens que plusieurs études ont été menées avec des antibiotiques très réputés et souvent utilisés contre les maladies infectieuses comme la pénicilline et les sulfamides, mais sans effets sur *M.tuberculosis*. En 1944, Selman Abraham Waksman découvre la streptomycine à partir d'une souche de *streptomyces griseus* et démontre sa bonne activité sur le *M.tuberculosis* in vitro. C'est ainsi que l'on observera les premières guérisons de la miliaire et de la méningite tuberculeuse au prix souvent de surdimutités et de séquelles neurologiques. L'arrivée de

l'isoniazide en 1952 suivie de toute une série de nouveaux antibiotiques comme l'éthambutol en 1961 et la rifampicine en 1965 va progressivement s'accompagner de progrès dans lutte contre ce fléau (18)(19).

La fin du XXème siècle a vu aussi l'émergence de souche de MTB résistants à plusieurs antibiotiques. C'est dans ces circonstances qu'en 1993 l'OMS a déclaré la tuberculose une «Urgence Mondiale ». Par ailleurs, la détermination de la séquence complète du génome de MTB en 1998, a stimulé la recherche de nouveaux abords thérapeutique notamment le développement de nouveaux vaccins et traitements (20).

Tableau XVI: La tuberculose en quelques dates

Date	Evénement
1882	Robert KOCH découvre la bactérie à l'origine de la tuberculose
1897	Bouchard décrit les premières applications de la radiographie pulmonaire pour le diagnostic de la maladie
1908	Charles Mantoux met au point un test de dépistage sérologique de la maladie
1921	Première vaccination humaine par le BCG
1944	Première guérison d'un malade tuberculeux par la streptomycine
1993	La tuberculose est décrétée par l'OMS comme grande cause mondiale
2010	Première baisse enregistrée du nombre de nouveaux malades dans le monde par l'OMS

2. Epidémiologie :

2.1. Au niveau mondial :

La tuberculose est une maladie relevant de la santé publique par son caractère potentiellement épidémique. Elle figure sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, de ce fait, l'émergence d'éventuelles épidémies est fortement surveillée d'autant plus que l'incidence et la prévalence de l'infection dans certains pays sont préoccupantes. Bien que l'incidence mondiale de la tuberculose ait tendance à décroître, cette maladie représente un fléau menaçant pour de nombreuses populations(1).

L'épidémie globale de tuberculose semble être liée à la pauvreté, la promiscuité, l'exode à partir de zones endémiques (rurale), le niveau socio-économique défavorable (l'insalubrité, la précarité, milieu carcéral), la malnutrition et l'immunodépression (21).

Après des années de déclin, les cas de tuberculose sont de plus en plus nombreux à cause de la Covid-19 et ses confinements, qui ont limité les dépistages et l'accès aux soins. 10,6 millions de personnes ont développé la maladie en 2021 dans le monde, soit une augmentation de 4,5% par rapport à 2020. De même, le taux d'incidence de la maladie (nouveaux cas pour 100.000 habitants par an) a augmenté de 3,6% entre 2020 et 2021, après avoir baissé d'environ 2% par an pendant la majeure partie des deux dernières décennies (22).

La tuberculose reste l'une des maladies transmissibles causant le plus de décès dans le monde. Selon les estimations, 1,6 million de décès en 2021 étaient dus à la tuberculose, dont 187.000 co-infectées par le VIH. Les cas de tuberculose pharmaco-résistante ont également augmenté de 3,1% entre 2020 et 2021. 450 000 nouveaux cas de tuberculose pharmaco-résistante (MDR/RR-TB) ont été enregistrés en 2021 (22).

Sur le plan géographique, la Région de l'OMS ayant enregistré le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose était celle de l'Asie du Sud-Est (45% de tous les nouveaux cas), suivie de la Région africaine (23%) et de la Région du Pacifique occidental (18%), avec des pourcentages plus faibles observés dans les régions OMS de la Méditerranée orientale (8,1%), des Amériques (2,9%) et de l'Europe (2,2%). 87% des nouveaux cas se sont produits dans les 30 pays à forte charge de la tuberculose. Deux tiers des cas sont concentrés dans huit pays, avec l'Inde en tête (28%), suivie de l'Indonésie (9,2%), de la Chine (7,4%), des Philippines (7%), du Pakistan (7,8%), du Nigéria (4,4%), du Bangladesh (3,6%) et de la République démocratique du Congo (2,9%) (22) (Figure 29).

Estimated TB incidence rates, 2021

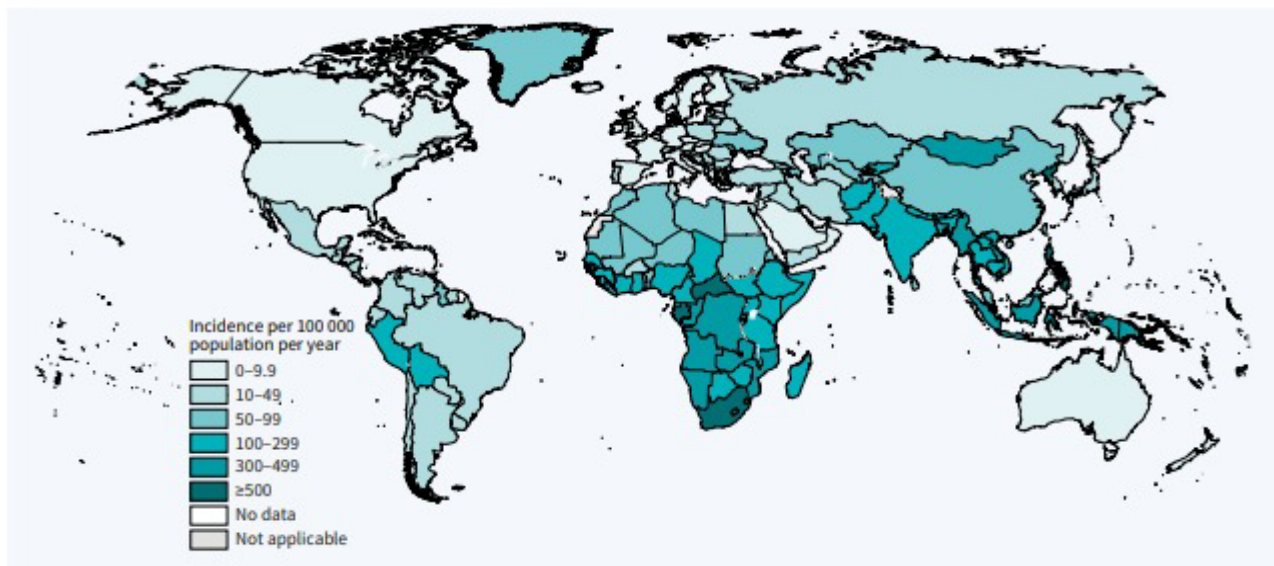


Figure 29 : Incidence de la tuberculose pulmonaire dans le monde en 2021 (22)

2.2. Au niveau national :

Au Maroc, La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Le nombre de cas enregistré annuellement avoisine les 30.000. Un total de 29 327 cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été notifié en 2021 définissant une incidence de 80 cas pour 100 000 habitants. La localisation pulmonaire représentait 52% des cas contre 48% pour les formes extra pulmonaires, avec 295 patients ayant développés une tuberculose pharmaco-résistante et 183 cas ayant présentés une co-infection VIH. Plus de 3700 décès, correspondant à une mortalité spécifique de plus de 10/100.000 habitants. La maladie affecte les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1,5. La TB touche la population jeune et active d'âge compris entre 15 et 45 ans qui représente 61% des cas (3).

La tuberculose est fortement concentrée au niveau des quartiers à densité de population très élevée et des zones périurbaines des grandes agglomérations. Dans ce cadre, quatre-vingt-cinq pour cent (85%) des cas ont été rapportés par 6 Régions (Casablanca-Settat, Tanger-Tétouan-Al-Hoceima, Rabat-Salé-Kenitra, Fès-Meknès, Marrakech-Safi, Souss-Massa), correspondant à 78% de la population nationale (3).

La région de Casablanca-Settat, où se réunissent quasiment toutes les conditions favorables à l'émergence et la persistance de l'infection tuberculeuse (pauvreté, précarité, densité de la population, toxicomanie, humidité, pollution...), en tête des régions les plus touchées. Cette région abrite à elle seule 26% de l'ensemble des tuberculeux du Royaume : 7.430 cas de tuberculose dépistés en 2021, soit une incidence de 99 cas pour 100.000 habitants dépassant la moyenne nationale qui est de 80 (3)(Figure 30).

La cible 6-C des Objectifs du Millénaire pour le Développement (6C-OMD) établie par l'OMS et qui consiste à inverser la tendance évolutive de la TB entre 1990 et 2015, avec une baisse de l'incidence et de la mortalité, a été atteinte par le Maroc. Cette tendance baissière a été maintenue après 2015, l'incidence estimée par l'OMS et la mortalité ont baissés respectivement de 33% et 37% entre 1990 et 2021 (3)(Figure 42).

Cela a été possible grâce aux performances du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT), notamment : le taux de détection de TB est passé de 75% à 81%, ce qui a permis de traiter et guérir plus de 725.000 patients entre 1990 et 2021, le taux de succès thérapeutique maintenu à 88% en 2021 (3).

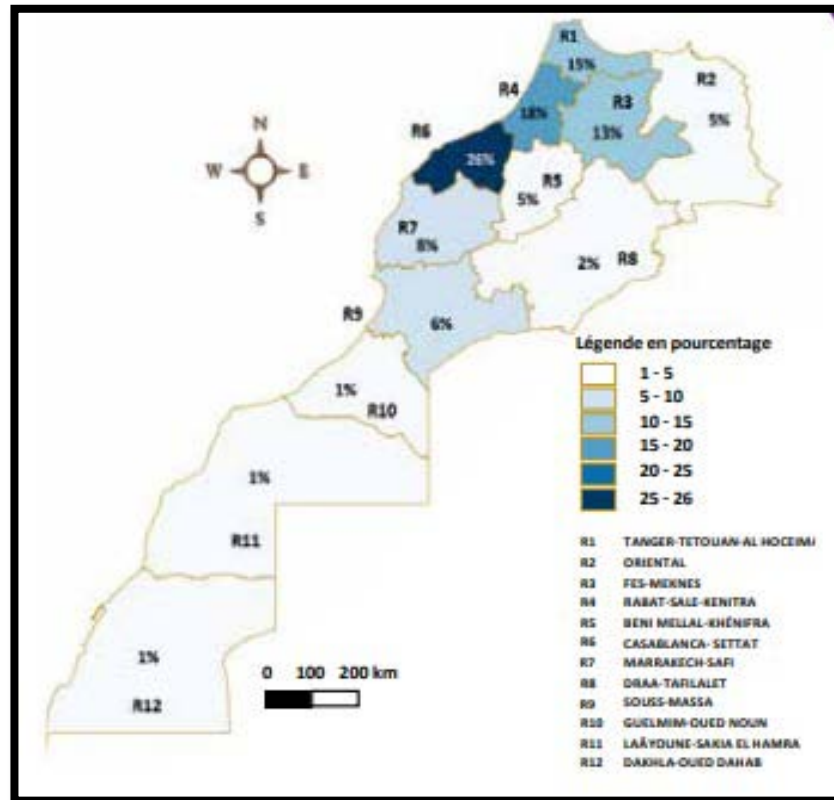


Figure 30 : Distribution des cas de la proportion de la tuberculose par région, Maroc 2021(3)

3. Agent pathogène :

La tuberculose est une maladie infectieuse liée à une mycobactérie appartenant au complexe mycobacterium tuberculosis qui comprend principalement le Mycobacterium tuberculosis hominis appelé aussi bacille de koch ou BK, M. bovis et M. africanum, rencontré surtout en Afrique. Ainsi que d'autres espèces rarement rencontrées.

3.1. Nomenclature :

Du point de vue taxonomique, l'espèce M. tuberculosis appartient à la classe des actinobactéries, à l'ordre des Actinomycétales, à la famille des Mycobacteriaceae et au genre Mycobacterium. Les mycobactéries se rencontrent dans la nature où elles vivent en saprophytes, mais également chez l'homme et les animaux où elles se comportent soit en commensales soit en pathogènes. Quelques espèces sont pathogènes strictes pour l'homme et d'autres pour l'animal(23).

Le genre *Mycobacterium* comprend aussi les mycobactéries non cultivables et les mycobactéries atypiques ou encore appelées « Mycobactéries Non Tuberculeuses » (MNT) (24)(Figure 31).

Le complexe *M.tuberculosis* est constitué de 7 sous-espèces : *M.tuberculosis* et *M.africanum* dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, *M.bovis*, *M.microti*, *M.pinnipedii*, *M.caprae* et *M.canetti* dont le réservoir naturel est animal (23). Les mycobactéries du (MTC) sont des pathogènes spécifiques, génétiquement très liées, elles sont naturellement sensibles aux antituberculeux (25).

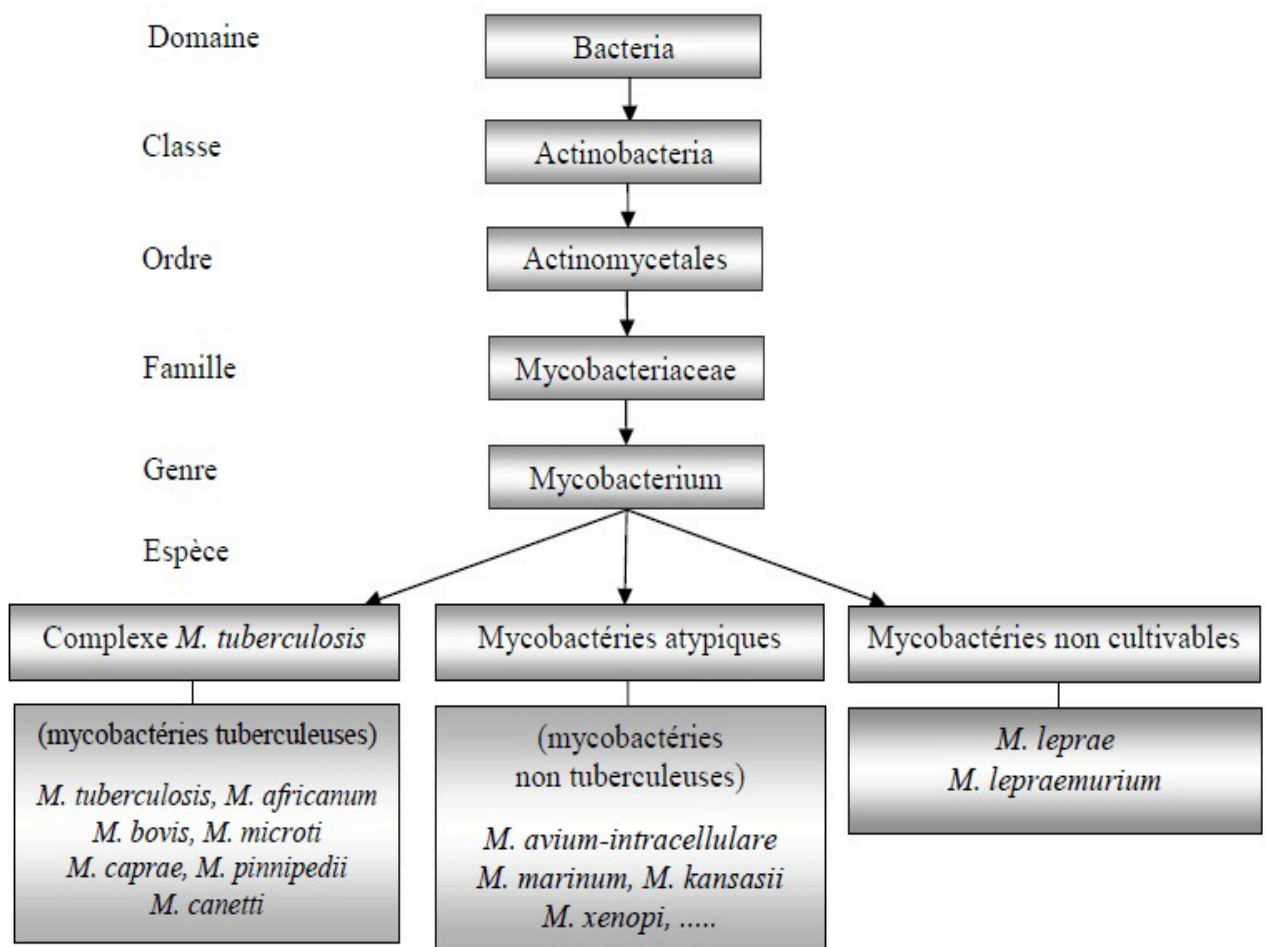


Figure 31 : Représentation schématique des mycobactéries

3.2. Caractères bactériologiques :

➤ **Caractères morphologiques :**

Mycobacterium tuberculosis est une bactérie appartenant au groupe des bacilles. Ils sont en forme de bâtonnet immobile et peuvent être des cellules droites ou légèrement incurvées. C'est un bacille aérobic strict, asporulé, avec une longueur de 2 à 5 µm et une largeur de 0,3 à 0,5 µm. (26)(Figure 32)

Mycobacterium tuberculosis possède une architecture de paroi cellulaire unique qui est distincte des bactéries à Gram négatif et à Gram positif (27). C'est un agent pathogène intracellulaire facultatif capable d'infecter et de persister chez l'homme pendant des décennies malgré la présence d'un système immunitaire complètement fonctionnel. L'une des caractéristiques du programme de survie mycobactérienne est la complexité de l'enveloppe cellulaire, riche en lipides composée principalement d'acides mycoliques et polysaccharides de structure chimique unique (28).

L'enveloppe des mycobactéries est constituée schématiquement de l'intérieur vers l'extérieur, d'une membrane plasmique semblable, à celles d'autres bactéries. D'une paroi, composée outre de peptidoglycane, d'acides mycoliques exclusifs aux mycobactéries et à l'arabinogalactane, qui forment une barrière hydrophobe, les protéines de transport dans la membrane plasmique et les porines dans la couche d'acide mycolique permettent le passage de substances hydrophiles. Au-dessus de cette couche se trouve une capsule, constituée de polysaccharides, de protéines et de lipides (29)(30). La technique de cryomicroscopie électronique en section vitreuse (CEMOVIS) a récemment permis de visualiser la structure fine de l'enveloppe et de mettre en évidence une bicouche lipidique appelée mycomembrane (ou membrane externe).L'épaisseur de la mycomembrane ou membrane externe a été estimée à 7-8 nm pour les mycobactéries.(31)(32)(Figure 33)

Le pelage cireux épais rend les mycobactéries résistantes à la coloration de Gram. Lorsqu'elle est colorée avec des colorants alternatifs, la paroi cellulaire est résistante à la décoloration avec de l'alcool acide, donnant ainsi à ces bactéries leur sobriquet « acido-alcool-résistant » (27).

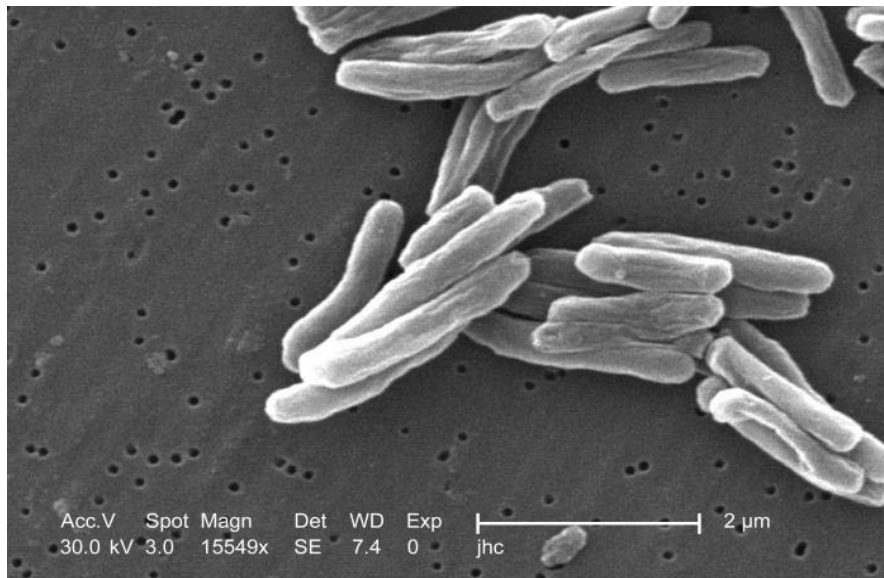


Figure 32 : image de Mycobacterium tuberculosis par microscope électronique (Janice Carr Content Providers(s): CDC/ Dr. Ray Butler; Janice Carr) (26)

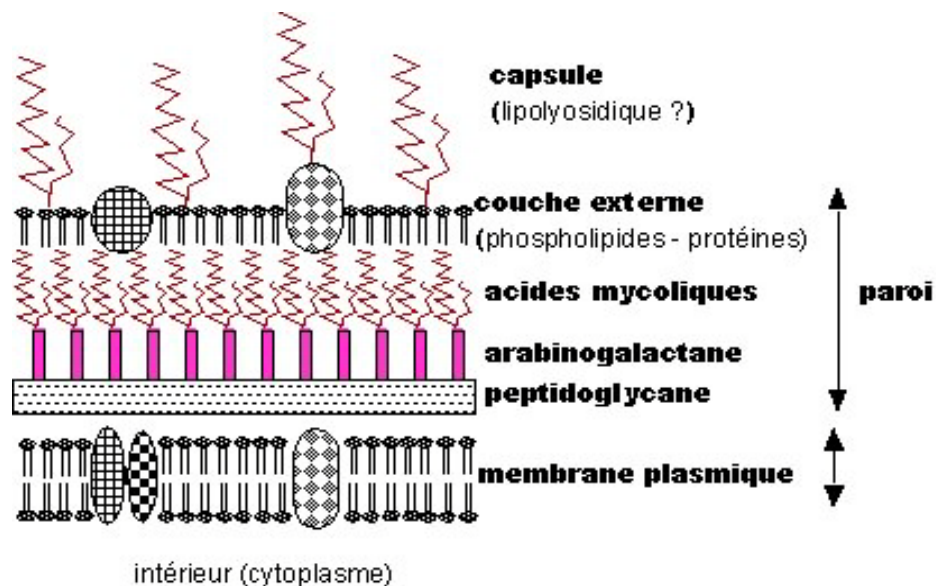


Figure 33: Structure de la paroi des mycobactéries(27)

➤ **Caractères biochimiques :**

La niacine (acide nicotinique) joue un rôle vital dans la vie organique, car elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme énergétique et dans les processus de réparation de l'ADN. Bien que toutes les mycobactéries produisent de la niacine, la plupart d'entre elles l'emploient dans la synthèse des coenzymes. En revanche, *M.tuberculosis* produit et accumule des quantités importantes de niacine résultant d'un processus de dégradation très active du dinucléotide nicotinamide-adénine et de l'incapacité de traiter la niacine résultante. In vitro, *M.tuberculosis*, *M. Canettii*, et certains isolats de *M.africanum* excrètent la niacine hydrosoluble dans les milieux de culture, dont la détection est extrêmement utile pour l'identification définitive(33).

Comme beaucoup d'aérobies, y compris d'autres mycobactéries, le bacille tuberculeux dépend de certaines enzymes pour détoxifier les radicaux oxygénés mortels, tels que les peroxydes et H₂O₂, qui sont auto-générés pendant la respiration ou produits par les phagocytes de l'hôte. La principale enzyme antioxydante de *M.tuberculosis* qui peut hydrolyser le H₂O₂ est une catalase-peroxydase thermolabile avec à la fois des activités de catalase et de peroxydase. La stabilité thermique de cette enzyme est un marqueur du complexe de *M.tuberculosis*(34).

Même si *M.tuberculosis* préfère l'ammonium et l'asparagine, il peut utiliser de façon insuffisante les nitrates et les nitrites comme seules sources d'azote grâce à l'enzyme nitrate réductase.

Il est aussi capable de produire de l'ammoniac à partir de l'urée par une réaction induite par l'uréase. L'ammonium peut ensuite être utilisé par le microorganisme pour la biosynthèse. Son activité augmente lorsque les sources d'azote sont limitées (35). De plus, l'alcalinisation consécutive du microenvironnement par les ions d'ammonium pourrait inhiber la maturation des phagolysosomes et contribuer à la maturation défectueuse des molécules majeures d'histocompatibilité de classe II des monocytes hôtes (36).

➤ **Caractères cultureux :**

La qualité nutritionnelle de l'environnement détermine le mode de vie du bacille et ses limites, que ce soit dans l'habitat naturel ou dans les milieux de cultures, comme la disponibilité de l'oxygène, la température, le pH et la salinité.

Les bacilles ont la capacité de s'adapter à n'importe quel environnement et ce en adoptant différents modes physiologiques les rendant à même de survivre dans les piètres conditions. Il a été prouvé que durant l'infection des souris par le *M. tuberculosis*, son métabolisme peut passer d'un mode aérobic, carbohyrate-métabolisant à un autre mode plus microaérophile utilisant des lipides (37).

Ces démonstrations, qui ont été rapportées il y a longtemps, ont été soutenues ces derniers temps par le séquençage complet du génome de *M. tuberculosis* dans lequel un nombre inhabituellement élevé de gènes supposés impliqués dans le métabolisme des acides gras ont été identifiés. Ce phénomène peut être lié à la capacité du pathogène de croître ou de persister dans les tissus hôtes où les acides gras peuvent être la principale source de carbone (38)

In vitro, les membres du complexe *M. tuberculosis* ne sont pas endommagés par certains agents nocifs. En fait, le milieu utilisé par Koch pour cultiver *M. tuberculosis* était simplement du sérum sanguin coagulé stérile. Les bacilles tuberculeux peuvent également croître dans des solutions salines utilisant du glycérol comme source de carbone, des ions ammonium et de l'asparagine comme sources d'azote, et des micronutriments. L'albumine, qui est normalement fournie par l'ajout d'œufs ou de sérum d'albumine bovine aux milieux de culture, favorise la croissance de ces microorganismes (39).

Le magnésium et le fer sont essentiels à la vie. Une carence de ces éléments réduit fréquemment la virulence des bactéries, y compris le bacille tuberculeux. Dans la nature, le bacille se développe mieux dans les tissus à forte concentration d'oxygène avec une tension partielle, tels que les poumons dont les lobes supérieurs, en particulier, sont bien aérés. Le dioxyde de carbone est aussi essentiel et peut être prélevé dans l'atmosphère. En laboratoire, une atmosphère de 5 à

10% de ce gaz favorise la croissance de la culture, au moins pendant la phase initiale d'incubation(40).

M.tuberculosis est mésophile et neutrophile, sa multiplication étant limitée à des conditions offertes par les animaux à sang chaud: environ 37 ° C et un pH neutre. Les intervalles de température et d'ions d'hydrogène, dans lesquels le bacille est capable de se multiplier, sont relativement étroits. Une concentration saline élevée telle que celle trouvée dans un milieu contenant du chlorure de sodium à 5%, inhibe sa croissance (41).

Dans des conditions de laboratoire favorables, *M.tuberculosis* se divise toutes les 12 à 24 heures. Ce rythme est extrêmement lent par rapport à celui de la plupart des bactéries cultivables. Cette différence pourrait être partiellement due à l'imperméabilité de la paroi cellulaire qui limite l'absorption des nutriments (42).

➤ **Caractères antigéniques :**

Le lipoarabinomannane est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, composant majoritaire de la paroi bactérienne (43). Cette molécule n'est pas spécifique pour le complexe MTB mais plusieurs groupes ont montré la présence de concentrations mesurables de lipoarabinomannane dans les expectorations (44) ou dans les urines des patients atteint de tuberculose (45).

L'antigène MPT64, est une protéine incriminée dans la virulence et secrétée par les mycobactéries du complexe tuberculosis à l'exception de certaines souches de *M. bovis* BCG, dont la souche vaccinale Pasteur (46).

➤ **Caractères géniques :**

Le génome H37Rv de *M.tuberculosis* se compose de 4 411 529 paires de base (pb), dont 3989 gènes (Figure 34), et se caractérise par un contenu en guanine et cytosine (G+C) élevé estimé à 65.6% (47) (48). Une caractéristique qui a été associée plus souvent aux procaryotes aérobies (49).

Environ 10% du génome de *M. tuberculosis* est composé de gènes hautement répétitifs, y compris les séquences d'insertion (IS), la région de répétition directe (DR), les répétitions en tandem polymorphiques principales (MPTR) et la séquence répétitive polymorphe riche en GC (PGRS) (50).

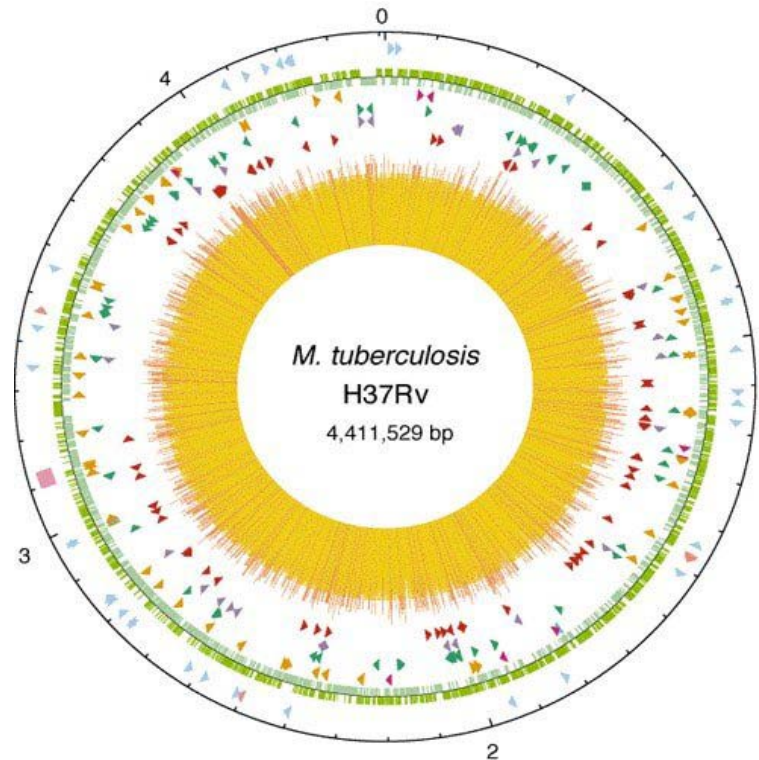


Figure 34 : Carte génétique du chromosome de *M. tuberculosis* H37Rv (47)

Le cercle extérieur montre l'échelle dans Mb, avec 0 représentant l'origine de la réplication. Le premier anneau de l'extérieur indique les positions des gènes d'ARN stables (les ARNt sont bleus, d'autres sont roses) et la région de répétition directe (cube rose); Le deuxième anneau vers l'intérieur montre la séquence codante par brin (dans le sens des aiguilles d'une montre, vert foncé, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, vert clair); Le troisième anneau représente l'ADN répétitif (séquences d'insertion, orange, famille 13E12 REP, rose foncé, prophage, bleu); Le quatrième anneau indique les positions des membres de la famille PPE (vert); Le cinquième anneau montre les membres de la famille PE (violet, excluant PGRS); Et le sixième anneau montre les positions des séquences PGRS (rouge foncé). L'histogramme (centre) représente le contenu G + C, avec 65% G + C en rouge (47)

3.3. Caractères épidémiologiques :

➤ **Mode de transmission :**

La tuberculose est une maladie à transmission interhumaine qui se fait essentiellement par voie aérienne à partir d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère orolaryngée. Lorsque le patient tousse ou éternue, il émet des particules infectantes. Il s'agit des « gouttelettes de Flugge » qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont susceptibles d'être inhalées par les sujets contacts (51) (Figure 35).

Les autres voies de transmission telle la voie digestive ou cutanéomuqueuse sont exceptionnelles. Les lésions tuberculeuses en communication avec le milieu extérieur autres que pulmonaires, sont sources de contamination faible telle que la tuberculose ganglionnaire ou ostéo-articulaire fistulisée, rénale ou digestive. La transmission percutanée du bacille tuberculeux est très rare (55).

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de crachats sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux. En général, le risque d'infection chez les contacts familiaux des patients tuberculeux est de 30% (52). La transmission est rapidement réduite avec un traitement efficace (53)(54).

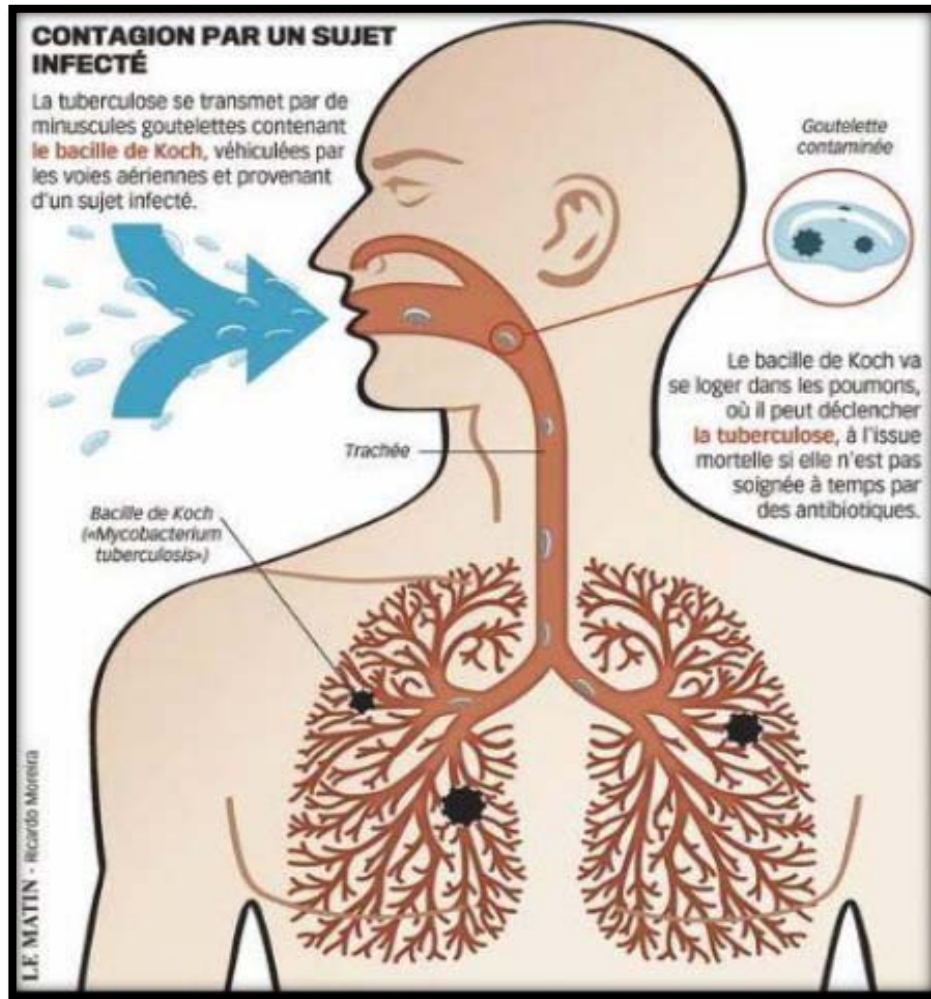


Figure 35 : Transmission interhumaine de la tuberculose pulmonaire (51)

➤ **Facteurs favorisant la transmission:**

La transmission des maladies infectieuses est influencée par les caractéristiques de l'environnement, de l'agent infectieux et de l'hôte, y compris les hôtes infectants et infectés. Pour les maladies directement transmissibles, il est essentiel de comprendre les caractéristiques du patient index qui influencent la capacité de transmettre l'infection pour concevoir des stratégies de contrôle efficaces. La propagation de la tuberculose est fortement influencée par les caractéristiques de l'individu infectieux, certains individus causant un nombre considérablement plus élevé de nouvelles infections, tandis que d'autres en produisent très peu ou pas (56).

En effet, quelles que soient les circonstances, la maladie tuberculeuse est le résultat d'un déséquilibre entre la charge bactérienne tuberculeuse (les bacilles présents dans l'organisme) et les défenses de l'organisme. Ces dernières peuvent être altérées par plusieurs paramètres comme la malnutrition, le diabète, une gastrectomie, une maladie rénale chronique et les conditions conduisant à une déficience immunitaire comme l'infection par le VIH ou un traitement à long terme (corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs) (Tableau XVII) (57).

Par ailleurs, Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques, comme la mise en évidence de fortes différences interethniques, qui montre, en particulier, une prévalence de la maladie plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasienne (58).

Tableau XVII: Facteurs de risque pour la tuberculose maladie (59)

En rapport avec le contagement tuberculeux	En rapport avec l'insuffisance des moyens de défense
<ul style="list-style-type: none">- Contage récent ou répété- Tuberculoses non ou insuffisamment traitées- Expositions professionnelles- Promiscuité- Séjour ou migration en provenance d'une zone de haute prévalence de tuberculose	<ul style="list-style-type: none">- Enfants, surtout de moins de 2 ans- Adolescents, jeunes adultes, sujet de plus de 65 ans- Tabagisme- Traitement immunodépresseur- Affections diverses : infection à VIH, dénutrition, diabète, IRCT, état post gastrectomie, transplantation etc.

4. Physiopathologie :

Une fois inhalées, les particules infectieuses se déposent dans les voies respiratoires. La majorité des bacilles sont piégés dans le mucus de la partie supérieure des voies aériennes puis sont évacués par les mouvements ciliaires. Les bactéries dans les particules qui échappent au système mucociliaire atteignent les bronchioles terminales et les alvéoles où elles sont

phagocytées par les macrophages alvéolaires. Les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques (CD) sont la première ligne de défense contre le *Mycobacterium tuberculosis* (immunité innée). La phagocytose initie une cascade d'événements qui aboutit soit à un contrôle efficace de l'infection, suivi à une infection tuberculeuse latente, soit à une progression vers la tuberculose maladie. Le résultat dépend essentiellement de la qualité des défenses de l'hôte et de l'équilibre entre les défenses de l'hôte et la mycobactérie qui se modulent réciproquement. L'infection par *Mycobacterium tuberculosis* se caractérise par une réponse immunitaire spécifique essentiellement de type cellulaire, accompagnées par l'immunité à médiation humorale (60).

Les cellules dendritiques activées, migrent jusqu'aux ganglions, y présentent les peptides bactériens aux lymphocytes T CD4 naïfs, qui après différenciation, retournent dans le poumon pour orchestrer la réponse anti-infectieuse. On y retrouve les trois types cellulaires indispensables à une réponse protectrice contre le BK : les macrophages, les lymphocytes T CD4 Th1 et les lymphocytes T CD8. Les lymphocytes T CD4 Th1 sont les cellules principales de la réponse anti-*M. tuberculosis*, et les cytokines majeures sont l'IFN γ , l'interleukine 2 (IL-2) et le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF α). L'IFN γ a un rôle pivot pour l'activation des macrophages (61). Les lymphocytes T CD8, capables aussi de produire de l'IFN γ , ont pour rôle de lyser les macrophages infectés et inefficaces (62).

Au niveau des ganglions, les macrophages infectés rejoignent la circulation sanguine. Les microorganismes peuvent ensuite diffuser par voie hématogène à toutes les parties du corps, en particulier les parties apicales postérieures des poumons, les épiphyses des os longs, les reins, les corps vertébraux. La survie des macrophages infectés permet aux mycobactéries de persister et même de proliférer avant que la réponse immunitaire adaptative sera activée par les cellules T spécifique qui ont été sélectionnés dans les ganglions lymphatiques régionaux; généralement dans 2-3 semaines après l'infection primaire. Cela aboutit à la formation de la lésion initiale pulmonaire (granulome primaire) (63) (figure 36).

Le développement du granulome est asymptomatique, son diagnostic repose sur la positivité de la réaction cutanée à la tuberculine (RTC), témoin de l'allergie tuberculinique, ou la libération in vitro d'IFN γ par les lymphocytes sensibilisés par M.tuberculosis: interferon gamma release assay (IGRA) (64).

L'infiltration tardive du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé, dont il apparait une nécrose qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques (nécrose caséeuse), et qui est caractérisée par un faible taux d'oxygène, un faible pH et des nutriments limités. Ces conditions restreignent la croissance bactérienne et correspondent à la phase de latence. Les lésions chez les personnes ayant un système immunitaire adéquat se fibrosent puis se calcifient, contrôlant avec succès l'infection de sorte que les bacilles sont contenus dans les lésions dormantes et cicatrisées. Les lésions chez les personnes dont le système immunitaire est moins efficace passent à la tuberculose progressive primaire. Celle-ci est classiquement caractérisée par une augmentation progressive de taille du granulome qui va finir par se rompre dans une bronche formant une caverne. Les bacilles à nouveau exposés à l'oxygène vont se multiplier intensément et la tuberculose va devenir rapidement évolutive (65).

Dans 90% des cas, l'évolution se fera vers la guérison spontanée, en laissant une cicatrice de primo-infection, on parle alors d'infection tuberculeuse latente au cours de laquelle la mycobactérie reste quiescente(66).

Dans les 10% de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est de 5 à 10% sur toute une vie. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contage. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie (67) (Figure 37).

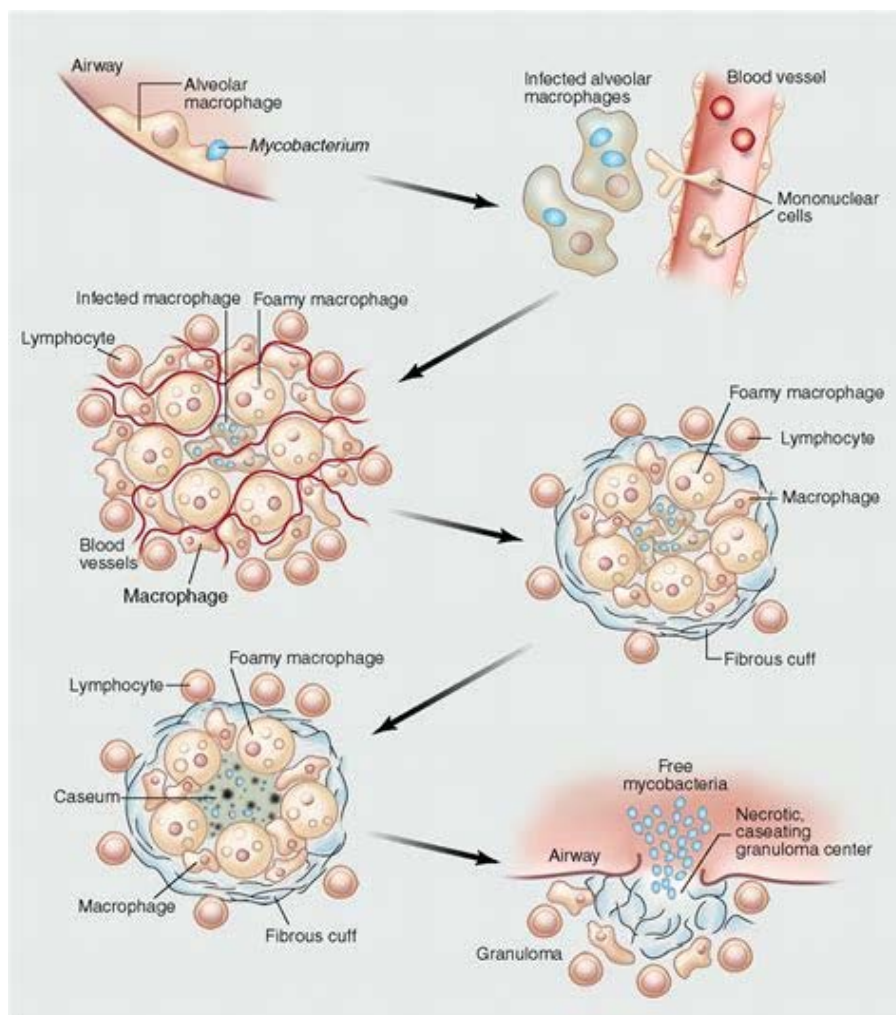
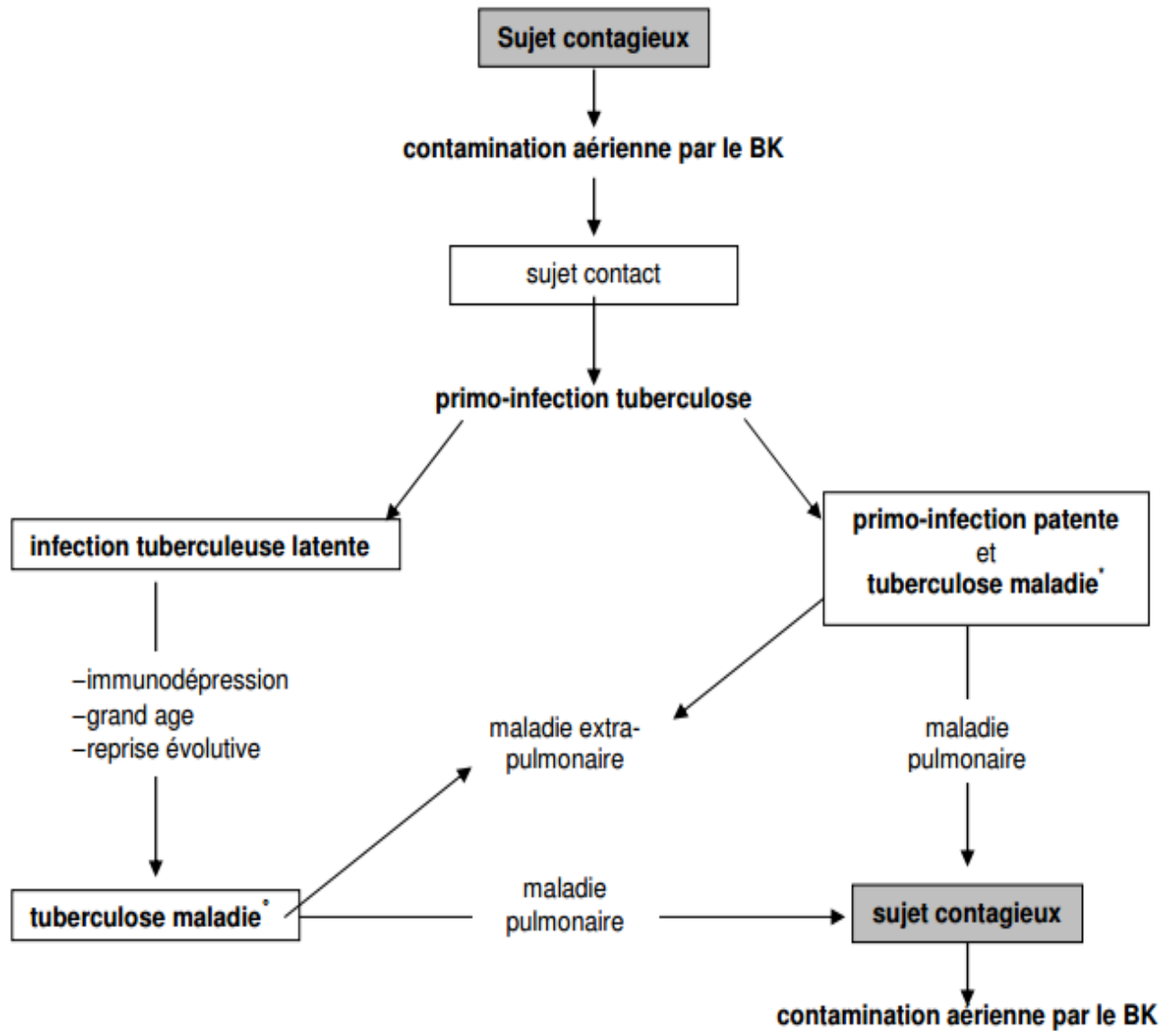


Figure 36 : Cycle de vie du *M.tuberculosis* (68)



*5% des patients développent une TM dans les 2 ans qui suivent la PIT

°environ 5% de patients supplémentaires développent une TM au-delà des 2 ans qui suivent la PIT

Figure 37: Histoire naturelle de la tuberculose (69).

5. Démarche diagnostique :

5.1 Données cliniques :

Les signes et symptômes de la tuberculose montrent des variations importantes en fonction de l'âge et de l'état immunitaire du patient et en fonction du stade de la maladie et de l'organe atteint. Le poumon est le site le plus fréquemment impliqué (80% des cas), mais le *M.tuberculosis* peut infecter n'importe quel autre organe (70).

a. La tuberculose pulmonaire :

Les localisations pulmonaires constituent la grande majorité des cas de tuberculose maladie et représentent la majorité des formes contagieuses. Le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent plusieurs semaines. Ces symptômes, associant des signes généraux et respiratoires, ne sont pas spécifiques occasionnant ainsi un retard diagnostique et un risque décontamination de l'entourage. La tuberculose pulmonaire comporte une forme primaire et une autre secondaire (tuberculose pulmonaire commune) (71)(72).

➤ La primo-infection tuberculeuse :

La primo-infection tuberculeuse (PIT) traduit le premier contact des BK avec l'organisme. Elle est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kératoconjonctivite phlycténulaire, une pleurésie sérofibrineuse ou bien encore des adénopathies externes. Ces derniers, peuvent être cervicales, sous-maxillaires, axillaires : sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation (73).

Le diagnostic de PIT est basé sur la mise en évidence de la réponse immunitaire spécifique. Deux types de tests d'immunodiagnostic sont disponibles: le test cutané tuberculinique, ou intradermoréaction (IDR) et les tests sériques de détection de l'IFN γ (73).

➤ **La tuberculose pulmonaire commune:**

• **Les signes généraux :**

Les signes généraux sont marqués par une fièvre généralement modérée et à prédominance nocturne. Elle peut prendre un aspect oscillant avec des frissons dans certaines formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes, surtout dans les formes évoluées de tuberculose. Une altération de l'état général (AEG) est observée mais souvent négligée par les patients. L'amaigrissement peut, dans les formes graves, dépasser 10 kg. L'anorexie et les malaises, fréquents dans la tuberculose évoluée, peuvent être les seuls signes de la maladie (71) (72).

• **Les signes respiratoires :**

La toux productive ou non peut être absente au début de la maladie, puis devient de plus en plus fréquente et survient surtout le matin. Cette dernière persiste plus de 3 semaines et ne répond pas au traitement. Les douleurs thoraciques sont présentes en cas d'épanchements pleuraux. Les hémoptysies inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic mais sont rarement massives. La dyspnée se voit dans les formes évoluées de la maladie ou en cas d'atteinte pleurale (71)(72).

La tuberculose pulmonaire peut être diagnostiquée dans un contexte aigu, à l'occasion d'une complication (hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax) ou d'une infection broncho-pulmonaire aiguë (66).

*b. **La tuberculose extra-pulmonaire :***

La TEP représente l'atteinte des différents organes par voie hématogène, lymphatique ou aérienne et elle peut être associée ou non à une forme pulmonaire. Les atteintes extra-pulmonaires les plus fréquentes sont les atteintes ganglionnaires, pleurales et ostéo-articulaires, alors que la plus redoutable reste l'atteinte méningée. Cependant elles peuvent impliquer aussi mais plus rarement l'appareil génito-urinaire, la cavité péritonéale ou d'autres sites (76).

Les signes et les symptômes varient en fonction des organes concernés. Si la tuberculose atteint la colonne vertébrale, les patients rapportent des douleurs dorsales ou lombaires. On note des signes urinaires, hématurie si l'atteinte est rénale et des adénopathies palpables si l'atteinte est ganglionnaire (74) (75).

5.2 Données paracliniques :

a. Examens radiologiques :

L'imagerie reste un moyen très important dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de la tuberculose, la sémiologie radiologique oriente le diagnostic devant des images spécifiques très évocatrices. Les examens radiologiques seront demandés en fonction du tableau clinique et de l'organe atteint (77) (78).

a.1. Tuberculose pulmonaire :

Dans la tuberculose pulmonaire, la sémiologie de base des lésions induites par celle-ci est très polymorphe comportant des opacités alvéolaires, des images nodulaires, des images cavitaires et la miliaire (58). La tuberculose primaire peut se manifester radiologiquement par des opacités parenchymateuses prédominant dans les lobes inférieurs et moyens, ces lésions se résorbent sans laisser de séquelles mais cette résolution peut prendre jusqu'à 2 ans (Figure 38) .Les adénopathies (ADP) sont le plus souvent unilatérale (60) (Figure 39).

La TDM est plus sensible pour détecter cette atteinte et déceler une hypodensité centrale correspondant à la nécrose caséuse et une prise de contraste périphérique en anneau après injection de produit de contraste, correspondant au tissu inflammatoire granulomateux (61) (Figure 40).

Après réactivation d'une lésion tuberculeuse antérieure (forme post primaire), l'atteinte ganglionnaire est moins fréquente, alors que l'excavation est caractéristique de cette forme(58) (Figure 41). La présence de lésions cavitaires est un facteur significativement associé à la positivité de la recherche de BK dans les expectorations du fait de la plus grande richesse bacillaire des cavernes. Ces lésions sont identifiées sur la radiographie du thorax qui peut visualiser des images

aériques, rarement hydro-aériques, de contours souvent anfractueux, à limites nettes et à parois épaisses(60). La détection, à la TDM, de la bronche de drainage et de micronodules autour de ces images cavitaires oriente vers le diagnostic de tuberculose (59)(61) (Figure 42).



Figure 38 : Radiographie du thorax de face : opacité alvéolaire systématisée du lobe moyen(79)



Figure 39: Radiographie du thorax de face : Adénopathies hilaires droites: tuberculose ganglionnaire (80)

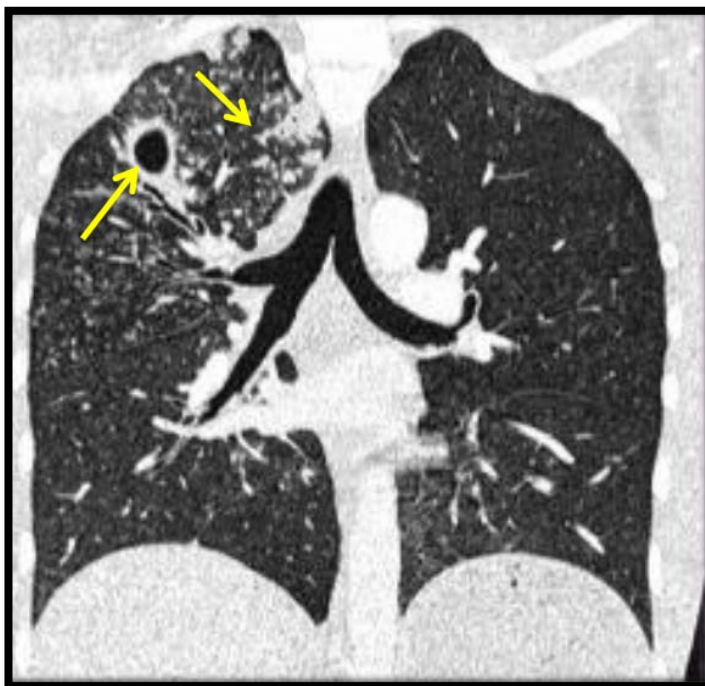


Figure 40 : Reconstruction coronale montrant une image cavitaire apicale droite et des images micronodulaires (62)

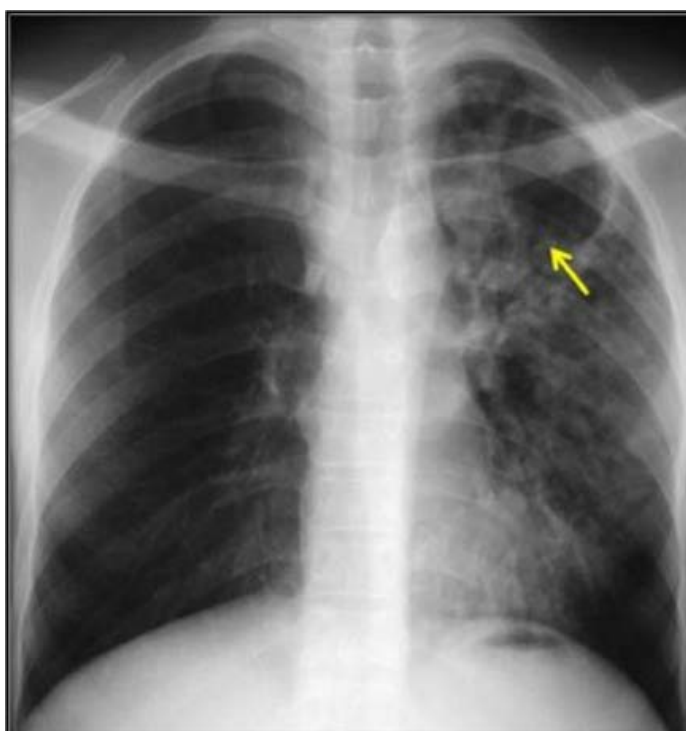


Figure 41 : Radiographie de thorax face : image cavitaire apicale gauche(81)

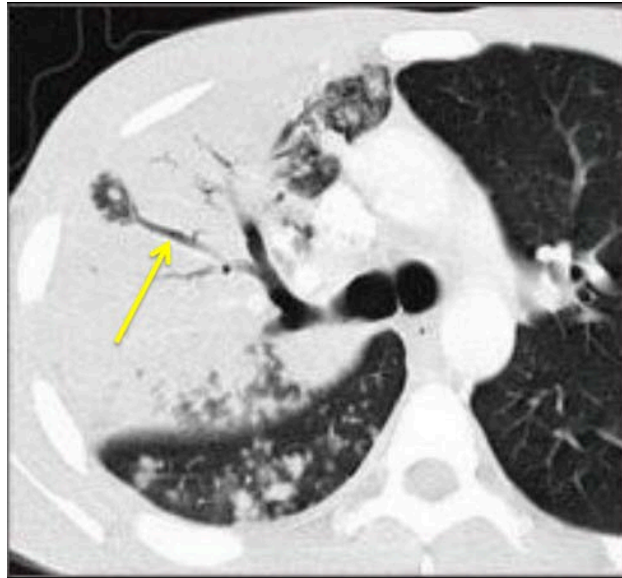


Figure 42 : Coupe scannographique axiale montrant une pneumonie tuberculeuse avec visualisation de la bronche de drainage(81)

a.2. Tuberculose extrapulmonaire :

➤ **Tuberculose pleurale :**

La radiographie thoracique révèle habituellement un épanchement pleural unilatéral faible à modéré. Dans un tiers des cas, un infiltrat pulmonaire sous-jacent peut être observé (82)(Figure 43). La tomodensitométrie thoracique (TDM) améliore la précision du diagnostic en documentant les lésions parenchymateuses et les adénopathies associées (83).

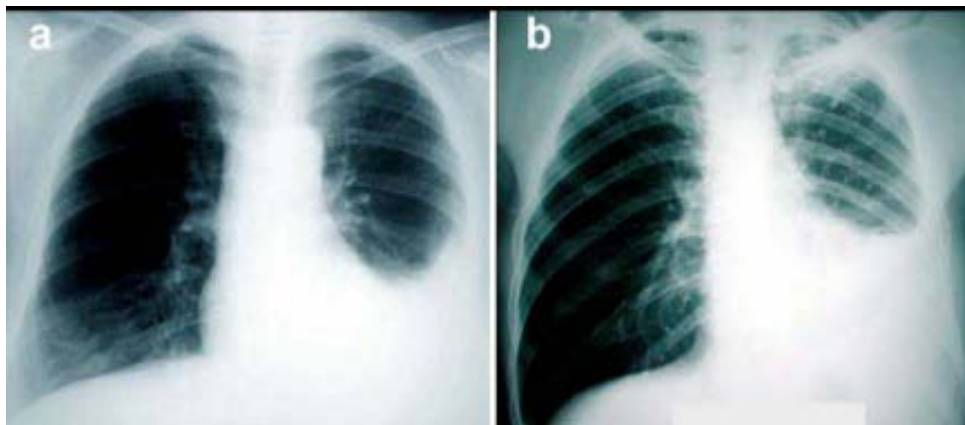


Figure 43: Epanchement pleurales sans lésion parenchymateuse (a) et infiltration pulmonaire du lobe supérieur (b) (82)

➤ **Tuberculose du système nerveux central (SNC) :**

L'application de la tomodensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a grandement facilité l'évaluation et la prise en charge des patients atteints de tuberculose du SNC (84). L'IRM est un examen de premier plan dans le diagnostic et la surveillance des méningites tuberculeuses. Elle peut révéler une arachnoïdite basale avec hyperdensité spontanée et rehaussement après injection de produit de contraste, une hydrocéphalie, des infarctus ou un tuberculome associé (85) (figure 44).

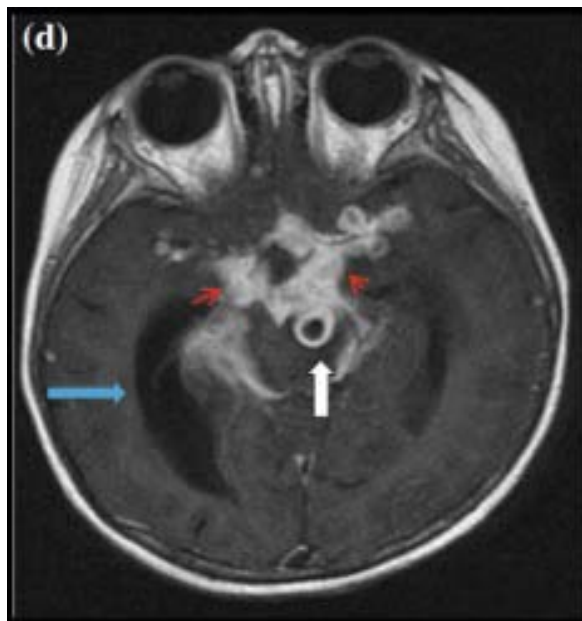


Figure 44 : IRM montrant un tuberculome (grande flèche blanche), rehaussement méningée basale (petites flèches rouges) et hydrocéphalie (flèche bleue) chez un enfant de 2 ans atteint de méningite tuberculeuse (86)

➤ **Tuberculose osseuse :**

On distingue la tuberculose spinale (mal de Pott), qui est la forme la plus répandue. L'IRM reste l'examen de choix montre une atteinte disco vertébrale plus épidualite souvent accompagné d'un abcès du psoas et une compression médullaire (87) (Figure 45).



Figure 45: Image par résonance magnétique (IRM) d'un patient atteint de tuberculose spinale, montrant la destruction des corps vertébraux à T10-T12 et la compression de la moelle épinière

(87)

b. Examens d'orientation :

b.1. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) :

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) mise au point par Charles Mantoux en 1907, est le plus vieux test utilisé pour le diagnostic de la tuberculose latente. Ce test consiste à injecter un extrait antigénique appelé dérivé protéique purifié (DPP), obtenu à partir de filtrats de cultures des souches de *M.tuberculosis* sur des milieux synthétiques. Cet extrait injecté à la face antérieure de l'avant-bras, induit une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée de 48 à 72 heures (88).

Les professionnels de santé doivent maîtriser parfaitement la réalisation de l'IDR pour en assurer la reproductibilité: injection rigoureusement intradermique, sur la face antérieure de l'avant-bras de 0,1 mL de tuberculine. La lecture se fait à la 72e heure en mesurant le diamètre d'induration (88) (figure 46).

L'interprétation de l'IDR à la tuberculine repose sur la taille de l'induration. Elle nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, l'hypersensibilité retardée antérieure du patient, une éventuelle immunodépression, la notion d'un contact avec une personne tuberculeuse bacillifère. Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est < 5 mm alors que lorsque le diamètre d'induration est ≥ 5 mm elle est jugée comme étant positive (88).

Quoique simple, sensible et peu coûteux, ce test présente certaines insuffisances. L'IDR peut être faussement positive en cas de vaccination par le BCG, d'infections à mycobactéries atypiques (> 200 antigènes communs avec BCG et mycobactéries atypiques) ou suite à un effet « booster » induit par la répétitivité de l'IDR chez un sujet antérieurement « négatif » (89). Son interprétation est subjective (opérateur dépendante). Le test nécessite deux visites, l'une pour le réaliser, l'autre pour sa lecture : on estime à environ 30% les patients non compliant qui ne se représentent pas pour la lecture (90).

L'injection intradermique de la tuberculine reste un test controversé. Elle n'apporte pas d'arguments formels au diagnostic. Sa sensibilité et sa spécificité sont peu satisfaisantes. En revanche, un virage tuberculique a plus de valeur d'orientation diagnostique surtout dans un pays de forte endémie tuberculeuse (91).



Figure 46 : Test tuberculique (91)

b.2. Tests de quantification de l'interféron gamma (INF γ) :

Le principe de ces tests repose sur la détection de la production d'IFN γ par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de M.tuberculosis. Ils sont absents de la souche vaccinale et des mycobactéries non tuberculeuses à l'exception de M.kansasii, M.szulgai, M. marinum et M.flavesens(89). Ces tests mettent en évidence la réaction immunitaire de type cellulaire, témoin d'une sensibilisation antérieure, sans distinction entre une infection récente ou ancienne (89)(92).

La technique consiste à réaliser un simple prélèvement sanguin veineux et à le placer dans un tube hépariné qui comporte sur ses parois un équivalent de la tuberculine: un antigène est ainsi mis en contact avec le sang du patient, à 37° pendant 24H, par le laboratoire. Il se produit alors une libération de cytokines dont l'IFN γ qui peut être dosé. Une seule consultation est nécessaire pour ce test (93).

Le principal avantage de ces tests est leur bonne spécificité par rapport à l'IDR, puisqu'ils ne présentent pas de réaction croisée induite par la vaccination par le BCG ou par une sensibilisation par des mycobactéries non tuberculeuses (93).

Deux tests commerciaux ont été développés à partir de ce principe, avec des technologies un peu différentes : le Quantiferon-TB® basé sur la méthode ELISA pour quantifier le taux d'interféron INF γ libéré par les lymphocytes T et le test appelé T-SPOT-TB® qui est le plus répandu et le plus performant utilisant la méthode ELISPOT pour déterminer le nombre de cellules mononuclées sanguines libérant l'IFN γ (94).

La sensibilité du T-SPOT, du QFT-G et de l'IDR est respectivement de 91%, 83% et 89% (94). L'avantage majeur que présente les tests interferon gamma release assays (IGRA) est leur bonne spécificité. Elle est comprise entre 97% et 100% (92). Cette spécificité est significativement supérieure à celle de l'IDR qui est de 88,7% (89).

b.3. Autres examens :

La numération formule sanguine (NFS) et les analyses biochimiques de routine sont souvent normales au cours de la tuberculose pulmonaire. La protéine C-réactive (CRP) est élevée chez 85% des patients (95). Dans les formes évoluées de la maladie, une anémie normocytaire, une hyperleucocytose ou une monocytose sont observées. L'hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ou à une insuffisance surrénalienne peut être observée (96). Une hypoalbuminémie avec hypergammaglobulinémie peuvent survenir plus tardivement. Dans les pays à haute prévalence d'infection par le VIH, la sérologie VIH est recommandée en raison de la fréquence importante de la coinfection (97).

c. Examens de confirmation:

Le diagnostic de la tuberculose est évoqué devant des données cliniques et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique par la mise en évidence de *M.tuberculosis* dans les prélèvements pathologiques (88) (98).

c.1. Prélèvements :

Le matériel soumis à la culture mycobactérienne comprend une grande variété de fluides corporels, ainsi que des échantillons de tissus.

➤ **Formes pulmonaires :**

Pour la tuberculose pulmonaire on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et/ou au lavage broncho-alvéolaire. Il est aussi nécessaire de répéter les prélèvements vu la multiplication lente du BK, ainsi Le nombre optimal de prélèvements est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs), à réaliser avant la mise en route du traitement antituberculeux(98).

En 2007, l'OMS recommandait 2 prélèvements 2 jours successifs (spot morning) au lieu de 3 et depuis 2009, 2 prélèvements successifs le même jour (spot-spot) (99).

Les prélèvements sont recueillis le matin, à jeun, dans des flacons stériles étiquetés au nom du patient et fermé de manière parfaitement hermétique. Il est recommandé d'éviter le rinçage de la bouche avant les expectorations car la contamination des prélèvements par l'eau de distribution du réseau ou d'autres liquides peuvent contenir des mycobactéries de l'environnement. Les prélèvements doivent être rapidement transportés au laboratoire pour éviter la multiplication d'autres bactéries ou champignons et sont conservés au froid (+4 °C) en attendant leur manipulation (100).

➤ **Formes extrapulmonaires :(88)**

En cas d'adénopathies, l'exérèse est préférable à la ponction-aspiration.

Pour le diagnostic de méningite tuberculeuse, le liquide céphalorachidien (LCR) est prélevé par ponction lombaire. Afin d'optimiser la découverte de bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique et en culture, il est souhaitable de prélever au moins 2ml de LCR et de signaler au laboratoire la suspicion de tuberculose.

En cas de suspicion de tuberculose rénale, les urines sont prélevées trois jours de suite, si possible après restriction hydrique.

Dans les formes disséminées, fréquentes chez les immunodéprimés, notamment les patients séropositifs pour le VIH, *M. tuberculosis* peut être cherché par hémoculture. Le prélèvement est réalisé sur tube spécial pour centrifugation-lyse, soit sur flacon spécial contenant un milieu de culture lytique radioactif ou froid. Le prélèvement de sang sur tube conventionnel n'est pas recommandé.

En cas de biopsie (plèvre, péritoine, bronche, os, péricarde, foie, ganglion lymphatique, etc.), il convient de fractionner le prélèvement :

- ❖ Un premier fragment est placé dans un tube sec, destiné à la bactériologie. Si le fragment est très petit et si l'analyse ne peut être effectuée rapidement, on ajoute quelques gouttes d'eau distillée stérile (et non de sérum salé isotonique) pour l'examen bactériologique. La culture positive apportera la preuve formelle du diagnostic de tuberculose.

- ❖ Un second fragment est destiné à l'examen anatomopathologique. Il peut être placé dans le formol, mais pas dans le liquide de Bouin qui altère l'acido-alcool-résistance. La présence de granulomes épithélio-gigantocellulaires est un argument présomptif dans un contexte clinique évocateur. La nécrose caséuse constitue la lésion spécifique.

c.2. Examen microscopique direct:

L'examen microscopique direct demeure un outil très simple et rapide renseignant sur la présence du M.tuberculosis dans les échantillons biologiques. La technique repose sur l'utilisation de la propriété acido-alcool-résistance des mycobactéries révélée par la coloration fluorescente à l'auramine qui est nettement plus sensible que la coloration de Ziehl-Neelsen, surtout dans les formes pauci-bacillaires (< 10 bacilles pour 100 champs) avec un gain de 10%, d'où son utilisation dans le dépistage de masse. Le coût élevé des microscopes à fluorescence utilisant des lampes à vapeur de mercure a limité dans le passé la généralisation de cette technique et son utilisation dans les régions où la tuberculose est endémique (101).

L'avènement de nouvelles technologies dans ce domaine a permis de contourner ce problème. Le remplacement des lampes à mercure par le système Light Emitting Diode (LED) a facilité le développement et la généralisation de la microscopie à fluorescence. Par rapport aux microscopes à fluorescence conventionnels, les microscopes LED sont moins coûteux, nécessitent moins d'énergie et sont capables de fonctionner sur piles. De plus, la lecture microscopique ne nécessite pas le recours à l'obscurité (chambre noire) (102) (103). Selon les données de L'OMS, la microscopie LED (M-LED) a montré une sensibilité et une spécificité respectivement de 84% et 97% quand la culture est prise comme référence (103) (104)

Les BAAR apparaissent sous forme de bacilles verts fluorescents pour les frottis colorés à l'auramine (Figure 47) et roses sur fond bleu après coloration de Ziehl-Neelsen (Figure 48 et 49) (98)(100).

La principale limitation de l'examen direct est le manque de sensibilité, qui varie considérablement (20 à 80%) et est particulièrement faible chez les patients atteints de tuberculose paucibacillaire, y compris les enfants, les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire ou ceux qui sont co-infectés par le VIH. La spécificité est susceptible de varier considérablement en fonction de la prévalence locale des infections par des mycobactéries non tuberculeuses. Dans les régions où l'incidence de la tuberculose est élevée, la spécificité de l'examen direct est élevée (95 à 98%) (103).

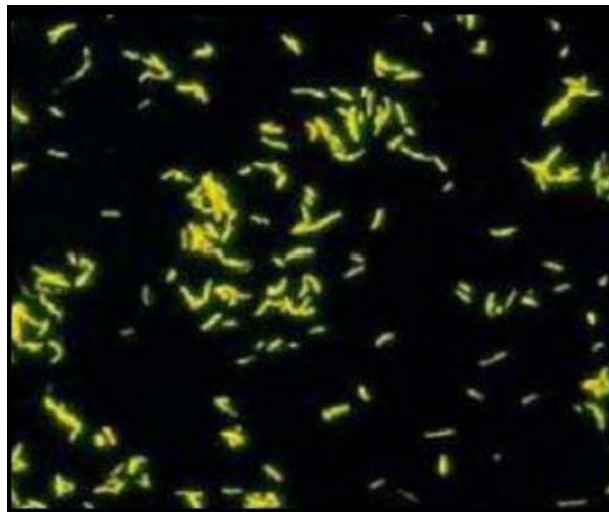


Figure 47 : Morphologie des bacilles de tuberculose après coloration à l'auramine (105)

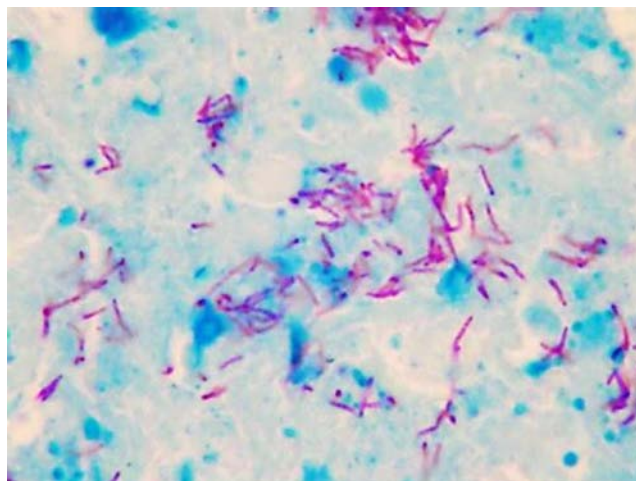


Figure 48 : Aspect microscopique de Mycobacterium Tuberculosis après coloration de Ziehl Neelsen (26)

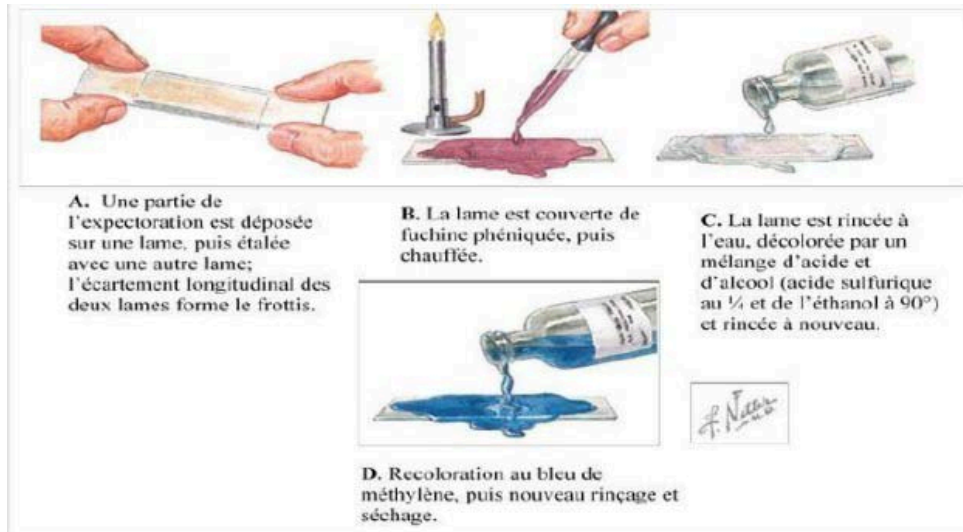


Figure 49 : Méthode de coloration à chaud de Ziehl-Neelsen(72)

c.3. Culture :

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose, associée à une étape préalable de décontamination-fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes, les prélèvements considérés comme stériles tels que le LCR, le sang et les lésions fermées (ponctions ou biopsies) sont directement mis en culture sans décontamination préalable. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité est de 60 à 90% meilleure que celle de la microscopie directe. Elle permet de confirmer les cas, d'obtenir la souche et de l'identifier, de porter le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Elle renseigne également sur la viabilité du germe (88)(104) (106).

Les milieux de culture mycobactériens classiques comprennent des milieux à base d'œuf, à base d'agar, liquides et sélectifs. Parmi les milieux à base d'œufs on a les milieux de Lowenstein-Jensen (L-J) et Petraghani. Ce dernier est le plus inhibiteur des bactéries contaminantes en raison de la teneur élevée en vert de malachite. Tous sont des milieux complexes et comprennent les œufs entiers, la farine de pomme de terre, les sels, le glycérol et le vert de malachite (107).

Le bacille tuberculeux se cultive en aérobie strict entre 35 et 37 °C. En raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines et dépend de la charge bactérienne et du milieu utilisé, respectivement compris entre 2 et 6 semaines pour le milieu solide, et 1 et 4 semaines pour le milieu liquide(104)(106).

Ce sont les systèmes de cultures liquides automatisés introduits depuis une dizaine d'années, qui sont actuellement les plus performants, ils ont une sensibilité d'environ 10% supérieure à celle du milieu solide. Ces cultures liquides réduisent considérablement le temps de détection par rapport aux cultures sur milieu solide en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative (107) (108). Ils permettent également d'avoir rapidement un antibiogramme pour les antibacillaires de première ligne soit en 2 à 8 jours(109). Cependant ce type de culture expose à un risque élevé de contamination et le coût reste élevé. La meilleure performance de la culture réside dans la combinaison des milieux solides et liquides, car certaines souches ne poussent qu'en milieu liquide et d'autres en milieu solide (110) (111).

Parmi ces systèmes, on peut citer le BACT/Alert 3D automatisé, la méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) et Méthode Versa TREK (TREK diagnostic system).

La méthode Mycobacterial growth indicator tube (MGIT) :L'automate de culture MGIT (Bactec MGIT 960) effectue une mesure automatisée de la croissance bactérienne (Figure 50). Il a remplacé le système Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence dans le tube d'un sel de ruthénium qui émet une fluorescence visible en lumière violette lorsque la pression partielle en oxygène diminue dans le tube, signant la croissance des micro-organismes(104) (Figure 51).

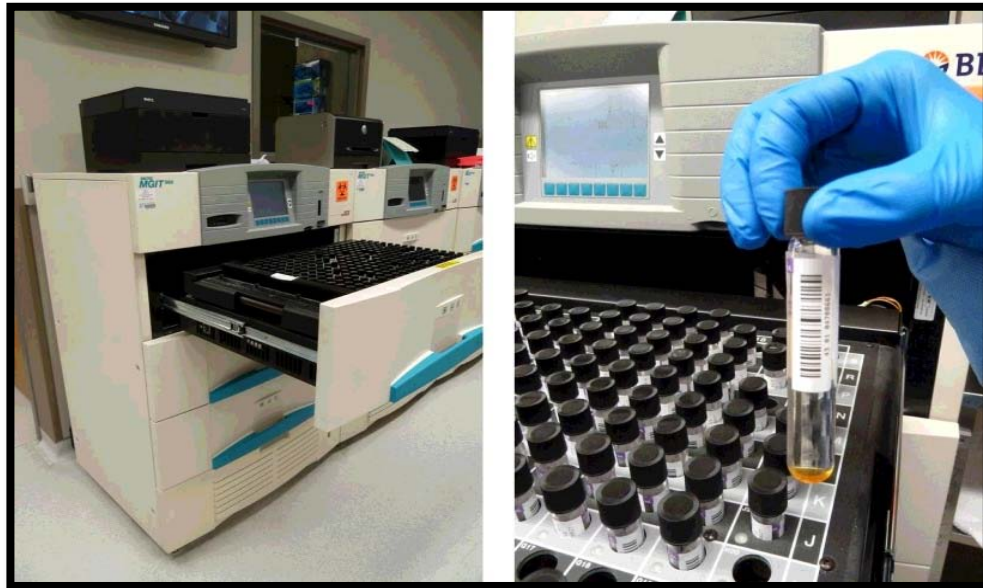


Figure 50: Automate Bactec MGIT 960 et tubede culture en milieu liquide(112)

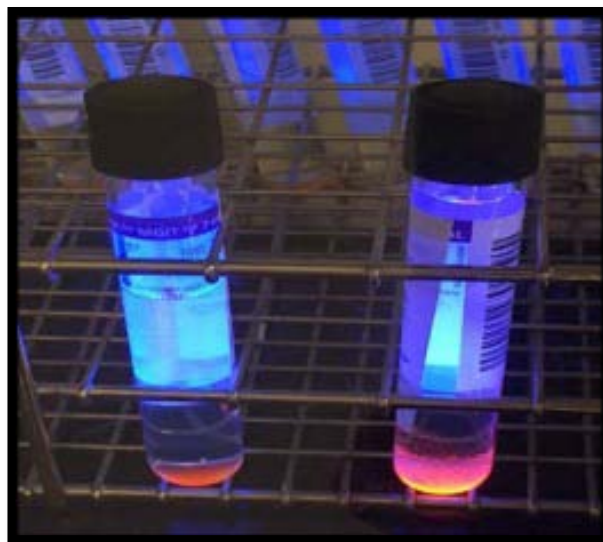


Figure 51 : Le tube MGIT 960 à droite contient des mycobactéries en croissance et est fluorescent lorsqu'il est exposé à la lumière UV. En revanche, le tube de gauche ne contient pas de mycobactéries (98)

La méthode BacT/Alert : c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon (104).

La méthode Versa TREK : il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression. La technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne (113).

➤ **Identification des cultures :**

• **Identification phénotypique et biochimique :**

Devant une culture positive la différenciation du complexe tuberculosis des autres mycobactéries atypiques est capitale ; leur prise en charge fait appel à des protocoles thérapeutiques différents. Les souches de *M. tuberculosis* sont classiquement identifiées par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) (Figure 52) et des tests biochimiques : Niacine test, Catalase test, Nitrate réductase test (NRA) (recherche de la production d'acide nicotinique ou de niacine, de la présence de nitrate réductase, de l'activité catalase thermostable et thermolabile (positive à 22°C et négative à 68°C), et de la sensibilité à l'acide p-nitrobenzoïque) (88).



Figure 52: Colonies de *M.tuberculosis* après culture sur milieu de Lownstein-Jensen(105)

- **Identification antigénique :**

D'autres méthodes commencent à apparaître pour le diagnostic de la TB. Ces techniques profitent à la fois des progrès dans la connaissance de la biologie de MTB et de la découverte de nouvelles protéines cellulaires ou excrétées.

Deux marqueurs biologiques ont démontré leur utilité pour le diagnostic immunochromatographique de la tuberculose (107) :

Le premier test d'identification après culture repose sur la détection de l'antigène MPT64. Cette détection sur kit unitaire est réalisée en 15 minutes à partir de culture en milieu solide ou liquide. La sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 99%. Ce test permet d'identifier le complexe tuberculosis, hors BCG, dès la positivité de la culture (114).

Le deuxième test est réalisé directement sur les urines du patient suspect de tuberculose et repose sur la détection de lipoarabinomannane (LAM). Ce test peu coûteux, rapide et facile est utilisé dans les pays en voie de développement à forte incidence de coinfection tuberculose-VIH où il présente une valeur prédictive positive (VPP) de 80% (115).

Au total, Les avantages de la culture résident dans son faible coût et sa spécificité. En revanche, la lenteur du développement des colonies bactériennes est un inconvénient majeur ainsi que la faible probabilité d'avoir un résultat positif dans les formes extra-pulmonaires et chez l'enfant où les cultures sont positives dans moins de 50% des cas (113).

c.4. Tests génotypiques :

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées technologiques permettant d'améliorer sa sensibilité et sa rapidité. Les techniques moléculaires sont de plus en plus utilisées, grâce à leur haute sensibilité, spécificité et le délai réduit des résultats (116).

Leur principe repose sur l'amplification génique (TAG) ou moléculaire (TAN) qui consiste à détecter et à amplifier une séquence nucléique spécifique de complexe M.tuberculosis directement dans les prélèvements à visée diagnostique. Ces techniques ont également l'avantage de détecter les mutations au niveau des gènes les plus fréquemment associés à la résistance aux antituberculeux, en identifiant au niveau de certains gènes des mutations conférant une résistance (116)(117). Dans les régions où la prévalence de ces mutations est élevée, la sensibilité des tests moléculaires rapides peut être diminuée (118).

➤ **Tests moléculaires rapides (TMR):**

• **Test Xpert MTB/RIF :**

Le test Xpert est la première technologie automatisée d'amplification des acides nucléiques (NAA). Il a été approuvé par l'OMS en 2010 (119). Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée semi-quantitatif permettant d'établir à la fois la présence de M. tuberculosis et des mutations les plus fréquentes du gène rpoB indiquant une résistance à la rifampicine en moins de 2 heures (104).

Il est réalisé sur la plateforme GeneXpert® (Cepheid). Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser, à la demande et dans une seule cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex. L'amplification génique cible la région de 81 paires de base (pb) du gène rpoB, qui code la sous-unité de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine. Cinq sondes de type « balise moléculaire » couvrent l'ensemble de cette région et s'hybrident avec les séquences sauvages (106) (Figure 53).

Les études récentes sur l'évaluation de la performance diagnostique de ce test ont montré que la sensibilité par rapport à la culture était de 99% pour les prélèvements à microscopie positive mais de 68% pour les prélèvements à microscopie négative, et 79% pour les patients infectés par le VIH. Plusieurs études ont rapporté une utilisation réussie du test Xpert MTB / RIF sur des échantillons extrapulmonaires, avec des sensibilités de 80% et une spécificité très élevée sur tous les échantillons atteignant 99% (120).

Les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra donnent simultanément des résultats pour la détection de *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine. La sensibilité du test Xpert MTB/RIF Ultra est supérieure à celle du test Xpert MTB/RIF (+ 5% par rapport à Xpert MTB/RIF). Le test Xpert MTB/RIF Ultra fournit un résultat « trace », qui correspond à la plus faible charge bacillaire de *M. tuberculosis* détectable. Il est préféré chez les patients infectés par le VIH, les enfants, les échantillons extrapulmonaires et échantillons de crachats négatifs à l'examen microscopique. Sa spécificité est moindre chez les patients ayant des antécédents de TB car un résultat « trace » peut signifier que l'échantillon contient des fragments de bacilles morts(121) (122).

L'OMS a validé leur utilisation sur la biopsie ou aspiration des ganglions lymphatiques, le LCR, le liquide pleural et le liquide synovial (123). Les tests Xpert peuvent être réalisés sur tout échantillon de biopsie (ganglions lymphatiques, os, peau, matériel de résection, etc.) avec de bonnes performances. Diverses études ont montré que les performances des tests Xpert étaient acceptables pour d'autres échantillons (liquide péritonéal (124) et péricardique (125), selles (126)(127), urine (128)). Les tests Xpert sur le sang ont une faible sensibilité par rapport à la culture et ne sont pas recommandés en routine (129).

À la lumière des preuves supplémentaires, en 2021, l'OMS a mis à jour ses lignes directrices et a recommandé d'utiliser les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra comme tests de diagnostic initial plutôt que la microscopie et/ou la culture pour les échantillons pulmonaires et extrapulmonaire (127)(130).

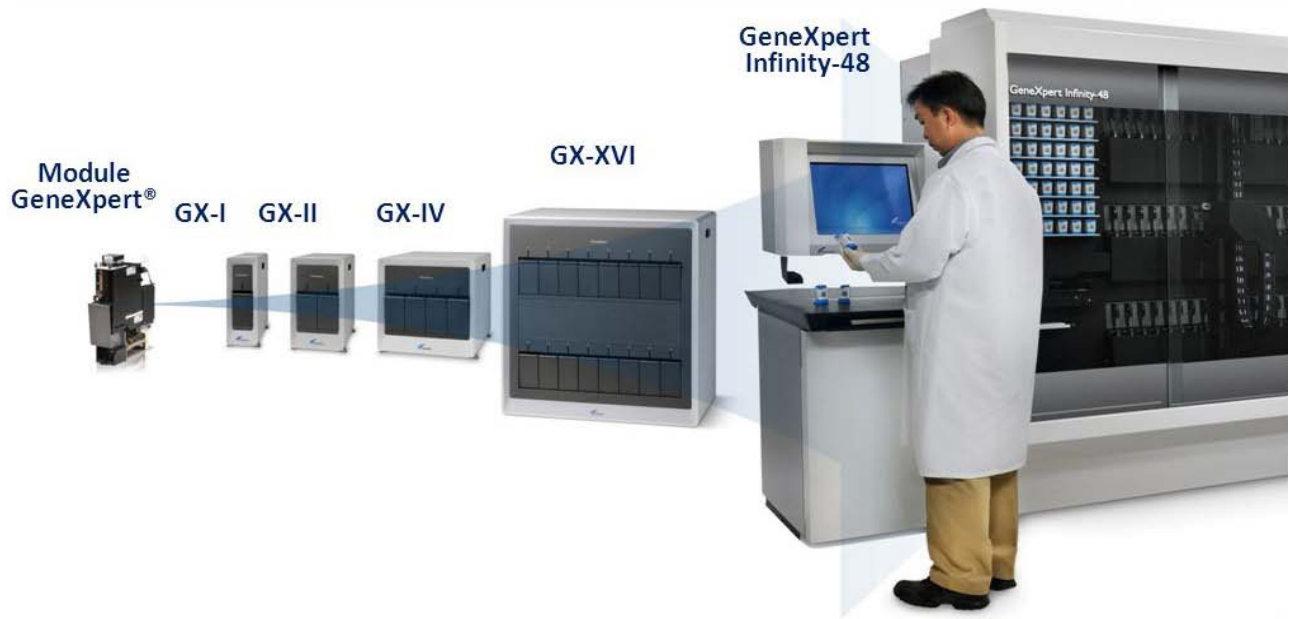


Figure 53 : Présentation de la plateforme du système GèneXpert MTB/RIF (131)



Figure 54 : Les différentes étapes du test GeneXpert (131)

- **Test Hain FluoroType MTB :**

Le test FluoroType MTB est un test semi-automatisé, utilisant la PCR en temps réel pour détecter *le complexe M. tuberculosis* à partir d'échantillons pulmonaires et extrapulmonaires basés sur la technologie de fluorescence HyBeacon. Les sondes HyBeacon sont des oligonucléotides simple brin marqués avec des fluorophores, et l'hybridation de ces sondes avec l'ADN amplifié provoque une augmentation de la fluorescence. Une discrimination supplémentaire des séquences cibles est effectuée avec une analyse de la courbe de fusion. L'extraction d'ADN peut être effectuée manuellement ou à l'aide d'un système automatisé d'extraction d'ADN (GenoXtract). Ce test est réalisé à l'aide d'un fluorocycleur (132).

L'interprétation des résultats est entièrement automatisée, éliminant ainsi la subjectivité de l'interprétation de l'opérateur. Le système fournit les résultats dans les 3 heures (132).

Une évaluation prospective du système dans un contexte à faible incidence a révélé que la sensibilité et la spécificité étaient respectivement 88,1% et 98,9%, par rapport à la culture (132).

- **Test d'hybridation inverse sur bandelettes:**

Ces techniques appelées aussi « Line probe assay », sont devenues en 2008 la première méthode moléculaire approuvée par l'OMS pour la détection de *M.tuberculosis* et la pharmacorésistance à la rifampicine et/ou l'isoniazide (133). L'identification par amplification et hybridation se fait en quelques heures à partir de la culture ou directement sur les crachats (117).

Le *M.tuberculosis* peut être mis en évidence par la technique d'hybridation inversée qui cible l'ADNr 23S (kit GenoType® Mycobacterium CM/AS). Le test INNO-LIPA MYCOBACTERIA permet la détection des bactéries du genre *Mycobacterium* et l'identification de 16 espèces mycobactériennes différentes (106).

Ces méthodes moléculaires ont l'avantage de fournir des résultats rapides, en quelques heures, pour les patients à frottis positif. Pour les patients à frottis négatif, une culture primaire est nécessaire avant de réaliser le test. Cependant, les principales contraintes de ces tests sont leur coût élevé, le haut niveau de technicité requis pour le personnel, les infrastructures nécessaires et le risque important de contamination croisée (134).

- **Séquençage du génome :**

Les méthodes de séquençage comprennent le séquençage de Sanger (méthode de référence) et le séquençage de nouvelle génération (NGS). L'avantage du NGS est de fournir des résultats pour un grand nombre de gènes en une seule réaction, contrairement au séquençage de Sanger (135).

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) fait référence aux technologies de séquençage à haut débit utilisées pour déterminer la séquence nucléotidique d'un génome entier (WGS) ou d'une partie d'un génome (NGS ciblé) dans un seul volume de réaction biochimique. Le NGS est réalisée par des méthodes de séquençage qui sont capables de séquencer simultanément plusieurs fragments d'ADN en parallèle et qui sont ensuite reconstitués par assemblage de novo et alignés sur un génome de référence connu à l'aide d'outils bio-informatiques. Le NGS surmonte de nombreuses difficultés notables associées aux tests phénotypiques conventionnels ainsi que les limites d'autres tests moléculaires moins complets (135).

Le NGS est actuellement la seule approche capable d'interroger des centaines de cibles pangénomiques en parallèle et de tester simultanément la résistance à plusieurs médicaments antituberculeux de première et deuxième intention. En conséquence, il peut détecter des mutations rares qui sont généralement manquées par des analyses moléculaires rapides. Le séquençage permet également l'identification des espèces, le génotypage et la détection des populations mixtes et de l'hétérorésistance dans un échantillon (136).

Le NGS ciblé génère des données de séquence à des locus génétiques spécifiques. Les tests NGS ciblés tout-en-un sont disponibles commercialement et peuvent fournir un résultat complet sans avoir besoin de culture. Par exemple, le test Deeplex®-MycTB qui permet le génotypage d'espèces mycobactériennes et la prédiction de résistance pour jusqu'à 15 médicaments sur la base du séquençage de jusqu'à 18 cibles associées à la résistance.

Le WGS a un avantage par rapport au NGS ciblé car il peut fournir des informations sur l'ensemble du génome. Ceci est utile pour identifier les chaînes de transmission, les groupes de maladies et les épidémies, ainsi que pour identifier de nouveaux mécanismes de résistance pour les médicaments existants et nouveaux. Le WGS ne peut actuellement être effectué de manière fiable et avec un bon rapport coût-efficacité qu'avec des souches bactériennes parce qu'il nécessite de grandes quantités d'ADN de bonne qualité, en revanche le NGS ciblé peut être appliqué directement sur des échantillons d'expectoration conservés (137).

Le NGS nécessite actuellement une infrastructure de laboratoire avancée et une expertise moléculaire très approfondi ce qui représente un défi d'intégration programmatique dans les flux de travail de laboratoire existants en raison des coûts perçus et des obstacles techniques (138).

L'essor des techniques de biologie moléculaire a révolutionné le diagnostic de la tuberculose et de la résistance aux médicaments. Cependant, elles restent des tests de dépistage dont les résultats doivent être confrontés aux méthodes phénotypiques de référence (139).

c.5. Tests de sensibilité aux antibacillaires:

➤ **Tests phénotypiques :**

Les tests phénotypiques de référence pour l'étude de la sensibilité aux antituberculeux de première intention (rifampicine, isoniazide, éthambutol, streptomycine et pyrazinamide), ou antibiogramme, utilisent la méthode des proportions en milieux solides, mais récemment ils sont le plus souvent réalisés en milieu liquide (l'automate Bactec MGIT 960 ou VersaTREK)(140). Ces antibiogrammes sont majoritairement effectués à partir d'un premier isolat obtenu en milieu liquide. L'intérêt repose sur la diminution significative du délai de rendu du résultat de l'antibiogramme (10 jours en milieu liquide après une première culture, versus 3 à 4 semaines en milieu solide) (141).

Les antibiogrammes en milieu liquide automatisé sont très performants, des études montrent qu'ils peuvent être réalisés directement à partir d'échantillons avec examen direct positif permettant ainsi d'optimiser le délai de rendu de résultat. Toutefois la détermination de la sensibilité au pyrazinamide, est rendue difficile par la nécessité d'un pH acide et d'un inoculum élevé, entraînant souvent une détection d'une fausse résistance à cet antibiotique(142)(106).

La détermination de la sensibilité aux antituberculeux majeurs peut également être réalisée selon la technique d'observation microscopique de la sensibilité au traitement (MODS) qui repose sur l'observation microscopique quotidienne de BAAR dans des cultures issues d'expectorations en présence ou non d'antituberculeux. Cette technique peu coûteuse est surtout utilisée dans les pays en voie de développement où elle permet de détecter rapidement la présence de souches résistantes avec une sensibilité et une spécificité respectives de 100 et 94% (143).

Bien qu'il n'existe pas de standardisation, la sensibilité des antituberculeux de 2e ligne peut également être testée en milieu liquide (Bactec MGIT 960) pour ce qui est de l'amikacine, la capréomycine, l'éthionamide, la kanamycine, l'ofloxacine, la moxifloxacine, le linézolide, l'acide para-amino salicylique et la rifabutine ou à l'aide de microplaque Sensititre MYCOTB (Trek Diagnostics) , qu'on peut observer sur la figure 55, comprenant 8 antibiotiques de 2e intention en plus des antituberculeux majeurs disposés dans des puits avec différentes concentrations : l'ofloxacine (OFL), la moxifloxacine (MXF), la rifampicine(RIF), l'amikacine(AMI), La streptomycine (STR), la rifabutine(RFB), l'acide para-amino salicylique (PAS), éthionamide (ETH), cycloserine (CYC), isoniazide (INH), la kanamycine (KAN) et l'éthambutol (EMB)(144)(145).



Figure 55: Microplaque Sensititre™ MYCOTB AST et technique d'utilisation(146)

➤ **Tests génotypiques :**

• **Test Xpert MTB/RIF :**

Comme déjà noté le test Xpert MTB/RIF permet également de détecter la résistance à la rifampicine, constituant une indication à l'instauration d'un traitement de tuberculose pharmacorésistante. La sensibilité du GeneXpert MTB/RIF dans cette détection est de 95% et la spécificité est de 98% (120) (121).

- **Test Xpert MTB/XDR :**

Le test Xpert MTB/XDR permet la détection simultanée du *M. tuberculosis* et de la résistance à l'isoniazide, aux fluoroquinolones, aux aminosides et aux thionamides en un seul test, et peut offrir une première évaluation fiable du profil de sensibilité de l'agent infectieux. Ce test utilise la même plateforme que les autres tests Xpert. Les résultats sont obtenus en < 90 minutes. Ce test est indiqué si une résistance à la rifampicine a été détectée par un test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra, pour détecter une résistance aux autres antituberculeux (147).

La détection des résistances par rapport aux tests phénotypiques(147) :

- ❖ A l'isoniazide: sensibilité : 94,2% ; spécificité : 98%
- ❖ Aux fluoroquinolones : sensibilité : 93,1% ; spécificité : 98,3%
- ❖ Aux aminosides : sensibilité : 86,1% ; spécificité : 98,9%
- ❖ Aux thionamides : sensibilité : 51,7% ; spécificité : 98,3%

- **Test FluoroType MTBDR :**

Le test FluoroType MTBDR est un nouveau test détectant la présence d'ADN du *Mycobacterium tuberculosis* et de mutations conférant une résistance à l'isoniaside et à la rifampicine. En combinant une technologie de détection de sonde linéaire après l'exponentielle (LATE) et de détection de sonde allumée / éteinte. Le système identifie des mutations dans la région déterminant la résistance à la rifampicine du gène *rpoB* et des mutations dans la région déterminant la résistance à l'isoniaside du gène *katG* et la région promotrice de *l'inhA*. Actuellement, 54 mutations peuvent être identifiées spécifiquement par l'analyse automatique des courbes de fusion. Ce test permet un diagnostic fiable de la tuberculose multirésistante en seulement 2,5 heures. (148).

La sensibilité du FluoroType MTBDR dans la détection de la résistance à la rifampicine est de 96,7% et la spécificité est de 98,9%. La sensibilité de ce test dans la détection de la résistance à l'isoniazide est de 86,4% et la spécificité est de 99,8% (148).

- **Test GenoType MTBDRplus :**

Le GenoType MTBDRplus est un test de sonde linéaire qui permet de détecter le *M. tuberculosis*, ainsi que les mutations du gène *rpoB* pour la résistance à la rifampicine, du gène *katG* pour la résistance à l'isoniaside de haut niveau et du gène *inhA* pour la résistance à l'isoniaside de bas niveau. Ce test comporte deux étapes, l'amplification par PCR et l'hybridation inverse, et est approuvé pour une utilisation dans les isolats positifs en culture et les échantillons à frottis négatif ou positifs. Les résultats sont obtenus en 5h. Ce test a été approuvé par l'OMS en 2008 (149).

- **Test GenoType MTBDRsl :**

Le test GenoType MTBDR *sl* est un test de sonde linéaire qui permet l'identification génétique du complexe *M. tuberculosis* et sa résistance aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides/peptides cycliques et à l'éthambutol, en détectant les mutations les plus fréquentes dans *gyrA*, *rrs* et gènes *embB*, respectivement, avec une sensibilité variant de 77,3 à 92,3%. Le test peut être effectué directement sur des échantillons ou sur des isolats cultivés. Les résultats sont obtenus en quelques heures contre plusieurs semaines avec les méthodes conventionnelles (150).

L'OMS a recommandé l'utilisation du GenoType MTBDR *sl* (Bruker-Hain Lifescience, Nehren, Allemagne) pour accélérer la détection de la résistance aux fluoroquinolones et aux injectables de deuxième intention, aidant ainsi les cliniciens à gérer le traitement de la tuberculose résistante aux médicaments. La détection rapide de la résistance aux médicaments a également un impact important en réduisant la transmission de la tuberculose résistante aux médicaments au sein de la communauté et en minimisant le développement d'une résistance supplémentaire aux médicaments (150).

c.6. Histologie :

Au niveau anatomopathologique, les mécanismes inflammatoires provoquent des lésions caséo-folliculaires fortement évocatrices du diagnostic de tuberculose. Elles sont constituées de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. Une nécrose tissulaire particulièrement typique, la nécrose caséuse, est fréquemment observée (aspect macroscopique de lait caillé, aspect microscopique de nécrose acidophile)(100)(104) (Figure 56).

L'examen histologique a des limites dans le diagnostic de la tuberculose; la réponse granulomateuse peut ne pas être provoquée chez les sujets immunodéprimés atteints de tuberculose (151).



Figure 56 : Microscopie : Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire. Cellules épithélioïdes (E) et cellule géante (G) (152)

6. Résistance aux anti-bacillaires :

La résistance d'une souche de *M. tuberculosis* aux médicaments a été définie par la présence d'un degré de sensibilité nettement inférieur à celui d'une souche sauvage qui n'a jamais été en contact avec le médicament (153).

6.1. Mécanismes de résistance aux antibiotiques de première ligne :

a. Isoniazide :

L'isoniazide (INH) est l'antibiotique le plus largement utilisé pour le traitement de la tuberculose maladie aussi bien que de la tuberculose latente, les souches de *M. tuberculosis* étant naturellement sensibles à l'INH (154).

L'INH nécessite d'être activée par une catalase peroxydase (codée par le gène *katG*) pour être efficace. Une fois activée, elle inhibe alors la synthèse des acides mycoliques de la paroi en interagissant avec l'enzyme enoyl-ACP réductase codée par le gène *inhA*, et favorise ainsi l'accumulation de radicaux libres par la bactérie. Les mutations ponctuelles du gène *katG*, empêchant l'activation de l'INH, sont un mécanisme principal de résistance à cet antibiotique et concernent de 50 à 95% des souches résistantes à l'INH (154).

Bien que de nombreuses mutations aient été décrites pour le gène *katG*, c'est la mutation du codon 315 qui prédomine avec une occurrence comprise entre 60 et plus de 90% des souches résistantes à l'INH (155).

Certains autres gènes de résistance ont été identifiés, tels que *inhA*, *ahpC*, *kasA*, *ndh*, *efpA* ou encore la région promotrice de l'opéron *mabA/inhA*, notamment la mutation -15C/T, et la région promotrice du gène *ahpC* (156).

Ces mutations additionnelles, ne semblent pas conférer à elles seules une résistance à l'INH, et pourraient permettre aux bactéries de compenser le coût biologique de la résistance à l'INH (156).

b. Rifampicine :

Utilisée depuis 1966, la rifampicine (RIF) est avec l'isoniazide l'un des antibiotiques majeurs du traitement de première intention de la tuberculose. L'essentiel de la résistance à RIF est associé à des mutations ponctuelles intervenant dans une région cible de 81 paires de bases (pb) ou région RRD (RIF Resistance Determining) du gène *rpoB* codant pour la sous-unité β de l'ARN polymérase (157).

En effet, plus de 95% des souches résistantes à RIF montrent une mutation dans cette région RRD. Les mutations les plus fréquentes interviennent au niveau des codons 531, 526 et 516 et sont généralement associées à de hauts niveaux de résistance tandis que celles intervenant au niveau des codons 511, 516, 518, et 522, ont été associées à de faibles niveaux de résistance (154) (157).

c. Éthambutol :

L'éthambutol (EMB) inhibe la croissance bactérienne en interrompant la synthèse d'arabinogalactane, composant indispensable de la paroi bactérienne (158).

Les mutations de l'opéron *embCAB*, codant pour une arabinosyl-transférase impliquée dans la synthèse d'arabinogalactane, sont les principaux mécanismes actuellement identifiés de résistance à EMB, notamment la mutation du codon 111 d'*embB* (159). Cette mutation a été retrouvée chez 47 à 68% des souches de *M. tuberculosis* présentant de forts taux de résistance à EMB (159).

Cependant chez 25 à 35% des souches présentant une faible résistance à EMB aucune résistance n'a pu être détectée au sein de l'opéron *embCAB*, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes de résistance (159).

d. Pyrazinamide :

La PZA, un analogue de la nicotinamide, est une pro-drogue nécessitant d'être convertie par une pyrazinamidase en acide pyrazinoïque pour être effective (160). Cet antibiotique est

actif sur les bacilles tuberculeux semi-dormants ou persistants, et son inclusion au traitement de première ligne de la tuberculose a ainsi permis d'en réduire la durée à 6 mois (160).

On estime qu'entre 72% et 97% des souches résistantes à PZA présentent au moins une mutation du gène *pncA* réparties sur l'ensemble du gène et de sa région promotrice (161) (154).

6.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques de deuxième ligne :

Les aminoglycosides (streptomycine « SM », kanamycine « KM », amikacine « AMK », capréomycine « CPM ») sont des inhibiteurs de la synthèse protéique des mycobactéries et interagissent avec les protéines ribosomales (157).

- Des mutations au niveau des gènes *rpsL* et *rrs* codant respectivement pour les protéines ribosomales S11 et 16S rRNA constituent l'essentiel des mécanismes de résistance à SM, elles sont retrouvées chez 50% et 20% des souches résistantes à SM (162) (157).
- Les résistances à AMK et KM sont associées à des mutations au niveau des codons 1401, 1402 et 1484 du gène *rrs* tandis que la résistance à CPM a été associée à des mutations des gènes *rrs* et *tlyA* (163).

Les fluoroquinolones (FQ) agissent en inhibant l'ADN gyrase des mycobactéries [40]. Les mutations des codons 74, 83, 87, 88, 90, 91, 94 au sein d'une région QRD (Quinolones Resistance Determinant) du gène *gyrA* ont été identifiées comme majeures dans le phénomène de résistance des bacilles tuberculeux aux fluoroquinolones (164).

L'éthionamide (ETH), de même que l'INH, agit en inhibant la production d'acides mycoliques, indispensables à la construction de la paroi de *M. tuberculosis* (165).

7. Traitement :

7.1. But thérapeutique :

a. But individuel:(166) (167)

Le but individuel du traitement est de :

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

b. But collectif : (166) (167)

Le but collectif du traitement est de :

- Mettre un terme à l'épidémie mondiale de la tuberculose.
- Limiter la propagation de la tuberculose.
- Réduction du nombre de décès imputables à la tuberculose.
- Réduction de l'incidence de la tuberculose.

7.2. Principes du traitement antituberculeux :

Le traitement antituberculeux comporte une phase intensive et une phase de continuation associant plusieurs médicaments antituberculeux pour cibler les populations bacillaires et éviter l'émergence de souche résistante.

Les règles de prescription d'un traitement antibacillaire (168) :

- Prise quotidienne des médicaments.
- Posologie adéquate tenant compte du terrain et du poids.
- Prise unique, matinale, à jeun de préférence 1 heure avant le repas ou bien 3 heures après le dernier repas.

- Durée suffisante de la chimiothérapie.
- Traitement antituberculeux directement supervisé (DOTS).
- Observance du traitement pendant toute la période fixée par le médecin.
- Surveillance clinique et bactériologique de l'efficacité du traitement de manière systématique.
- Recherche des effets indésirables de manière systématique et active durant toute la durée du traitement.

7.3. Moyens thérapeutiques :

a. Antituberculeux de première ligne :

Les antituberculeux de première intention utilisés dans le traitement de la tuberculose sont : l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S) la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E) et leur posologie est adaptée selon le poids (169) (Tableau XVIII). Chacun de ces antibiotiques possède des propriétés antibactériennes propres à lui que ça soit au niveau des souches sensibles, du type d'action ou encore de la cible attaquée (168).

Tableau XVIII : Présentation et posologie des principaux antibacillaires (169)

Médicament	Posologie	Posologie moyenne	Dose maximale	Présentation
Isoniazide	4 - 6 mg	5mg/kg/j	300 mg	Comprimé dosé à 50 mg Comprimé dosé à 150 mg
Rifampicine	8 - 12 mg	10 mg/kg/j	600mg	Comprimé ou gélule dosé à 150 mg Comprimé ou gélule dosé à 300 mg Solution à 100 mg Ampoule injectable à 600 mg
Pyrazinamide	20 - 30 mg	25 mg/kg/j	2000 mg	Comprimé dosé à 500 mg
Streptomycine	12 - 18 mg	15 mg/kg/j	1000 mg	Flacon d'injection intramusculaire dosé à 1g
Ethambutol	15 - 20 mg	15 mg/kg/j	1000 mg	Comprimé dosé à 500 mg

Les antituberculeux de première intention existent sous formes combinées en proportion fixe. Ces présentations combinées permettront une simplification de l'administration du traitement(170) (Tableau XIX).

Tableau XIX : Les différentes combinaisons des antibacillaires (170).

Médicaments	Présentations	Dosages
Rifampicine+isoniazide (RH)	Comprimé	Comprimé 300 : - 150 mg d'Isoniazide - 300 mg de Rifampicine Comprimé 150 : - 100 mg d'Isoniazide - 150 mg de Rifampicine
Rifampicine+isoniazide +Pyrazinamide (RHZ)	Comprimé	Comprimés : - 75 mg d'Isoniazide - 150 mg de Rifampicine - 400 mg de Pyrazinamide
Rifampicine+isoniazide +Pyrazinamide+ Ethambutol(RHZE)	Comprimé	Comprimés : - 75 mg d'Isoniazide - 150 mg de Rifampicine - 400 mg de Pyrazinamide - 275 mg d'Ethambutol

b. Antituberculeux de 2ème intention :

Les médicaments de seconde intention sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Ils sont destinés au seul traitement des cas résistants. Ils sont classés en six familles : les aminoglycosides, les peptides cycliques, les fluoroquinolones, les thioamides, la cyclosérine et l'acide para-aminosalicylique (171).

La durée du traitement est allongée de 18 à 24 mois est ils ne doivent être administrés qu'avec une assistance médicale (172).

7.4. Schéma thérapeutique:

Le protocole et la durée du traitement de la tuberculose est bien codifié par les autorités de santé nationales et internationales. En fonction de la TB rencontrée (TB-maladie ou TB-infection), de sa localisation et de son degré de gravité, du résultat du frottis, du résultat de l'antibiogramme, des antécédents de traitement du patient ; l'OMS a défini des schémas thérapeutiques normalisés adaptés en fonction du type de tuberculose rencontré mais aussi en fonction des systèmes de santé des pays qui auront à les appliquer et de leurs moyens financiers disponibles (173) (Tableau XX).

Tableau XX: Schéma thérapeutique préconisé pour le traitement de la tuberculose au Maroc (170)

Type de tuberculose	Régime
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose pulmonaire à microscopie positive. • Les tuberculoses aiguës et graves mettant en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculose miliaire. ○ Tuberculose multifocale (atteinte de 2 organes ou plus non contigu) ○ La tuberculose broncho-pneumonique étendue. ○ La tuberculose intestinale, rénale, péricardique. ○ La tuberculose extensive chez les sujets vivant avec le VIH. • Tuberculose pulmonaire à microscopie négative. • Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et à culture positive. • Primo-infection tuberculeuse. • Tuberculose extrapulmonaire. 	2RHZE/4RH
<ul style="list-style-type: none"> • La tuberculose neuro-méningée. • La tuberculose ostéo-articulaire (y compris le mal de pott) 	2RHZE/7RH
<ul style="list-style-type: none"> • Rechute. • Echez de traitement. • Reprise de traitement après abandon. 	3RHZE/5RHE

8. Prévention :

8.1. Mesures de prévention de contact :

La principale mesure de prévention de la transmission est l'isolement du patient, qui doit être hospitalisé en chambre individuelle, ou dans une unité dédiée aux tuberculeux et signalée en tant que telle. Il doit être sensibilisé sur le risque de contamination qu'il présente et doit limiter ses déplacements au sein de la structure hospitalière en portant un masque de type « masque chirurgical » à chaque sortie de sa chambre (174).

Par ailleurs, la chambre du patient doit être suffisamment aérée afin d'assurer le renouvellement régulier de l'air (174).

8.2. La vaccination par le BCG :

Le BCG est le seul vaccin vivant d'origine bactérien chez l'homme, résultant d'un atténuation de la virulence de *M.bovis* (Calmette et Guérin en 1921). Il est appliqué massivement depuis la fin de la seconde guerre mondiale et a montré une efficacité très variable d'une population à une autre. Il est injecté par voie strictement intradermique dans le bras gauche au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05 ml) chez les enfants âgés de moins d'une année. Le BCG stimule une réaction immunitaire à médiation cellulaire et humorale de l'organisme sans pour autant provoquer la maladie (175).

Le vaccin BCG confère une meilleure protection contre les formes graves de TB (milliaire, extrapulmonaire et méningée) que contre les formes pulmonaires. Il n'empêche pas la survenue d'une primo-infection tuberculeuse, et encore moins la réactivation d'une TB pulmonaire latente. Son effet sur la transmission du bacille tuberculeux est par conséquent limité (176). Néanmoins, l'OMS maintient ses recommandations concernant la vaccination systématique des enfants dès la naissance dans les pays à forte prévalence de TB du fait de l'effet protecteur avéré du vaccin BCG contre la méningite tuberculeuse et la TB disséminée chez l'enfant (177).

Suite au décret du ministère de la santé, la réglementation au Maroc préconise la vaccination pour chaque naissance dès le premier mois, en l'intégrant au programme national d'immunisation.

8.3. La chimio prophylaxie :

Elle est prescrite pour prévenir une infection tuberculeuse ou pour prévenir sa progression vers une maladie tuberculeuse. Ce traitement préventif permet chez l'immunocompétent de réduire l'incidence de la tuberculose maladie de 50 à 65% et repose classiquement sur l'isoniazide (10 mg/kg par jour avant l'âge de deux ans et 5 mg/kg par jour au-delà, sans dépasser 300 mg/ jour), soit en monothérapie pendant six à neuf mois, soit en association avec la rifampicine (première option chez l'enfant), ce qui permet de diminuer la durée de traitement à trois mois et pourrait favoriser l'observance (178).

Généralement la chimioprophylaxie est indiquée chez les sujets qui vivent avec le VIH et les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont en contacts des personnes atteintes de tuberculose, cependant une tuberculose active doit être exclue. Les patients atteints de maladies générales chroniques sous chimiothérapie ou immunosuppresseurs, ainsi que les patients mis sous anti TNF α (Maladie de Crohn) sont aussi concernés par cette chimiothérapie préventive (179).

II. Discussion des résultats :

1. Données épidémiologiques:

1.1 Incidence:

Au Maroc, la tuberculose sévit sous forme endémique. Un total de 29 327 cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été notifié en 2021 définissant une incidence de 80 nouveaux cas pour 100 000 habitants (3).

La région de Casablanca-Settat en tête des régions les plus touchées, avec une incidence de 99 cas pour 100.000 habitants dépassant ainsi la moyenne nationale (3).

Dans notre étude l'incidence notifiée enregistrée de la tuberculose, en 2021, était de l'ordre de 57 cas pour 100.000 habitants qui est ainsi au-dessous de la moyenne nationale.

Au niveau mondial, l'OMS estime que le nombre des nouveaux cas de tuberculose toute forme est de 10,6 millions en 2021, définissant une incidence moyenne de 134 nouveaux cas pour 100 000 habitants (22).

Le rapport annuel montre que les pays en développement sont les plus touchés (95% des cas) et en particulier la Région de l'Asie du Sud-Est (45% des nouveaux cas) et l'Afrique (23% des nouveaux cas) (22).

L'incidence de la tuberculose varie entre 140 à 400 cas pour 100 000 habitants dans la majorité des pays de ces régions, et plus de 500 cas pour 100 000 habitants dans la République centrafricaine, Gabon, Lesotho, Philippines et l'Afrique du Sud. (22)(Tableau XXI).

L'incidence moyenne de la tuberculose dans les pays de la région européenne de l'OMS était de 25 cas pour 100.000 habitants en 2021, les pays de l'Europe de l'Ouest étant les moins touchés avec une incidence notifiée ne dépassant pas 10 cas pour 100.000 habitants comme c'est le cas pour le Royaume-Uni, L'Allemagne et la France (180) (Tableau XXI).

Les incidences notifiées les plus hautes ont été enregistrés surtout dans les pays de l'Europe de l'Est, avec 85 cas pour 100.000 habitants notifiés dans la République du Moldavie et 73 cas pour 100.000 habitants en Ukraine (180).

Tableau XXI: Incidence de la tuberculose dans certains pays en 2021 (22)(180)

Pays	Incidence pour 100 000 Habitants
Philippines	650
Lesotho	614
République centrafricaine	540
Gabon	513
Afrique du Sud	513
Indonésie	354
France	8
Royaume-Uni	6
Allemagne	5
Notre série	57

1.2 Age :

Dans notre étude toutes les tranches d'âges étaient concernées ce qui renseigne sur le caractère contagieux de cette maladie, mais plus particulièrement celle des adultes jeunes entre 15 et 44 ans avec 63% des cas, ce qui montre que la tuberculose atteint surtout l'adulte jeune.

En 2021 la répartition selon l'âge au Maroc a montré également que la tuberculose prédomine chez les personnes entre 15 ans et 44 ans, avec un pourcentage de 61%(3).

A l'échelle nationale, une étude, qui a été faite au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Settat, a montré que la tranche d'âge comprise entre 15 et 44 ans était la plus touché soit 70% des cas (181).

Nos résultats concordent avec ceux d'autres études internationales, montrant que la tranche d'âge la plus touchée par la tuberculose est celle comprise entre 15 et 44 ans, qui représente le contingent actif de la société (Tableau XXII).

Tableau XXII: Comparaison des tranches d'âge atteinte par la tuberculose selon la littérature

Série	Age Moyen	Tranche d'âge la plus touchée
Amadou M. (Niger)(182)	42,3	21 - 40 (57,14%)
Tékpa G. et al (R. centrafricaine)(183)	35,69	25 - 44 ()
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)(184)	37	30 - 49 (58%)
Niang A. et al (Sénégal) (185)	31	20 - 39 (70%)
Ferraz F. (Brésil) (186)	40,2	15-60 (77%)
Ning T. (Chine) (187)	47,6	18-60(67%)
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	-	15 - 34 (54,88%)
Notre série	36,4	15 - 44 (63%)

1.3 Sexe :

- Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe :

Au cours de la période d'étude, la répartition globale des cas de tuberculose en fonction du sexe avait montré une prédominance masculine (soit 59%), avec un sex-ratio H/F de 1,4.

De même au niveau national, la prédominance était masculine avec un sexe ratio de 1,5(3).

Nos résultats sont aussi comparables à ceux d'autres études nationales et internationales menées sur l'épidémiologie de la tuberculose (Tableau XXIII).

Cette prédominance pourrait être expliquée par le mode de vie différent entre les deux sexes (activité, déplacement...) mais aussi par les habitudes toxiques (tabagisme, alcoolisme...) qui sont beaucoup plus fréquentes chez l'homme.

Tableau XXIII : Comparaison du sex-ratio selon la littérature

Série	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Amadou M. (Niger) (182)	68,24%	31,76%	2,14
Coulibaly M. (Mali) (188)	79,2%	20,8%	3,8
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville)(184)	63,6%	36,4%	1,75
Niang A. et al (Sénégal) (185)	69%	31%	2,2
Balkissou A. et al (Cameroun) (189)	57,3%	42,7%	1,34
Ferraz F. (Brésil) (186)	64,86%	35,14%	1,8
Ning T. (Chine) (187)	71,9%	28,1%	2,6
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	60%	40%	1,5
Notre série	59%	41%	1,4

- **Répartition de la TP et TEP selon le sexe :**

Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance masculine dans les cas atteints de la TP soit 72% des cas. Alors que dans les cas de TEP, la prédominance était féminine soit 55%.

Nos résultats concordent avec ceux d'autres études, notamment celle de Chahboune (181), montrant que le sexe masculin était le plus touché par la TP (71,7%) alors que la TEP touche plus les femmes (54,7%).

1.4 Origine démographique :

Les résultats de notre étude avaient montré que la majorité des patients étaient issus du milieu urbain soit 70,3% des cas, contre 29,7% pour le milieu rural.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature notamment ceux de Chahboune (181), Amadou (182), Niang S. (191) et Khazaei et al (190), alors que dans la série de Sobh (192) et celle de Ning (187), on retrouve que les patients issus du milieu rural représentaient la majorité avec respectivement 52,24% et 93% (Tableau XXIV).

Tableau XXIV: Comparaison de l'origine démographique des patients tuberculeux selon la littérature

Série	Milieu urbain	Milieu rural
Amadou M. (Niger) (182)	70,5%	29,5%
Khazaei et al (Iran) (190)	60,3%	39,7%
Niang S. (Sénégal)(191)	74,9%	25,1%
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	68,66%	31,34%
Sobh M.(Égypte) (192)	47,76%	52,24%
Ning T. (Chine) (187)	7%	93%
Notre série	70,3%	29,7%

L'augmentation des cas de tuberculose dans les zones urbaines pourrait s'expliquer par la vie en promiscuité, la précarité socio-économique, qui sévit surtout au niveau des quartiers où la densité de la population est très élevée, des zones périurbaines et des grandes agglomérations.

2. Données cliniques :

2.1. Antécédents :

Il faut chercher systématiquement la présence d'un terrain prédisposant à la TB : contag tuberculeux récent, pathologies ou médicaments qui dépriment l'immunité.

a. Contage tuberculeux :

Dans notre série, la notion de contag tuberculeux a été retrouvée dans 19,5% des cas. Dans la série d'ALOU MBA G. A. et al (184), elle a été retrouvée dans 9% des cas.

b. Comorbidités associées :

- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine :**

La co-infection tuberculose et VIH est une association morbide. Le déficit immunitaire augmente aussi bien le risque de développement d'une infection tuberculeuse récente que celui de la réactivation d'une infection quiescente.

Ainsi, il est recommandé de procéder au dépistage systématique de l'infection à VIH chez les tuberculeux et de rechercher la tuberculose chez les patients infectés par le VIH (193).

Dans notre série la co-infection tuberculose-VIH a été retrouvée dans 3,8% des cas. Alors que dans les séries des pays de l'Afrique centrale le taux est beaucoup plus élevé, notamment dans celles d'ALOUMBA G. A. et al (184) et Tékpá G. et al (183), la co-infection tuberculose-VIH a été retrouvée respectivement dans 90% et 86,15% des cas (Tableau XXV).

Tableau XXV : Comparaison de la co-infection tuberculose-VIH selon la littérature.

Série	Taux de TB/VIH+
ALOUMBA G. A. et al (CongoBrazzaville) (184)	90%
Tékpá G. et al (République centrafricaine) (183)	86,15%
Amadou M. (Niger) (182)	13,61%
Balkissou A. et al (Cameroun) (189)	13,1%
Khazaei et al (Iran) (190)	2%
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	0,55%
Notre série	3,8%

- **Diabète :**

Le diabète est connu pour affaiblir le système immunitaire, laissant ainsi les individus vulnérables à la tuberculose. Dans notre étude, le diabète était noté dans 7,5% des cas. Dans l'étude d'ALOUMBA G. A. et al (184) et celle de Tékpá G. et al (183), il a été retrouvé respectivement dans 3,6% et 2,27% des cas.

c. Habitudes toxiques :

- **Tabagisme :**

En induisant une inflammation bronchique et en altérant les macrophages alvéolaires, le tabagisme actif ou passif favorise la survenue de la maladie tuberculeuse (194).

Dans notre série, 21% des cas étaient des tabagiques, alors que dans la série d'ALOUMBA G. A. et al (184), la prévalence du tabagisme était plus élevée soit 60% des cas.

- **Ethylisme :**

Par les troubles métaboliques engendrés et par l'altération des moyens de défenses, l'alcool favorise la survenue de la maladie tuberculeuse (195).

Dans notre série, la consommation d'alcool a été retrouvée uniquement dans 0,7% des cas, alors que ALOUMBA G. A. et al (184) avait rapporté un pourcentage plus élevé (30%).

- **Toxicomanie :**

Les toxicomanes sont particulièrement exposés aux risques infectieux notamment l'infection tuberculeuse. Dans notre série, 4% des cas étaient des toxicomanes. L'étude d'Azri L. (196) avait rapporté une prévalence de 10%.

2.2. Formes cliniques de la tuberculose:

Notre étude avait montré que la tuberculose pulmonaire était la forme la plus fréquente soit 53% des cas.

Ces résultats concordent avec ceux des séries nord africaines notamment la série de Chahboune (181) et celle de Sobh (192) avec respectivement 56,2% et 62,7% de cas de tuberculose pulmonaire. Nos résultats rejoignent également ceux des séries de Balkissou et al (189), Amadou (182), Coulibaly (188) et Khazaei et al (190) (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Comparaison de la localisation de la tuberculose selon la littérature.

Série	Tuberculose pulmonaire TBP	Tuberculose extrapulmonaire TBP
Sobh M. (Égypte) (192)	62,7%	23,8%
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	56,22%	43,78%
Balkissou A. et al (Cameroun) (189)	76,2%	23,8%
Amadou M. (Niger) (182)	78,7%	21,3%
Coulibaly M. (Mali) (188)	89,6%	10,4%
Khazaei et al (Iran) (190)	79,7%	20,3%
Notre série	53%	47%

- **Localisation de la TB extrapulmonaire :**

Dans notre étude, la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente était ganglionnaire soit 51,4% des cas.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature notamment ceux de Tékpa G. et al (183), Chahboune (181) et Sobh M. (192), alors que dans la série d'ALOUMBA G. A. et al (184) et celle de Balkissou et al (189), on retrouve que la TB pleurale était la plus fréquente soit respectivement 16% et 16,3% des cas (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Comparaison de la localisation de la TEP selon la littérature.

Série	TEP la plus fréquente (%)
Tékpa G. et al (République centrafricaine) (183)	Ganglionnaire (34,55%)
Sobh M. (Égypte) (192)	Ganglionnaire (27,4%)
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	Ganglionnaire (18,03%)
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville) (184)	Pleurale (16%)
Balkissou A. et al (Cameroun) (189)	Pleurale (16,3%)
Notre série	Ganglionnaire (51,4%)

3. Données microbiologiques :

Dans notre étude le diagnostic de la tuberculose a été confirmé bactériologiquement dans 84,4% des cas dont l'examen microbiologique a été fait. Ce résultat est comparable à ceux rapportés dans la littérature, notamment ceux de Coulibaly M. (188) et ALOUMBA G. A. et al (184), on retrouve que le diagnostic était microbiologique respectivement dans 83,4% et 85,4% des cas.

3.1. Examen microscopique direct :

Dans notre étude, la tuberculose a été confirmée par examen direct (Recherche BAAR) dans 29,5% des cas. Ces résultats concordent avec ceux de la série d'ALOUMBA G. A. et al (184), Tékpa G. et al (183) et Ngama C. (197) avec respectivement 31%, 26,36% et 31,9% des cas. Et proche de ceux d'Amadou M. (182), Balkissou A. (189), Khazaei et al (190) et Ning T. (187) avec respectivement 64,7%, 58,7%, 60,8% et 52% des cas, contre ceux des séries de Chahboune M. (181) et de Sobh M. (192) avec des taux respectifs de 84,09% et de 82,5% (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII: Comparaison de la positivité de la recherche de BK par l'examen direct selon la littérature.

Série	Recherche de BK + (%)
Amadou M. (Niger) (182)	64,7%
Tékpa G. et al (République centrafricaine) (183)	26,36%
Ning T. (Chine) (187)	52%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville) (184)	31%
Ngama C.(DR Congo) (197)	31,9%
Balkissou A. et al (Cameroun) (189)	58,7%
Khazaei et al (Iran) (190)	60.8%
Sobh M. (Égypte) (192)	82,5%
Chahboune M. (Settat, Maroc) (181)	84,09%
Notre série	29,5%

3.2. Test Xpert MTB/RIF (GeneXpert):

a. Diagnostic positif :

En 2021, l'OMS a mis à jour ses lignes directrices et a recommandé d'utiliser le test Xpert MTB/RIF comme tests de diagnostic initial plutôt que la microscopie et/ou la culture pour les échantillons pulmonaires et extrapulmonaire. Dans notre étude, le test GeneXpert était la méthode de diagnostic microbiologique la plus utilisée.

La tuberculose a été confirmée par ce test dans 68,04% des cas.

Ces résultats sont comparables avec ceux de la littérature, notamment ceux des séries de Diop SA et al (198), d'ALOUMBA G. A. et al (184) et de Niang S. (199) avec respectivement 61,7%, 54,5%, 54,4% des cas (Tableau XXIX).

Tableau XXIX : Comparaison de la positivité de la recherche de BK par technique de biologie moléculaire (GeneXpert) selon la littérature.

Série	Recherche de BK + (%)
Diop SA. (Sénégal) (198)	61,7%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville) (184)	54,5%
Niang S. (Sénégal) (199)	54,4%
Hassan HE (Marrakech, Maroc) (200)	56,8%
Moustarhfir El idrissi A. (Casa, Maroc)(201)	47,7%
Notre série	68,04%

b. La résistance à la Rifampicine :

Dans notre étude, 3 patients avaient présenté une résistance à la rifampicine soit 0,75% des cas. Ce résultat est presque comparable à ceux rapportés dans la littérature notamment ceux de Niang S. (199) et Diop SA. (198), avec des taux respectifs de 1,7% et 2,1%. Des taux, légèrement plus élevés, rapportés par Moustarhfir (201), ALOUMBA G. A. et al (184) et Hassan HE (200) avec respectivement 9,5%, 5,5% et 5,3% (Tableau XXX).

Tableau XXX : Comparaison des taux de résistance à la Rifampicine par GeneXpert selon la littérature.

Série	Résistance à la Rifampicine (%)
Diop SA. (Sénégal) (198)	2,1%
ALOUMBA G. A. et al (Congo Brazzaville) (184)	5,5%
Niang S. (Sénégal) (199)	1,7%
Hassan HE (Marrakech, Maroc) (200)	5,3%
Moustarhfir Elidrissi A. (Casa, Maroc) (201)	9,5%
Notre série	0,75%

4. Evolution sous traitement:

Plusieurs objectifs ont été fixés dans le programme national de lutte antituberculeuse, couvrant la période 2018–2021 étendu récemment à 2023, dont principalement une diminution du nombre de décès liés à la tuberculose à moins de 60% en 2023 par rapport à 2015 et une augmentation du taux de succès thérapeutique à au moins 90% à l'horizon 2023, ce dernier est maintenu à plus de 85% depuis 1995 (3).

En 2021, le taux de succès thérapeutique national était de l'ordre de 88%.

Durant la période de notre étude, le taux de succès thérapeutique dans la région d'Agadir était de l'ordre de 91,2% avec un taux des perdus de vue atteignant les 2,7% et un taux d'échec thérapeutique de 0,5%.

Nos résultats rejoignent le résultat national et les résultats de certaines études comme celle de Mamadou et al (202) avec un taux de succès thérapeutique de 90,5%, celle de Coulibaly M. (188) avec 87,5%, celle de Ngama C. (197) avec 87,7% et celle d'Amadou M. (182) avec 81,28%. Alors qu'ils restent supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude d'Atif M. et al (203), de Bemba et al (204) et de Chahboune M. (181) avec des taux respectifs de 67,8%, 72% et 72,6% (Tableau 31).

Concernant le taux d'échec thérapeutique, notre résultat est comparable avec celui des séries de Ngama C. (197), d'Amadou M. (182) et Chahboune M. (181) avec des taux respectifs de 0,99%, 0,9%, 0,63% (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : L'évolution sous traitement selon la littérature.

Série	Taux de succès thérapeutique	Taux des perdus de vue	Taux d'échec thérapeutique
Mamadou et al (Tahoua, Niger) (202)	90,5%	1,9%	1,7%
Coulibaly M. (Mali) (188)	87,5%	2,1%	2,1%
Ngama C. (DR Congo) (197)	87,7%	1,69%	0,99%
Amadou M. (Maradi, Niger) (182)	81,28%	7,4%	0,9%
Atif M. et al (Pakistan)(203)	67,8%	15,7%	4,1%
Bemba et al (Congo Brazzaville) (204)	72%	11.54%	6.15%
Chahboune M.(Settat, Maroc) (181)	72,6%	15,59%	0,63%
Notre série	91,2%	2,7%	0,5%

5. Limites de l'étude :

Notre étude a été confrontée à certaines contraintes, notamment le manque de certaines données de patients à savoir :

- ✓ La profession exercée.
- ✓ Le niveau socio-économique.
- ✓ Le statut vaccinal.
- ✓ Les signes cliniques.
- ✓ Les données de l'examen clinique.

Cela étant essentiellement dû au fait que l'admission et le suivi des patients est assuré par les centres de santé référents, par les médecins traitants en secteur privé ou au niveau de l'hôpital régional d'Agadir.

Notre étude a été limitée aussi en matière de recherche des différents facteurs qui ont abouti aux cas d'échecs thérapeutiques enregistrés dans notre enquête.



RECOMMANDATIONS



Les résultats obtenus dans notre étude aspirent quelques recommandations impliquant tous les intervenants dans la lutte contre la tuberculose :

- Faciliter l'accès aux soins, notamment pour la population issue du milieu rural.
- Doter les structures de soins avec des moyens techniques et logistiques qui permettront une meilleure prise en charge et suivi thérapeutique des patients.
- L'intérêt du GeneXpert dans le dépistage précoce de la tuberculose maladie.
- Le développement de l'éducation sanitaire dont le but est d'informer et de sensibiliser les gens aux problèmes inhérents à cette maladie et de leur apprendre les moyens pour mieux la combattre.
- Organiser des campagnes de dépistage contre la maladie tuberculeuse, spécialement chez les jeunes et la population issue du milieu rurale.
- Lutter contre le M.bovis, par la sensibilisation à propos du risque de contamination à partir du bétail et des produits laitiers non pasteurisés.
- L'amélioration des conditions socio- économiques des couches défavorisées qui sont les plus exposées à la tuberculose.
- Supervision correcte du traitement et notification des adresses des malades, d'un de leurs proches ou leur lieu de travail qui doit être vérifié ; ce qui permettra de retrouver facilement les perdus de vue, vu qu'ils représentent l'un des principaux problèmes entravant la réussite du programme national de lutte antituberculeuse.
- Le renforcement des moyens de prévention, par l'isolement des patients contagieux et la vaccination B.C.G à la naissance pour réduire les formes graves de la tuberculose.



CONCLUSION



La tuberculose fait partie des pathologies infectieuses les plus répandues et les plus meurtrières au monde, surtout dans les pays en voie de développement, qui sévit à l'état endémique.

Au Maroc, elle demeure un problème majeur de santé publique malgré les moyens mis en œuvre pour son éradication dont la vaccination antituberculeuse et le traitement anti-tuberculeux bien codifié.

Maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène, la tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration des conditions de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire de la population. La complexité des déterminants sociaux de la maladie, qui se rapportant essentiellement aux conditions socio-économiques, constitue un défi dans la lutte antituberculeuse au Maroc.

Notre étude donne un aperçu sur l'état des lieux, l'évolution et les résultats concernant la lutte contre la tuberculose dans la région d'Agadir sur une période de 2 ans (2020 et 2021).

Nos résultats ont montré que les objectifs du PNLAT relatifs à l'incidence, et au taux de succès thérapeutique, ont été atteints. D'une autre part, en termes de déterminants démographiques, notre étude rejoint le profil dressé au niveau national.

Afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie dans la région d'Agadir, la mise en place d'un laboratoire bien équipé devient une nécessité. Ce laboratoire doit permettre de réaliser en plus de l'examen direct et le GeneXpert ; la culture, le Quantiféron et l'antibiogramme pour augmenter le taux de confirmation de la tuberculose maladie, permettant ainsi de limiter l'incidence et l'évolution défavorable.



RÉSUMÉS



Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse due à une mycobactérie du complexe Tuberculosis, elle continue à présenter un problème majeur de santé publique particulièrement dans les pays en voie de développement tel que le Maroc. Le but de cette étude est de décrire l'aspect épidémiologique et les méthodes de diagnostic microbiologique de la tuberculose dans la région d'Agadir.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, étalée sur une période de 2 ans allant du janvier 2020 au décembre 2021, concernant les cas de tuberculose toutes formes confondues déclarés au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires d'Agadir.

Un total de 1146 cas de tuberculose toute forme confondue, dont 606 cas de TB pulmonaire, 540 cas de TB extrapulmonaire, a été enregistré durant la période de notre étude, soit une incidence moyenne de 61 cas pour 100 000 habitants/an.

L'âge moyen dans notre série était de 36,4 ans, avec la majorité des patients (63% des cas) appartenant à la tranche d'âge comprise entre 15-44 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un pourcentage de 59% contre 41% des cas de sexe féminin, avec un sexe ratio de 1,4. Dans notre étude, les patients résidaient majoritairement dans le milieu urbain avec 70,3%. Pour les antécédents, un terrain d'immunodépression a été présent dans 14,22% des cas, la notion de contagion tuberculeuse a été retrouvée dans 19,5% des cas et 2,1% étaient déjà traités pour TBK. La plupart des patients ont été cliniquement symptomatiques (87,6%), et l'examen radiologique a été réalisé dans 53% des cas.

La tuberculose a été confirmée par l'examen direct chez 172 patients avec un taux de positivité de 63,7% et 459 patients ont bénéficié du GeneXpert dont 396 positifs et 63 négatifs avec un taux de positivité de 86,3%. La résistance à la rifampicine a été retrouvée chez 3 patients avec un taux de 0,75%. 23 cultures ont été faites, dont 14 étaient revenues positives avec un taux de 60,87%.

Le taux de succès thérapeutique était de 91,2% tandis que celui de l'échec était de 0,5% alors que 2,7% des cas ont été perdus de vue.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux retrouvés à l'échelle régionale et nationale. La stabilisation de la courbe d'évolution de l'incidence de cette maladie, et l'amélioration du taux de couverture diagnostique et du taux de succès thérapeutique, constituent des avancées exceptionnelles reconnues mondialement.

Malgré ces résultats remarquables, les progrès de lutte contre la tuberculose au Maroc restent largement influencés par plusieurs déterminants sociaux-économiques et environnementaux nécessitant ainsi une conjonction des efforts dans un cadre multisectoriel voire même communautaire, en convergence avec la stratégie nationale visant à éradiquer ce fléau à l'horizon 2030.

Abstract

Tuberculosis is an infectious and contagious disease caused by the Mycobacterium tuberculosis complex. It represents a major public health problem particularly in the developing countries such as Morocco. The aim of this study is to describe the epidemiological aspect of tuberculosis and the methods of microbiological diagnosis in Agadir region.

This work is a descriptive retrospective study, spread over a period of 2 years from January 2020 to December 2021, concerning all forms of tuberculosis cases reported to the diagnostic center of tuberculosis and respiratory diseases of Agadir.

A total of 1146 cases of all forms of tuberculosis, including 606 cases of pulmonary tuberculosis, 540 cases of extrapulmonary tuberculosis, have been recorded during the period of our study, equivalent to a mean incidence of 61 cases per 100 000 population per year.

The mean age was 36,4 years, and the majority of our patients (63%) belonged to the [15–44] years age group. Men were more frequently affected by tuberculosis (59%) with a sex ratio M/F of 1,4. The patients included in our study were mostly living in urban areas with 70,3% of cases. As for the antecedents, an immunodepressive terrain was present in 14,22% of the cases, the notion of tuberculosis contagion was found in 19,5% of the cases and 2,1% were already treated for TBK. Most patients were clinically symptomatic (87,6%), and radiological examination was performed in 53% of cases.

Tuberculosis was confirmed by direct examination in 172 patients with a positivity rate of 63,7% and 459 patients had Xpert gene testing of which 396 were positive and 63 negative with a positivity rate of 86,3%. Rifampicin resistance was found in 3 cases with a rate of 0,75%. 23 cultures have been done, of which 14 were positive with a rate of 60.87%.

Therapeutic success rate was 91,2%, while the failure rate was 0,5% and 7,2% of the patients were lost to follow-up.

The results of our study align with those found regionally and nationally. The stabilization of the incidence evolution curve, the improvement of the diagnostic coverage and therapeutic success rate, represent exceptional break throughs recognized worldwide.

Despite of these remarkable results, the advances in the fight against tuberculosis in Morocco are still influenced by many socio-economic and environmental factors, which need a conjunction of efforts in a multi-sectoral approach and in convergence with the national strategy that aims to eradicate tuberculosis by the year of 2030.

ملخص

يعتبر السل مرضاً معدياً تتسبب به بكتيريا الفطرية السلية، ويمثل مشكلة كبيرة للصحة العامة لاسيما بالنسبة للبلدان النامية عامة والمغرب خاصة. الهدف من هذه الدراسة هو وصف الوضعية الوبائية وطرق التشخيص الميكروبيولوجي لمرض السل في منطقة أكادير. العمل الذي بين أيديكم عبارة عن دراسة وصفية ورجعية لحالات السل التي تم تسجيلها بمركز تشخيص السل والأمراض التنفسية بأكادير ذلك في الفترة الممتدة بين يناير 2020 و دجنبر 2021.

لقد تم تسجيل 1146 حالة مصابة بمرض السل في هذه الفترة، أي ما يوافق 61 حالة لكل 100000 نسمة وينتمي غالبية المرضى للفئة العمرية ما بين 15 و 44 سنة مع عمر متوسط يناهز 36,4 سنة.

يعتبر الذكور أكثر عرضة للإصابة بهذا المرض 59 بالمائة مع نسبة بين الجنسين قدرت بـ 1,4 كما أن نسبة الحالات القاطنة بالمجال الحضري كانت تشكل 70,3 بالمائة من مجموع المرضى.

أما بالنسبة للسوابق، فقد كان هناك الضعف المناعي موجود في 14,22% من الحالات، وتم العثور على فكرة عدوى السلفي 19,5% من الحالات و 2,1% عولجت بالفعل من السل. كان معظم المرضى يعانون من أعراض السريرية 87,6%، وتم إجراء الفحص الإشعاعي في 53% من الحالات.

تم تأكيد مرض السل من خلال الفحص المجهرى لدى 172 مريضاً بمعدل إيجابي يبلغ 63,7% و 459 مريضاً خضعوا للاختبار الجيني، كان 396 منهم إيجابيين و 63 سلبياً بمعدل إيجابي يبلغ 86,3% تم العثور على مقاومة ريفامبيسي في 3 حالات بمعدل 0,75% تم إجراء 23

مزرعة ميكروبيولوجية، منها 14 عادت إيجابية بنسبة 60,87%. بلغت نسبة النجاح العلاجي 91,2 بالمئة أيضا، بينما بلغت نسبة الفشل 0,5 بالمئة.

يمكن القول أن النتائج المحصل عليها تتوافق مع المعطيات المتوفرة جهويا ووطنيا، حيث يعتبر التحكم في نسبة الانتشار، وتحسين التغطية التشخيصية والنجاح العلاجي مكتسبات معترف بها عالميا.

رغم هذه النتائج المبهرة، تبقى الجهود المبذولة في إطار محاربة داء السل في المغرب مرتبطة بمجموعة من العوامل السوسيو-اقتصادية والبيئية والتي تستوجب مقاربة شمولية بالتوازي مع الإستراتيجية الوطنية للقضاء على السل في أفق 2030.



ANNEXES



Fiche d'exploitation

❖ Données épidémiologiques :

- **Nom et prénom :**
- **Age :**
- **Sexe :**
 - Féminin
 - Masculin
- **Lieu de résidence :**
 - Urbain
 - Rural

❖ Données cliniques :

- **Statut de la maladie :**
 - Nouveau cas
 - Rechute
 - Cas de pharmacorésistance
- **Antécédents :**
 - ATCDS personnels de tuberculeuse
 - Terrain d'immunodépression
 - Notion de contagé tuberculeux

- **Cliniquement :**
 - Symptomatique
 - Asymptomatique
- **Formes cliniques :**
 - Tuberculose pulmonaire :
 - Tuberculose extra pulmonaire
- ❖ **Données microbiologiques :**
 - IDR á la tuberculine : – Fait – Non fait
 - Quantiferon : – Fait – Non fait
 - Type de prélèvement
 - Examen direct après coloration au Ziehl Neelson :
PositifNégatif
 - GeneXpert MTB RIF :
PositifNégatif
- **Résistance à la Rifampicine :**
 - Non détectée
 - Détectée
 - Indéterminée
- **Culture sur milieu de Löwenstein Jensen :**
 - Positif
 - Négatif

❖ **Données radiologiques :**

- Examen radiologique :

– Fait

– Non fait

❖ **Données évolutives :**

- Guérison
- Echech thérapeutique
- Décès
- Perdu de vue
- Non évalué



BIBLIOGRAPHIE



1. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Global tuberculosis report 2021.
2. **Le ministère de la Santé, Royaume du Maroc,**
Plan stratégique national de prévention et de contrôle de la tuberculose 2021–2023
3. **Ministère de la santé, Royaume du Maroc.**
Progrès de la lutte anti-tuberculeuse au Maroc. 2022, Vol. 64(80), p. 23.
4. **Foundation for Innovative New Diagnostics.**
Performance of Xpert MTB/RIF version G4 assay, 2011.
5. **La Direction Régionale du Haut-Commissariat au Plan (HCP) d'Agadir.**
Projections de la population des provinces et des communes : région Souss Massa 2020.
6. **Thomas M Daniel :**
L'histoire de la tuberculose
Respir Med 2006 Nov;100(11):1862–70.
doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006. EPUB 2006 Sep 1.
7. **Le juge Hayman.**
Mycobacterium ulcerans: une infection du Jurassique.
Lancette. 1984; 2: 1015–1016
8. **Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omaïs B, Marmiesse M, Supply P, Vincent V.**
Origine et gène anciens mosaïcisme de l'ancêtre de Mycobacterium tuberculosis.
PLoS Pathog. 2005.
9. **Kapur V, Whittam TS, Musser JM.**
Mycobacterium tuberculosis est-il 15 000 ans ?
J Infect Dis. 1994; 170(5):1348–1349.
10. **Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ.**
La tuberculose dans l'Antiquité Égypte.
Am Rev Respir Dis. 1964; 90:524–541.

11. **Zimmerman MR, Bull NY.**
Tuberculose pulmonaire et osseuse dans une momie égyptienne.
Acad Med. 1979; 55(6):604–608.
12. **I. Barberis, N.L. Bragazzi, L. Galluzzo, et al.**
L'histoire de la tuberculose : des premiers témoignages historiques à l'isolement du bacille de Koch.
J Prev Med Hyg mars 2017; 58(1) : E9 à E12.
13. **Daniel TM.**
L'histoire de la tuberculose.
Respir Med. 2006; 100(11):1862–1870.
14. **Palfi G., O. Dutour.**
Tuberculosis, past and present.
[éd.] Golden Book Publisher. Golden Book Publisher. 1999. p. 605.
15. **Koch, R.**
The etiology of tuberculosis.
The Berliner Klinische Wochenschrift. 1882, Vol. 19, pp. 287–296.
16. **Sakula, A. Robert Koch:**
Centenary of the discovery of the tubercle bacillus.
Thorax. 1982, Vol. 37, pp. 246–251.
17. **A, Calmette.**
Preventive vaccination against Tuberculosis with BCG.
Proc.R. Soc.Med. 1931, Vol. 24(11), pp. 1481–1490.
18. **S, Fichet D El Mechaal :**
Historique du traitement de la tuberculose de 1882 à 1965.
2007, Em-Consult – Pneumologie.

19. **J, Grosset :**
Principes bactériologiques du traitement de la tuberculose.
1979, Revue du praticien, Vol. 29, pp. 2645–2650.
20. **Labie, D**
The Mycobacterium genome: biological study and evolutionary interpretation. 2003, *Med Sci (Paris), Vol. 19(3), pp. 275–7*
21. **Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales.**
Maladies infectieuses et tropicales, Item 155 : Tuberculose de l'adulte et de l'enfant.
s.l. Cmit Alinea Plus, 2020.
22. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Global tuberculosis report 2022.
23. **(en) RS Gupta,**
« Commentary: Genome-Based Taxonomic Classification of the Phylum Actinobacteria », *Frontiers in Microbiology*, vol. 10, 22 février 2019
24. **V. Vincent.**
Taxonomie des mycobactéries. REVUE FRANÇAISE DES LABORATOIRES. Elsevier Masson,
1995, Vol. Vol 1995, N° 273.
25. **ST, Cole**
Comparative mycobacterial genomics as a tool for drugs target and antigen discovery.
Eur. Respir. J : s.n. 2002, Vol. 36, pp. 78–86.
26. **Chauhan A, Madiraju MV, Fol M, et al.**
Mycobacterium tuberculosis cells growing in macrophages are filamentous and deficient in FtsZ rings.
J Bacteriol 2006; 188: 1856–65.
27. **Catherine Vilchèze, Laurent Kremer / Revues de l'ASM :**
Acid-Fast Positive and Acid-Fast Negative Mycobacterium tuberculosis
: The KochParadox 2017

28. **Angala SK, Belardinelli JM, Huc–Claustre E, et al.**
(2014) The cell envelope glycoconjugates of *Mycobacterium tuberculosis*.
Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol 49, 361–399 10.3109/10409238.2014.925420
29. **Faller, M., Niederweis, M**
The structure of a mycobacterial outer membrane channel.
2004, Science, Vol. 303, pp. 1189–1192.
30. **Zuber, B Chami,**
Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria
M. 2008, J Bacteriol, Vol. 190, pp. 5672–5680.
31. **Hoffmann C, Leis A**
Disclosure of the mycobacterial outer membrane: cryoelectron tomography and vitreous sections reveal the lipid bilayer structure.
2008, Proc Natl Acad Sci, Vol. 105, pp. 3963–3967
32. **T Vincent & al.**
The Mycobacterial Cell Envelope: A Relict from the Past or the Result of Recent Evolution.
2341, 2018, Front Microbiology, Vol. 9. 10.3389/fmicb.2018.02341.
33. **Kasarov LB, Moat AG**
Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis*.
1972, J Bacteriol, Vol. 110, pp. 600–603.
34. **Sohaskey CD**
Regulation of nitrate reductase activity in *Mycobacterium tuberculosis* by oxygen and nitric.
151, pp. 3803– 3810.
35. **Clemens DL, Lee By**
Purification, characterization, and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* urease,
a.. 1995, J Bacteriol, Vol. 177, pp. 5644–52

36. **Sendide K, Deghmane AE**
Mycobacterium bovis BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface.
2004, Infect Immun, Vol. 72, pp. 4200–4209
37. **Bloch H, Segal W.**
Biochemical differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro.
J Bacteriol 1956; 72: 132–41
38. **Neyrolles O, Hernandez–Pando R, Pietri–Rouxel F, et al.**
Is adipose tissue a place for Mycobacterium tuberculosis persistence?
PLoS ONE 2006; 1: e43.
39. **Wayne LG.**
Microbiology of tubercle bacilli.
Am Rev Respir Dis 1982; 125: 31–41.
40. **Villeneuve M., Kawai M.**
Conformational behavior of oxygenated mycobacterial mycolic acids from Mycobacterium tuberculosis.
2007, Biochim Biophys, Vol. 1768, pp. 1717–1726
41. **Villeneuve M., Kawai M**
Temperature dependence of the Langmuir monolayer packing of mycolic acids from Mycobacterium tuberculosis.
2005, Biochim Biophys, Vol. 1715, pp. 71–80
42. **Bloch H, Segal W**
Biochemical differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro.
1956, J Bacteriol, Vol. 72, pp. 132–41
43. **Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, et al.**
Diagnostic accuracy of a low–cost, urine antigen, point–of–care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study.
Lancet Infect Dis 2012; 12:201–9.

- 44. Pereira Arias–Bouda L, Nguyen L, Ho L, et al.**
Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples.
J Clin Microbiol 2000;38:2278–83.
- 45. Boehme C, Molokova E, Minja F, et al.**
Detection of Mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen–capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2005;99:893–900.
- 46. Guillet–Caruba C, V. Martinez, F. Doucet–Populaire.**
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *Rev Med Interne* 2014;0248–8663.
- 47. Cole ST, Brosch R, Parkhill J.**
Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence.
Nature 1998a; 393: 537–44.
- 48. Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE.**
Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global dissemination.
Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 9869–74.
- 49. Naya H, Romero H, Zavala A.**
Aerobiosis Increases the Genomic Guanine Plus Cytosine Content (GC%) in Prokaryotes.
Journal of Molecular Evolution 2002; 55, 3,260–264.
- 50. Ates, L. S.**
De nouvelles connaissances sur les protéines mycobactériennes PE et EPI fournissent un cadre pour les recherches futures.
Mol. Microbiol. 113, 4 (2020).
- 51. David J Weber. Peter A. Leone. William A.**
Précis de médecine interne.
Chapitre 103 : tuberculose pulmonaire. Première édition 2011.

52. **Singh M., Mynak M. L., Kumar L.**
Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis.
Archives of Disease in Childhood, 2005; 90(6), 624-628.
53. **Dharmadhikari A. S., Mphahlele M., Venter K.**
Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis.
The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2014; 18(9), 1019-1025.
54. **Hemskerck, D., Caws, M., Marais, B., Farrar, J.**
Tuberculosis in adults and in children. Chapter 2: pathogenesis.
SpringerBriefs in Public Health 2015;e-book.
55. **Coulon JP, Piette E et al.**
La tuberculose.
Encycl Méd Chir 2001; 47:10-22
56. **Y A Melsew, T N Doan, M Gambhir.**
Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.
Epidemiol Infect 2018 Fév;146(3):345-353.
57. **J-P, Sénac**
La tuberculose de l'immunodéprimé.
2008, *Revue des maladies respiratoires*.
58. **Stead WW, Senner JW, Reddick WT.**
Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis.
N Engl J Med 1990; 322: 422-7.
59. **Huchon G.**
Tuberculose : infection et maladie.
EMC - Pneumologie 2012;9(4):1-22.

60. **Afranio Kritski .**
Tuberculosis
2007 from basic science to patient care.
Chapter 15: Tuberculosis in adults. First edition 2007.
61. **Lalvani A, Millington KA.**
T Cells and tuberculosis: beyond interferon- gamma.
J Infect Dis 2008;197(7):941-3.
62. **Beauvillain C, Jeannin P, Renier G.**
Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes
T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuses.
Rev Fr Lab 2009;410:33-40.
63. **Saenz, B., Hernandez-Pando R., Fragoso G., Bottasso O.**
The dual face of central nervous system tuberculosis: A new Janus Bifrons?
Tuberculosis (Edinb), 2013;93(2), 130-135.
64. **Huchon G.**
Tuberculose : infection et maladie.
EMC - Pneumologie 2012;9(4):1-22.
65. **Claudio Bussi, Maximiliano G Gutierrez**
Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time.
FEMS Microbiol Rev 2019 Jul 1;43(4):341-361.
66. **Toujani, S. et al.**
Primary infection and pulmonary tuberculosis p: 73-82.
Revue de Pneumologie clinique. 2015, Vol. 71, 2-3.
67. **Flynn JL, Chan J**
Immunology of tuberculosis.
2001, Annu Rev Immunol, Vol. 19, pp. 93-129.

68. **G Russell, P-J Cardona**
Foamy macrophages and the progression
9, 2009, Nature Immunology, Vol. 10, pp. 943-948.
69. **Coulon JP, Piette E et al.**
La tuberculose.
Encycl Méd Chir 2001; 47:10-22.
70. **CDC. 2015.**
Tuberculose signalée aux États-Unis, 2014.
Département de la santé et des services sociaux, CDC, Atlanta, GA.
71. **Sarah M. Lyon, Milton D. Rossman**
Pulmonary Tuberculosis
ASM Journals, Microbiology Spectrum February 2017 Vol. 5, No. 1
72. **Weber D.J., P.A. Leone.**
Précis de médecine Interne, Chapitre 103:Tuberculose pulmonaire.
2011: p. 791-801. pp. 791-801.
73. **Billy C, Perronne C.**
Aspects cliniques et thérapeutiques de La tuberculose chez l'enfant et l'adulte.
EMC-Maladies Infectieuses 2004;8-038-C-30, 18p.
74. **Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose.**
Médecine et Maladies Infectieuses
2004;34:364-70. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.016>.
Manuel de référence du SIS du PNLAT v 13 janv 2016.pdf n.d.
75. **Prakasha SR, Suresh G, D'sa IP.**
Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis.
J Glob Infect Dis 2013;5:54-9.
76. **Fockyee, C..**
Imagerie de la tuberculose pulmonaire.
2015, Feuilletts de Radiologie, Vol. 55(4): pp. 206-230.

77. **Skoura E, Zumla A**
Imaging in tuberculosis.
2015, Int J Infect Dis, Vol. 32, pp. 87- 93.
78. **Bomanji JB, Gupta N, Gulati P, et al.**
Imaging in tuberculosis.
New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2014
79. **Hantous-Zannad S, et al.**
Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique.
Rev Pneumol Clin 2014
80. **M.F. Carette, L. Mizouni**
Imagerie typique et atypique de la tuberculose bronchopulmonaire.
janvier-février-mars-avril 2012, La Lettre du Pneumologue, Vol. Vol. XV- n° 1-2
81. **Afranio Kritski, Fernando Augusto, Fiuza de Melo.**
Tuberculosis 2007 from basic science to patient care.
Chapter 15: Tuberculosis in adults. First edition 2007.
82. **Doosoo Jeon, M.D.**
Tuberculous Pleurisy: An Update.
Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Apr; 76(4): 153-159.
83. **John M Leonard**
Central Nervous System Tuberculosis
Microbiol Spectr 2017 Mar;5(2).
84. **Ketata W, W.K. Rekik, H. Ayadi.**
Les tuberculoses extrapulmonaires.
Rev Pneumol Clin 2014 ; 0761-8417.
85. **Hemskerk D., Caws M., Marais B..**
Tuberculosis in adults and in children. Chapter 3: clinical manifestations.
SpringerBriefs in Public Health, 2015; e-book

86. **Ravindra Kumar Garg and Dilip Singh Somvanshi.**
Spinal tuberculosis: A review.
J Spinal Cord Med. v.34 (5); 2011 Sep
87. **Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France.**
L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine.
2004, Vol. 34, pp. 358-363.
88. **Diel R, Goletti D, Ferrara G.**
Interferon release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis.
Eur Respir J 2011;37:88-99.
89. **Hansted E, Sitkauskiene B, Kevalas R.**
Research for practice: a new in vitro test for identification of tuberculosis infection.
Medicina (Kaunas) 2007;43:519-22.
90. **Jabri H, N. Lakhdar, W. El Khattabi .**
Les moyens diagnostiques de la tuberculose.
Rev Pneumol Clin 2016;761-8417
91. **Pai M, Zwerling A**
Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection.
2008, Ann Intern Med, Vol. 149, pp. 177-184.
92. **Guillet-Caruba C, V. Martinez.**
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie.
2014, Rev Med Interne, p. 0248.
93. **Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, .**
Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.
2010, MMWR Recomm Rep., Vol. 59, pp. 1-25.

94. **Breen RA, Leonard O, Perrin FM.**
How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis?
Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:44–9.
95. **Lee P, Ho KK.**
Hyponatremia in pulmonary TB evidence of ectopic antidiuretic hormone production.
Chest 2010;137–207–8.
96. **World Health Organization.**
Global tuberculosis control.
Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
97. **GW., Procop.**
Laboratory diagnosis and susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*.
2016, *Microbiol Spectrum* 2016;4(6): TNM17-0022-2016., Vol. 4(6), p. ; 4(6).
98. **World Health Organisation.**
Same-day-diagnosis of tuberculosis by microscopy.
Geneva, Switzerland: WHO; 2010.
99. **Jabri, H**
Diagnostic means for tuberculosis.
2016, *Rev Pneumol Clin*, Vol. 72(5), pp. 320–325.
100. **Steingart KR, Ng V, Henry M.**
Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review.
Lancet Infect Dis 2006;6:664–74
101. **Minion J, Pai M, Ramsay A,.**
Comparison of LED and conventional fluorescent microscopy for detection of acid fast bacilli in a low incidence setting.
PLoS One 2011;6:e22495.

- 102. World Health Organisation.**
Fluorescent light emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. In: WHO policy statement.
Geneva, Switzerland: WHO; 2010
- 103. Slim-Saidi L, E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani .**
Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose.
Rev Pneumol Clin 2015;0761-8417.
- 104. Laboratoire national de référence de la tuberculose, Royaume du Maroc.**
Manuel de bacilloscopie. 2017, pp. 23-26.
- 105. C Guillet-Caruba, et al.**
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *Rev Med Interne 2014*
- 106. Ninnet B, Roux-Lambart P.**
Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose.
2011, Rev Mal Resp, Vol. 28(6), pp. 823-833.
- 107. Cruciani M, Scarparo C, Malena M.**
Meta-analyse of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria.
JClin Microbiol 2004;42:2321-5
- 108. Bergmann JS, Fish G.**
Evaluation of the BBL MGIT (mycobacterial growth indicator tube) AST SIRE system for antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to 4 primary antituberculous drugs.
2000, Arch Pathol Lab Med, Vol. 124, pp. 82-86
- 109. Cruciani M, Scarparo C.**
Meta-analyse of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria.
2004, JClin Microbiol 2004, Vol. 42, pp. 2321-2325.

110. **World Health Organization.**
The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income. 2007.
111. **Caulfield A, Wengenack.**
Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. 2016, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*.
112. **Gravet A, Souillard N, Habermacher J.**
Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. *Pathol Biol* 2011; 59:32–8
113. **Kumar VG, Urs TA, Ranganath RR.**
MPT 64 Antigen detection for Rapid confirmation of M. tuberculosis isolates. *BMC Res Notes* 2011;4:79.
114. **Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M.**
Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:201–9.
115. **Saidi, S**
New methods of diagnosis in tuberculosis. 2015, *Rev Pneumol Clin, Vol. 71(2–3), pp. 110–21.*
116. **M, Noor K Shephard.**
Molecular diagnostics for tuberculosis. 2015, *Pathology, Vol. 47(3), pp. 250–256.*
117. **Sanchez–Padilla E, Merker M, Beckert P.**
Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland.
N Engl J Med. 2015 Mar 19; 372(12):1181–2.

118. World Health Organization.

Global tuberculosis control. Geneva, Switzerland: WHO; 2012. Organisation mondiale de la Santé. Genève, *Déclaration de politique générale: technologie automatisée d'amplification des acides nucléiques en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine: Xpert MTB/RIF. Énoncé de politique.* (2011).

119. World Health Organization.

Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Geneva 2013.

120. Trébucq A, Enarson DA.

Le test Xpert MTB/RIF pour les programmes nationaux contre la tuberculose dans les pays à faibles revenus : quand, où et comment ?
Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15:1567—71.

121. World Health Organization.

WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva 2017.

122. World Health Organization.

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020.

123. Rufai SB, Singh S, Singh A.

Performance of Xpert MTB/RIF on Ascitic Fluid Samples for Detection of Abdominal Tuberculosis.
J Lab Physicians. 2017;9(1):47-52.

124. Andrianto A, Mertaniasih NM, Gandi P.

Diagnostic test accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous pericarditis: a systematic review and meta-analysis.
F1000Res. 2020;9:761. Published 2020 Jul 22.

125. **Walters E, van der Zalm MM, Palmer M.**
Xpert MTB/RIF on Stool Is Useful for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis in Young Children With Severe Pulmonary Disease.
Pediatr Infect Dis J. 2017;36(9):837–843.
126. **World Health Organization.**
WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva 2021.
127. **Peter JG, Theron G, Muchinga TE.**
The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or sputum scarce.
PLoS One. 2012;7(7):e39966.
128. **Pohl C, Rutaihwa LK, Haraka F.**
Limited value of whole blood Xpert (®) MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children.
J Infect. 2016 Oct;73(4):326–35.
Doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.041. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394403.
129. **Kohli M, et coll.**
Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance.
2018; 8(8):CD012768. Doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
130. **World Health Organization.**
Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF :
Guide technique et opérationnel considérations pratiques. 2011, pp. 3–5.
131. **Hofmann-Thiel S, Hoffmann H.**
Évaluation du MTB de fluorotype pour la détection de l'ADN du complexe *Mycobacterium tuberculosis* dans des échantillons cliniques provenant d'un pays à faible incidence.
BMC Infect Dis. 2014;14:59–64.
132. **World Health Organization.**
Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

- 133. M Barnard, L Parsons.**
Molecular Detection of Drug-Resistant Tuberculosis by Line Probe Assay.
2012, Laboratory Manual for Resource-Limited Settings, p. 35.
- 134. World Health Organization.**
The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis complex*.
2018, Technical Guide.
- 135. Colman RE, Schupp JM**
Detection of low-level mixed-population drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using high fidelity amplicon sequencing.
5, 2015, PLoS One, Vol. 10.
- 136. D Dolinger, R Colman.**
Next-generation sequencing-based user-friendly platforms for drug-resistant tuberculosis diagnosis: A promise for the near future.
2016, Int J Mycobacteriol, pp. 27-28.
- 137. World Health Organisation.**
Practical considerations for implementing next generation sequencing in national tuberculosis programs.
2016, World Health Organization, Geneva.
- 138. F Morel, J Jaffré, W Sougakoff.**
Molecular diagnosis of tuberculosis.
Rev Mal Respir. 2020 May;37(5):412-416.
- 139. V.Laland**
Nouveaux outils microbiologiques et tuberculose : Quelles perspectives?
1, janvier-février 2012, La Lettre de l'Infectiologue, Vol. Tome XXVII, pp. 17-18.
- 140. Parrish N, Carrol K.**
Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis.
4, 23 Jul 2008, Future Microbiology, Vol. 3.

- 141. SYG Lin, E Desmond.**
Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for SecondLine Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Complex.
11, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 47.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00803-09>.
- 142. N. Sarita Shah, Prashini Moodley.**
Rapid Diagnosis of Tuberculosis and Multidrug Resistance by the Microscopic–Observation Drug–Susceptibility Assay.
10, 2011, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 183.
- 143. Sharma M, Thibert L.**
Canadian multicenter laboratory study for standardized second line microbial susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis.
2011, Clinical MicroBiology, Vol. 49, pp. 4112–4116.
- 144. M.Abuali, R. Katariwala.**
A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis.
2012, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol. 31, pp. 835–839
- 145. Ssengooba, Willy.**
Accuracy of the Sensititre MYCOTB plate using the method as a reference standard for Mycobacterium tuberculosis.
2018, PLOS ONE.
- 146. Georghiou SB, Penn–Nicholson A, de Vos M.**
Performance analytique du test Xpert MTB/XDR(R) pour la tuberculose et détection élargie de la résistance.
Diagn Microbiol Infect Dis 2021; 101:115397.
- 147. Carsten Haasis, Jan Rupp, Sönke Andres.**
Validation of the FluoroType MTBDR assay using respiratory and lymph node samples.
Tuberculosis, Volume 113, December 2018, Pages 76–80

- 148. Gonca Erkose Genc ORCID Icon, Dilek Satana, Esra Yildirim,.**
Evaluation of FluoroType MTB for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex and GenoType MTBDRplus for determining rifampicin and isoniazid resistance.
Biotechnology & Biotechnological Equipment. Volume 32, 2018 – Issue 4
- 149. Juliana Maira Watanabe Pinhata, Angela Pires Brandao, Juliana Failde Gallo.**
GenoType MTBDRsl for detection of second-line drugs and ethambutol resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates at a high-throughput laboratory.
Microbiologie diagnostique et maladies infectieuses. Tome 105, numéro 2, février 2023, 115856
- 150. Sabira Tahseen, Atiqa Ambreen, Sheeba Ishtiaq.**
The value of histological examination in the diagnosis of tuberculous lymphadenitis in the era of rapid molecular diagnosis.
Sci Rep. 2022 May 27;12(1):8949.
- 151. Sefiani S, Regragui A et al.**
The role of anatomical pathology in tuberculosis diagnosis.
Médecine du Maghreb 2001; 87:29–32
- 152. Canetti G, Rist N, Grosset J.**
Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev Tuberc Pneumol 1963;27:291–8.
- 153. Zhang Y, Yew WW.**
Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis.
Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320–30.
- 154. Vilchèze C, Jacobs WR.**
The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics.
Annu Rev Microbiol 2007;61:35–50.
[https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.111606.122346.](https://doi.org/10.1146/annurev.micro.61.111606.122346)

155. **Hazbón MH, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M.**
Population Genetics Study of Isoniazid Resistance Mutations and Evolution of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis.
Antimicrob Agents Chemother 2006;50:26409.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00112-06>.
156. **Telenti A.**
Genetics of drug resistance in tuberculosis.
Clinics in Chest Medicine 1997;18:55-64.
[https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70355-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70355-5).
157. **Takayama K, Kilburn JO.**
Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in Mycobacterium smegmatis.
Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1493-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.9.1493>.
158. **Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S.**
The emb operon, a gene cluster of Mycobacterium tuberculosis involved in resistance to ethambutol.
Nat Med 1997;3:567-70. <https://doi.org/10.1038/nm0597-567>.
159. **Wade MM, Volokhov D, Peredelchuk M.**
Accurate mapping of mutations of pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis strains with a scanning-frame oligonucleotide microarray.
Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:89-97.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.01.001>.
160. **Louw GE, Warren RM, Donald PR.**
Frequency and implications of pyrazinamide resistance in managing previously treated tuberculosis patients.
Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:802-7.
161. **Honoré N, Cole ST.**
Streptomycin resistance in mycobacteria.
Antimicrob Agents Chemother 1994;38:238-42.

- 162. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM.**
Mutation of tlyA Confers Capreomycin Resistance in Mycobacterium tuberculosis.
*Antimicrob Agents Chemother*2005; 49:571-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.571-577.2005>.
- 163. Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB.**
Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of Mycobacterium tuberculosis selected in the laboratory and isolated from patients.
*Antimicrob Agents Chemother*1995;39:1700-3.
- 164. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A.**
InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis.
Science 1994;263:227-30. <https://doi.org/10.1126/science.8284673>.
- 165. Gayout, M., J. Ballouhey**
Modalités de traitement de la tuberculose.. 2017, Actualités Pharmaceutiques, Vol. 56(568), pp. 30-37.
- 166. Organisation Mondiale de la Santé.**
Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments.
2021.
- 167. E, Jacques H. Richard.**
Handbook of Tuberculosis.
Switzerland 2017. 221p : s.n, 2017, First edition. Springer International Publishing
Switzerland 2017. 221p, p. 221.
- 168. Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC.**
Guide de la Lutte Anti-tuberculose.
Avril 2019.
- 169. Ministère de la Santé, Royaume du Maroc.**
Programme National de Lutte Antituberculeuse : Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : « Algorithmes et procédures opérationnelles standards »
2020.

170. **Dorman, S.**
From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant.
2007 : s.n, Nature medicine, Vol. 13, pp. 295-298.
171. **Coudert, P.**
Les médicaments antituberculeux.
2017, Actualités Pharmaceutiques, 2017. 56(568): p. 25-29., Vol. 56(568), pp. 25-29.
172. **World Health Organisation.**
Le traitement de la tuberculose: Principes à l'information des programmes nationaux.
Genève: World Health Organisation 2003;110 p.
173. **Abouda M.**
Prévention de la tuberculose.
Rev Pneumol Clin 2014.
174. **DEnaron, Ait-Khaled N.**
Tuberculose: Manuel pour les étudiants en médecine.
1999, Paris et Genève: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies
Respiratoires., p. 149.
175. **World Health Organization.**
Questions liées à l'utilisation du BCG dans les programmes de vaccination : tour d'horizon.
2001, pp. 33-36.
176. **World Health Organisation.**
BCG vaccine.
2004, Vol. 4, pp. 25-40.
177. **Tattevin P.**
Tuberculosis treatment.
2007, Med Mal Infect, Vol. 37(10), pp. 617- 28.
178. **M Abouda.**
Prévention de la tuberculose.
2014, Rev Pneumol Clin.

- 179. European Center for disease Prevention and Control, WHO.**
Tuberculosis Surveillance and monitoring in Europe 2023 – 2021 data.
Report p. 15.
- 180. Chahboune M, Barkaoui M, Iderdar Y.**
Profil épidémiologique, aspects diagnostiques et évolutifs des patients tuberculeux au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Settat, Maroc.
Pan Afr Med J 2022;42:185. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.185.35250>.
- 181. AMADOU M.**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des patients tuberculeux au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Marad.
République du Niger : s.n, 2019, Pan Afr Med J.
- 182. Tekpa G & al.**
Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui, République Centrafricaine.
The Pan African Medical Journal .2019; 33:31. doi:10.11604/pamj.2019.33.31.13442
- 183. ALOUMBA G. A.**
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA TUBERCULOSE AU CHU DE BRAZZAVILLE.
Ann. Univ. M. NGOUABI, 2020 ; 20 (1-2)
- 184. Niang A, Konté HD, Sall R.**
Profil épidémiologique des patients atteints de tuberculose multi-résistante au Sénégal.
Revue des Maladies Respiratoires 2015;32:A233.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.384>.
- 185. Ferraz F.**
Epidemiological aspects of pulmonary tuberculosis in Mato Grosso Do Sul, Brazil.
2014, Brazilian Revue of Epidemiology, pp. 255–266. 10.1590/1415-790X201400010020ENG.

- 186. N Tao.**
Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Shandong, China. 2005–2017..21, May 2019, *Medicine Journal*, Vol. 98.10.1097/MD.0000000000015778.
- 187. M Coulibaly**
Profil épidémiologique, diagnostic et évolutif de la tuberculose en milieu communautaire dans le centre de diagnostic et de traitement. Konobougou, Mali :
s.n. 2020, Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie.
- 188. Balkissou A, Pefura–Yone E, Kuate–Kuate A.**
Profil épidémiologique et clinique des patients adultes atteints de tuberculose à Yaoundé, Cameroun.
Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:A142.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.265>.
- 189. S.Khazaei .**
The epidemiological aspects of tuberculosis in Hamadan Province during 2005–11. *Al. 2014, Int J Health Policy Manag*, Vol. 2(2), pp. 7580.10.15171/ijhpm.2014.18.
- 190. S NIANG.**
Epidemiological, Clinical And Radiological Profile Of Positive Microscopy Pulmonary Tuberculosis (PMPT) At The Regional University Hospital Of Saint–Louis.
2018, MALI MEDICAL, Vol. 34, pp. 19–21.
- 191. M. Sobh**
The pattern of tuberculosis in Aswan Chest Hospital, Egypt.
2016, Int J Mycobacteriol, Vol. 5(3), pp. 333–340.
- 192. Ka D .**
Prévalence de la co–infection tuberculose/VIH chez les patients naïfs d'ARV suivis au centre de traitement ambulatoire (CTA) de Fann à Dakar (Sénégal).
Med Sante Trop, 2017; 27 : 392–396.
- 193. N. Feza.**
Particularité du tabagisme dans la tuberculose pulmonaire.
Rev Mal Respir, 2018; 35 : A170.

- 194. Arvers Ph.**
Alcool et poumon : des lésions dangereuses.
Rev Mal Respir, 2018 ; 35 : 1039-1049.
- 195. Azri L, Aitbatahar S, Amro L.**
Facteurs de risques et diagnostic de la tuberculose.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. Volume 12, Issue 1, January 2020, Page 264
- 196. Ngama CK, Muteya MM.**
Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in the health area of Lubumbashi (DR Congo).
2014; 17: 70. , Pan African Medical Journal., Vol. 17, p. 70.
- 197. Diop SA, Massaly A, Ka D.**
Utilisation du test GeneXpert pour le diagnostic de la tuberculose au service des maladies infectieuses du CHNU de Fann.
Pan African Medical Journal 2016;23.https://doi.org/10.4314/pamj.v23i1.
- 198. Niang S, M Baye FBR, Cisse MF.**
Apport du test xpert mtb/rif dans le diagnostic de la tuberculose toute forme a saint-louis.Mali
Medical 2022 Tome XXXVII N°3.
- 199. Hassan HE, Komba YB, Etoughe FN.**
Apport du Test Xpert MTB/RIF dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.
Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 1111;11:11-40.
https://doi.org/10.53597/remim.v16i2.1868.
- 200. Moustarhfir Elidrissi A, Benjelloun H, Zaghba N.**
Apport du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.
Revue des Maladies Respiratoires
2017;34:A215.https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.512.
- 201. A.K. Ibrahim Mamadou, M.L. Harouna Amadou, M. Toudou Daouda.**
Clinical and Therapeutic Profile and Outcomes of Patients with Tuberculosis at the Regional Hospital of Tahoua, Republic of the Niger.
Bull. Soc. Pathol. Exot. (2020) 113:263-267DOI 10.3166/bspe-2020-0153.

202. Atif M &.

Analysis of Pulmonary tuberculosis treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients in Bahawalpur, Pakistan.

2018, *BMC Residents Notes*. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3473-8>.

203. Bemba ELP, Okemba Okombi FH, Bopaka RG.

Profil Clinique et Évolutif de la Tuberculose au Service de Pneumophtisiologie du CHU de Brazzaville.

Health Sci. Dis: Vol 21 (5) May 2020 p 47-51.

Available free at www.hsd-fmsb.org.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

مرض السل في منطقة أكادير: الحالة الوبائية وطرق التشخيص الميكروبيولوجي

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/05/16

من طرف

الآنسة ندى القاغ

المزودة في 06 فبراير 1997 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض السل - حالة وبائية - فحص مباشر

زرع مخبري - إختبار جيني - أكادير

اللجنة

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

المشرف

م. ميلودي

السيد

أستاذ مبرز في علم البكتيريا والفيروسات

ي. كاموني

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

الحكام

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات