



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

Année 2024

Thèse N° 237/24

# DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE : ETAT DES LIEUX AU CHU DE MARRAKECH

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 /05 /2024

PAR

**Mme. Nidae Mimouni**

Née Le 09/06/1995 à Errachidia

**Médecin interne du CHU Mohamed VI de Marrakech**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Epidémiologie - Tuberculose- Diagnostic bactériologique - Marrakech

## JURY

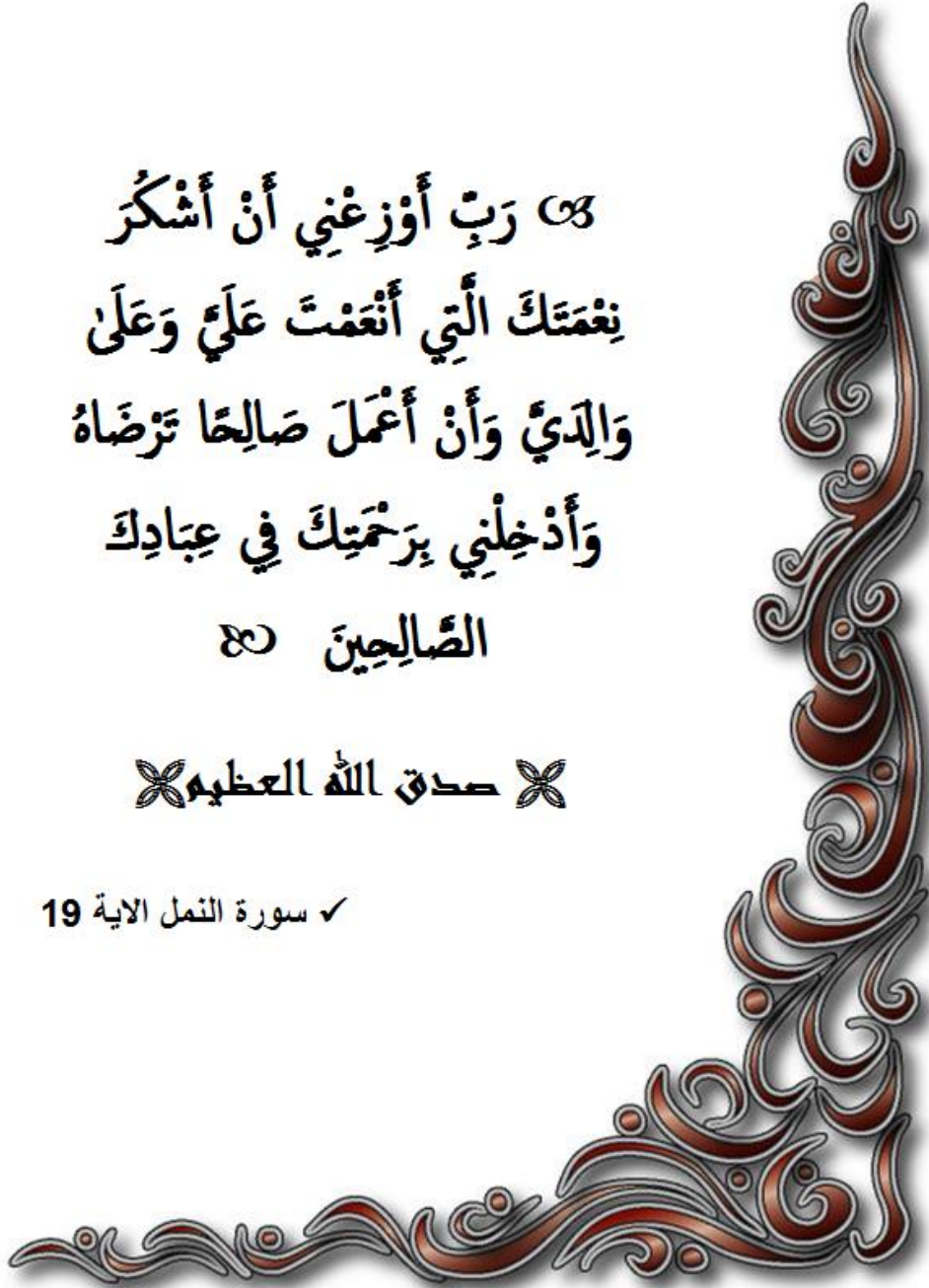
<b>Mme. N. TASSI</b> Professeur des Maladies infectieuses	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. N. SORAA</b> Professeur de Microbiologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme G. DRAISS</b> Professeur de Pédiatrie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. L. AMRO</b> Professeur de Pneumologie	
<b>Mme. W. LAHMINE</b> Professeur de Pédiatrie	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ  
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى  
وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ  
الصَّالِحِينَ

صدق الله العظيم

✓ سورة النمل الآية 19





## *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 doyenne à la Recherche et la Coopération : Pr. Hanane RAISS  
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie

46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophthalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie

74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie



102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique

184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique

212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organnique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique

240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail

268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophthalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie



324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
333	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

**LISTE ARRETEE LE 09/01/2024**



*DEDICACES*

*Tout d'abord à ALLAH*

*A mon Seigneur, miséricordieux et tout puissant, qui possède tous les pouvoirs et qui m'a donné la force d'en arriver là.*

*Je le remercie de m'avoir guidée tout au long de mon parcours et le prie de m'aider à accomplir mon métier de médecin avec conscience et dignité.*

*Au peuple palestinien*

*A ce peuple résistant et déterminé qui n'a jamais cessé de lutter pour sa liberté  
Que Dieu vous apporte la force et la détermination pour réaliser votre droit de  
liberté*

*A la mémoire de ma chère maman  
Malika Hafan*

*Ma chère maman, dont la lumière continue de briller dans mon cœur malgré ton absence. Je t'écris ces mots avec un cœur lourd et une âme empreinte d'un chagrin qui défie le temps. Tu m'as appris par ton amour, ta force et ta sagesse des leçons qui guident chacun de mes pas. Ton rire résonne encore dans mes souvenirs et ta tendresse reste un baume apaisant dans les moments de solitude*

*Je garde précieusement les souvenirs de ces moments passés ensemble, des petites traditions que nous avons et de ton rire qui remplissait notre foyer de joie. Ces souvenirs sont mes trésors qui me permettent de me sentir à nouveau proche de toi*

*Ta vie fut un cadeau inestimable pour nous tous, et bien que tu ne sois plus parmi nous, l'écho de ton amour résonne encore, apportant paix et consolation à nos cœurs attristés*

*Aujourd'hui, je célèbre l'empreinte ineffaçable que tu as laissée sur moi et sur tous ceux qui ont eu le privilège de te connaître. Que ton âme repose en paix et que chaque jour qui passe soit un témoignage de l'amour que tu as semé*

*À mon pilier, mon père Moulay Driss Mímouni*

*Après le départ de notre mère, tu as porté sur tes épaules le poids de notre monde, affrontant chaque défi avec une force que seul un amour paternel véritable peut inspirer. Ta capacité à nous guider et nous protéger est une source d'admiration et de gratitude infinie pour nous tous.*

*Chaque jour, tu as mis de côté tes propres besoins pour veiller sur nous, nous offrant non seulement le soutien et la sécurité dont nous avions désespérément besoin, mais aussi l'amour et la chaleur qui nous manquaient tant. Tu es notre héros sans cape, l'exemple vivant de ce que signifie être courageux et altruïste.*

*Pour tout ce que tu as fait et continues de faire, je te suis éternellement reconnaissante. Que ces mots servent de témoignage de mon amour et de ma profonde appréciation pour chaque sacrifice que tu as fait. Merci papa d'être notre refuge sûr. Je t'aime plus que les mots ne pourront jamais exprimer.*

*A mon allié et mon refuge dans chaque instant de ma vie, à ma moitié, mon cher mari Nidal Mahraz*

*Je te serai éternellement reconnaissante pour ton soutien constant et pour ta compréhension. Tu n'as jamais hésité à me faire passer en priorité, et chaque moment de doute est vite dissipé par ta présence rassurante et ton amour inconditionnel. Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude envers toi pour tout ce que tu as fait pour moi. Ce travail est autant le tien que le mien, car sans toi il n'aurait jamais vu le jour.*

*Ta sagesse et ta patience ont façonné qui je suis aujourd'hui, et chaque réussite que je rencontre est le reflet de tes enseignements et de ton soutien sans faille. Je chéris chaque moment partagé et me réjouis à l'idée de tous ceux que nous avons encore à vivre.*

*Je te remercie du fond du cœur d'être celui sur qui je peux toujours compter, celui qui rend chaque instant de ma vie plus lumineux*

*A toutes nos années passées ensemble et à celles à venir, je te dédie ce travail témoin de l'amour profond qui nous réunit.*

*A mes chers frères Anas, Amine et Asaad*

*À vous qui avez été mes premiers amis et mes compagnons, cette dédicace est un petit hommage à notre fraternité solide. Ensemble, nous avons partagé des aventures et des rires, enduré des épreuves, et grandi côte à côte, tissant des liens qui défient les mots.*

*Vous avez chacun à votre manière enrichi ma vie, m'enseignant par vos actions et vos choix, me soutenant sans condition dans mes propres parcours. Votre présence est un pilier sur lequel je sais pouvoir toujours compter, peu importe les virages que la vie peut prendre.*

*Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous êtes : des frères dévoués, des guides avisés et des protecteurs bienveillants. Que cette route que nous parcourons ensemble continue d'être parsemée de joie, de complicité et de soutien mutuel.*

*Je vous aime inconditionnellement*

*A ma belle-famille : A ma belle-mère Boutaina, mon beau-père Anis, mes beaux-frères Jihad et Ilias et ma belle-sœur Jihane*

*Je ne pourrais jamais assez exprimer l'amour et le respect que je ressens pour vous.*

*Je serai éternellement reconnaissante pour chacun de vous pour vos encouragements, vos gestes et votre affection. Merci de m'avoir accueillie parmi vous et de me considérer comme partie intégrante de la famille.*

*Je suis profondément reconnaissante pour tous les moments que nous avons partagés ensemble, pour les rires échangés et même pour les larmes consolées, qui ont tissé entre nous des liens que je chéris profondément.*

*Que cette belle relation continue de fleurir et de nous apporter amour et joie.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie et puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime*

***A ma belle-mère Boutaina***

*Aucune dédicace ne pourrait pleinement exprimer l'amour et le respect que je ressens pour toi. Je te remercie infiniment pour ton soutien inébranlable et pour ta présence constante tant dans les moments de doute que dans les moments de bonheur. Merci d'être une mère aimante, une amie et une confidente. Merci d'être une source constante de soutien et de réconfort, une personne vers qui je peux me tourner dans n'importe quelle situation.*

***Je t'aime très fort***

*À la mémoire de mes grands-parents maternels et de mon oncle Mustafa Hafan  
Qui sont toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Je vous dédie aujourd'hui ce  
travail. Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise votre  
âme.*

*À mes chères tantes, Fatîha, Charîfa et Fatîma, A mes chers oncles Mohamed et  
Rachîd, A toute la famille Hafan*

*Je veux vous dire merci du fond du cœur. Votre amour sans condition et votre  
soutien constant ont été essentiels pour moi tout au long de ce parcours. Chaque mot  
écrit ici est imprégné de l'encouragement et de la confiance que vous m'avez  
généreusement offert. Merci d'avoir été là pour moi. Ce succès, je le partage avec  
vous.*

*A mes grands-parents paternels, mes oncles et tantes, à toute la famille Mimouni*

*Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. En  
reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude et  
l'amour sincère que je vous porte, je vous dédie ce travail. Je prie Dieu le tout  
puissant de vous accorder santé, bonheur et succès.*

*A tous les membres de la famille Bennouna et de la famille Mahraz*

*À tous les moments agréables que nous avons partagés ensemble, aux rires qui ont  
rempli nos cœurs, et bien plus encore*

*Je vous dédie ce travail. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé,  
bonheur et succès.*

*A ma sœur Hanae Eddoughri, et à son aimable famille : ma tante Fatîha, mon oncle  
Bouazza, ses sœurs Fatîne et Imane et au petit bout de chou l'adorable Amr*

*Avec toute l'affection que je te porte, je souhaite te dédier ces quelques lignes,  
témoignage de notre amitié précieuse. Je te remercie profondément pour ta  
sensibilité et ta générosité sans limites qui illuminent ma vie. J'apprécie sincèrement  
ton écoute attentive et ta capacité à te souvenir des plus infimes détails de nos  
échanges, témoins de ton dévouement et de la pureté de ton cœur.*

*Je tiens également à exprimer ma gratitude envers ta famille, pour leur accueil  
chaleureux et leur gentillesse sans bornes. Ils m'ont toujours ouvert leur porte et  
leurs cœurs avec le sourire, m'invitant à partager des moments des moments de  
convivialité et de joie.*

*Merci mon adorable Hanae pour tout ce que tu es et tout ce que tu fais pour moi.*

*Ma chère Hanae, je dédie ce travail à toi et à ta famille, en hommage à notre belle  
amitié et à l'amour que je vous porte.*

### *A ma sœur Amal Yassine et à sa famille*

*Plus d'une décennie d'amitié nous lie, et chaque moment partagé a renforcé les fondations sur lesquelles notre amitié repose. Depuis nos premiers jours jusqu'à aujourd'hui, ton soutien et ta présence ont été des cadeaux inestimables dans ma vie.*

*Tu as toujours été plus qu'une amie ; tu es devenue une sœur pour moi. Merci pour ta présence et ton soutien qui m'ont aidé à traverser les moments les plus sombres de ma vie.*

*Mon adorable Amal, je dédie ce travail à toi et à ta famille, en hommage de notre amitié et de la reconnaissance que je porte à chacun de vous.*

### *A mes sœurs de cœur : Zineb Jaouher et Zineb Aassime*

*Notre parcours ensemble a tissé des liens indéfectibles d'amitié et de confiance. Vous avez été mes piliers, m'encourageant et me soutenant, m'écoutant et me conseillant avec une sincérité et une générosité sans bornes.*

*Ensemble, nous avons vécu des moments de pure joie et de grandes réussites, tout comme des périodes difficiles d'échecs. Malgré la distance qui nous sépare désormais, notre amitié reste solide, nourrie par l'amour profond et le respect mutuel que nous partageons.*

*Je vous dédie ce travail, en hommage à notre amitié et à l'affection que je ressens pour chacune de vous. Que notre lien continue de prospérer, peu importe les kilomètres qui nous séparent.*

### *A ma sœur Soumaya Jamil*

*Nos premiers échanges au passage de gynécologie ont marqué le début d'une amitié précieuse qui s'est profondément enracinée dans mon cœur. Je te serai éternellement reconnaissante pour ton soutien constant dans les moments les plus éprouvants. Je te remercie infiniment pour ton écoute attentive et pour ton amitié véritable que tu m'offres sans cesse.*

*Je serai toujours émerveillée par ton dévouement professionnel, ta rigueur et ton sérieux au travail, qui m'inspirent profondément.*

*Je te dédie ce travail en expression de ma gratitude pour ta générosité et ton cœur bienveillant.*



***A mon cher ami Saad Chroqi et à sa maman Malika Bentbib***

*Votre présence dans ma vie est une source de joie et de réconfort.*

*À tante Malika, qui a toujours été d'une gentillesse et d'une douceur impérissables. Puissions-nous continuer à tisser ensemble des liens aussi solides et chaleureux que nos créations en tricot et en crochet*

*À Saad, je te remercie pour ton soutien et ton aide si précieuse qui m'ont été des cadeaux précieux dans ma vie. A cette amitié qui résiste à l'usure du temps, à nos longs débats la veille des examens, à nos souvenirs du boycott.*

*À vous deux, je vous dédie ce travail en témoignage de la reconnaissance pour tout ce que vous m'apportez.*

***A ma chère amie Mounia Assili***

*A tous les moments de joie et de fous rires qu'on a passés ensemble, à nos longues conversations sur tout et rien. Merci d'illuminer ma vie de ta gentillesse et de ton humour. Cette dédicace est pour toi, témoin de l'affection profonde que je ressens pour toi, et je te souhaite tout le bonheur du monde.*

***A ma chère amie Chaymae Treyi***

*Notre amitié a commencé par une rencontre fortuite et elle s'est renforcée à travers les années. Merci pour ta sincérité et pour ta générosité. Merci pour tes encouragements et pour ton support durant les moments difficiles.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de la belle amitié qui nous unit malgré la distance, et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

***A ma chère amie Ibtissame Benhamou***

*Dès notre première rencontre à la faculté, tu es devenue plus qu'une simple amie. Tu as su me soutenir quand les ombres s'étendaient et m'encourager à trouver la lumière. Tes conseils sages et ton aide généreuse ont été des dons précieux qui ont éclairé mon chemin et renforcé notre lien. Au gré des bons moments et des épreuves, notre amitié n'a cessé de grandir, tissant entre nous des liens solides et durables.*

*A nos nuits de préparation infinies, à l'amitié qui nous unit*

*Je te dédie ce travail témoin de mon affection profonde*

*A ces belles âmes que le résidanat m'a permis de rencontrer*

*A ma chère amie Jïnane Bari*

*Ta présence dans ma vie est un réconfort constant. Merci de m'avoir écouté lorsque les problèmes semblaient interminables. Je te suis profondément reconnaissante pour ton sourire bienveillant et pour chaque geste de générosité que tu partages. Merci d'être une personne si merveilleuse. Je te dédie cette thèse témoignage de mon affection profonde.*

*A ma chère amie María Jaímí et à sa petite famille*

*Cette dédicace est pour t'exprimer ma gratitude pour ton amitié et ton soutien indéfectibles. Nos conversations, tes encouragements, et les moments passés avec la petite Lina illuminent mon quotidien. Je suis extrêmement reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Que notre amitié continue à s'épanouir et d'enrichir nos vies pour de nombreuses années encore.*

*A ma chère amie Sara Harrar*

*Je te suis infiniment reconnaissante pour ton encouragement sans failles. J'ai eu la chance d'apprendre tellement de choses grâce à toi. Tu es une source d'inspiration pour moi par ta détermination et ta sincérité. A nos précieux moments passés ensemble, à nos conversations autour d'une tasse de café, je te dédie ce travail en hommage à notre amitié précieuse, et je te souhaite une vie épanouie, remplie de bonheur et de réussite.*

*A ma chère amie Kawtar Benkhaldoun*

*Je t'écris ces lignes pour te remercier pour ta générosité et ton soutien constants qui ont enrichi les précieux moments passés ensemble. Nos souvenirs et nos voyages sont des trésors que je chérirai toujours. Cette dédicace est un témoignage de ma gratitude infinie pour ta présence dans ma vie.*

*A ma chère amie Imane El Khannouri*

*Merci de peindre notre monde avec les couleurs vives de ton humour et de ta joie de vivre. Merci pour ta générosité et ton support sans bornes. A tous nos moments passés ensemble, je te dédie ce travail en expression de l'affection que je te porte. Je te souhaite une vie paisible pleine de succès et de bonheur.*

*A mes adorables amies : Btissam Ait Boucetta et Youssra El Amrani*

*A ces deux âmes douces et charmantes  
A ce précieux lien qui nous relie  
A notre passion commune de Skincare et à nos petites pauses café à l'hôpital qui  
égayaient nos journées  
Je vous remercie sincèrement de faire part de ma vie  
Que cette belle amitié reste une source intarissable de réconfort et de tendresse  
Que la vie vous apporte tout le bonheur et vous enveloppe de paix*

*A ma chère amie Fatimazahra Rahali*

*Cette dédicace est le reflet de mon immense reconnaissance. Dès le premier jour, tu n'as jamais hésité à m'offrir ton aide avec une générosité sans limites. Plus qu'une simple collègue, tu as été pour moi la grande sœur dont j'avais besoin, me guidant et me conseillant avec sagesse et patience.*

*Puissent ces mots refléter une fraction de l'admiration et du respect que j'ai pour toi.  
Je te souhaite tout le bonheur dans ta vie. Je te souhaite de tout cœur que tous tes rêves se concrétisent.*

*À l'équipe exceptionnelle du service de parasitologie-mycologie du CHU Mohammed VI de Marrakech*

*A ma chère professeur Awatif EL Hakkouni et Docteur Fatima Babokh*

*Au major du service Si Abdelmoujoud Ait Rahali*

*Au techniciens du service : Si El Mustafa Oukoujane, Mohamed Souqrat et Chaïma El Gachabile*

*A la Secrétaire du service Fadila Ait Brahim*

*Votre engagement et votre soutien ont été essentiels à chaque étape de ce travail, depuis les premières idées jusqu'à sa finalisation. Votre écoute, votre foi en mes capacités et votre accompagnement constant ont été fondamentaux.*

*J'ai énormément appris à vos côtés, et chaque jour passé avec vous a enrichi ma compréhension et ma passion pour notre domaine. Vous avez non seulement partagé votre savoir mais aussi vos valeurs et votre humanité.*

*Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait. Que la vie vous apporte tout le bonheur que vous méritez.*

*A mes amis et collègues résidents en biologie médicale : Othmane Naouis, Rim Ahl Cheikh, Omar Lamridi, Mona Jabrane, Hiba Lazrek, Smail Ghouzraf et à tous ceux que j'ai involontairement omis de citer*

*Je suis sincèrement reconnaissante d'avoir pu travailler à vos côtés et de partager tant de moments significatifs.*

*Que notre chemin continue de se croiser et que le futur nous apporte encore plus de succès à célébrer ensemble.*

*A toutes les merveilleuses personnes que j'ai eu le privilège de connaître durant mon internat*

*A ma première amie d'internat, Nouha Mnasar*

*Je suis comblée de bonheur d'avoir croisé ton chemin. Merci pour ta gentillesse et pour ta pureté d'âme qui égayent les moments passés ensemble. A nos gardes passées ensemble, à nos (très) longues discussions interminables, cette dédicace est une expression de ma gratitude pour ta présence joyeuse dans ma vie.*

*A mes chères amies, Fatima-Zahra Afryad et Najat Bouhdoud*

*A nos longues soirées animées de rires sans fin, à nos séances de sport que je n'ai jamais finies, à nos échanges profonds autour d'une tasse de café. Merci pour tous ces souvenirs formidables que je chérirai à jamais dans mon cœur. Merci pour votre soutien et pour votre compréhension indéfectibles.*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de bonheur, d'amour et de succès. Que notre amitié reste éternelle.*

*A mes chers amis Rim Almagoussi, Jihane Hamdane et Salaheddine Youbi*

*Je dédie ce travail à toutes les expériences qu'on a vécues ensemble durant les 6 mois passés ensemble au service des urgences pédiatriques. Merci pour tous les moments qu'on a partagés et qui ont fait de cette expérience la meilleure de ma vie. Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans vos vies et vous protège*

*A tous mes amis et collègues de la 19<sup>ème</sup> promotion des internes : Yasmina Yassine, Ichtiyak Amou, Ayoub Alaoui, Samia Kabbaj, Saloua Hazmiri, Fatima Arabi, Sara Boumadiane, Assiya Lemkhoudeh, Saad Moumen, Mohamed Amine Majhoul...*

*A tous mes amis et collègues de la 20<sup>ème</sup> promotion des internes : Chayma El ouatiq, Omaima Kanali, Khaoula Elaakib, Fatima Ezzahra Bouanani, Imane Zouaki...*

*Pour tous les moments, qu'ils soient joyeux ou décevants, que nous avons vécus ensemble, pour cette expérience inoubliable et précieuse, je vous remercie sincèrement.*

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

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social. A tous mes maîtres auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.*

*A tous les patients,*

*Puisse Allah le Tout-Puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos souffrances.*

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.*

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at each end. The word "REMERCIEMENTS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

*REMERCIEMENTS*

*A mon maître et Présidente de Thèse Professeur Tassi*

*Professeur des maladies infectieuses et chef de service des maladies infectieuses au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent mon admiration. Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect et ma très haute considération.*

*A mon maître et rapporteur de thèse, Professeur Soraa, professeur de microbiologie et chef de service de microbiologie-virologie*

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger ce travail de thèse. Merci chère professeur pour l'attention particulière que vous avez accordé à ce travail, votre disponibilité constante, votre orientation et vos conseils précieux.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre approche pédagogique enrichissante, et pour votre encadrement rigoureux et bienveillant.*

*Vous m'avez profondément touchée par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines.*

*En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes, veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma haute considération.*

*A mon maître et juge de thèse, Professeur Draïss,*

*Professeur de pédiatrie et Vice-doyenne aux affaires pédagogiques*

*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous m'avez accueillie et bien voulu juger ce modeste travail.*

*Je vous remercie pour le grand honneur que vous m'avez fait. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration.*

*Veillez trouver ici, chère maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

*A mon maître et juge de thèse Professeur Amro,*

*Professeur de pneumologie et chef de service de pneumologie*

*L'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger ce modeste travail m'a énormément touché.*

*Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne. Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et ma profonde considération.*

*A mon maître et juge de la thèse : Professeur Lahmini, Professeur de pédiatrie*

*Vous m'avez fait l'honneur de votre présence parmi les membres du jury de cette thèse. J'ai eu le privilège et l'honneur de profiter de votre enseignement et innombrables qualités humaines durant mon passage d'internat au service des urgences pédiatriques. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour le soutien et l'encouragement constants que vous m'avez prodigué. Votre grandeur d'esprit et votre finesse de cœur m'inspirent une profonde admiration et un grand respect. Veuillez recevoir l'expression de mon respect le plus profond.*



*A tous les enseignants de la FMPM*

*À toute l'équipe du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Arrazi du CHU  
Mohamed VI de Marrakech*

*La réussite de ce travail est également la vôtre*



*LISTE DES FIGURES*

Figure 1 : Poste de sécurité microbiologique II. ....	7
Figure 2: Technique de réalisation des frottis .....	9
Figure 3: Réactifs utilisés pour la coloration de Ziehl Armand .....	10
Figure 4: Coloration de Ziehl Armand : étape de coloration par la fuchsine.....	11
Figure 5: Coloration de Ziehl Armand : étape de coloration par la fuchsine.....	12
Figure 6: Les bacilles tuberculeux au microscope optique après coloration.....	13
Figure 7: Technique de lecture des frottis.....	14
Figure 8: Incubation des cultures sur milieu Löwenstein Jensen .....	16
Figure 9: Colonies jaunes rugueuses de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sur milieu solide .....	17
Figure 10: Automate BACTEC MGIT 960.....	19
Figure 11: Test rapide positif au complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	20
Figure 12: Répartition des cas positifs selon l'année de recrutement .....	23
Figure 13: Distribution selon les tranches d'âge .....	25
Figure 14: Distribution selon le sexe .....	25
Figure 15 : Répartition de la localisation de la tuberculose selon le sexe .....	26
Figure 16: Distribution selon les services demandeurs .....	28
Figure 17 : Répartition selon la localisation de la tuberculose .....	29
Figure 18 : Répartition selon les formes de la tuberculose extra-pulmonaire.....	30
Figure 19 : Evolution des formes de la tuberculose selon les années .....	30
Figure 20: Répartition des patients selon le statut VIH.....	31
Figure 21: Nature des prélèvements étudiés .....	32
Figure 22: Répartition selon le résultat de l'examen microscopique direct .....	34
Figure 23: Répartition des examens directs selon la charge en BAAR.....	35
Figure 24: Répartition des cultures positives selon la nature du prélèvement.....	36
Figure 25: Profil des résistances au antituberculeux selon les années.....	37
Figure 26: Répartition des souches multi résistantes selon les années.....	37
Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat du GeneXpert .....	38
Figure 28: Tendances mondiale des notifications de cas de personnes nouvellement diagnostiqués par la tuberculose entre 2010 et 2022 .....	43
Figure 29: Estimation de l'incidence de la tuberculose pour les différents pays du monde en 2022 .....	44
Figure 30: Variation de l'incidence estimée de la tuberculose (nouveaux cas pour 100 000 habitants) en 2022 par rapport à 2015 .....	45
Figure 31: Cas incidents de personnes ayant développé une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine entre 2015 et 2022 .....	46
Figure 32: Estimation OMS du taux d'incidence de la tuberculose et du taux de notification des nouveaux cas et rechutes, Maroc 2000–2021.....	47
Figure 33: Estimation OMS de l'incidence de la tuberculose par tranche d'âge et par sexe et nombre de cas notifiés en 2021 au Maroc .....	48
Figure 34: Evolution des notifications des nouveaux cas et rechutes au Maroc 2015–2021.....	49
Figure 35: Taux de notification des cas par région en 2021 au Maroc.....	50
Figure 36: Taxonomie des bactéries du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> d'après la	

"Taxonomie résumée des Archaea et Bacteria", selon le "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" .....	51
Figure 37: Représentation schématique du genre <i>Mycobacterium</i> .....	52
Figure 38: Représentation schématique de la paroi des mycobactéries .....	55
Figure 39: Schématisation du séquençage du génome du <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	59
Figure 40: Transmission de la tuberculose par voie respiratoire.....	61
Figure 41: Cycle infectieux de la tuberculose.....	64
Figure 42: Histoire naturelle de la tuberculose.....	65
Figure 43: Structure du granulome tuberculeux.....	67
Figure 44: Bacilles tuberculeux après coloration de Ziehl–Neelsen.....	73
Figure 45: Bacilles tuberculeux après coloration à l'auramine .....	74
Figure 46: Composition des milieux Löwenstein–Jensen et Coletsos .....	76
Figure 47: Test à la niacine.....	82



***LISTE DES TABLEAUX***

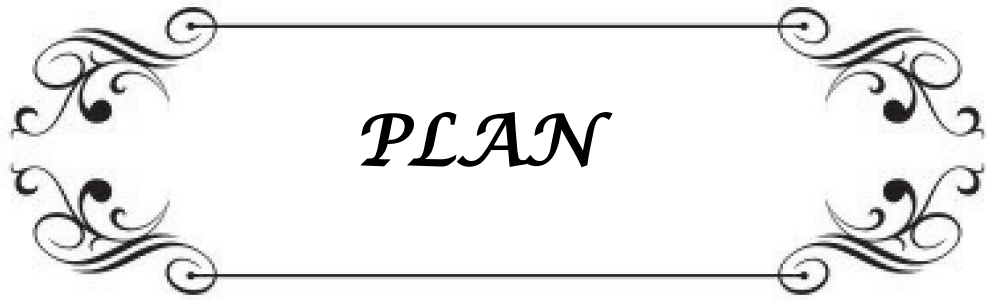
Tableau I : Quantification des résultats de l'examen direct .....	14
Tableau II : prévalence de la tuberculose selon les années de recrutement .....	24
Tableau III : Distribution selon les services demandeurs .....	27
Tableau IV : Nature des prélèvements étudiés .....	33
Tableau V : les caractères cultureux des principales mycobactéries du groupe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	56
Tableau VI : Facteurs de risque pour la tuberculose maladie.....	63
Tableau VII : Etude comparative du pourcentage de positivité des cultures au complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> selon les études .....	95
Tableau VIII : Étude comparative de la répartition de la tuberculose selon l'âge .....	97
Tableau IX : Etude comparative de la répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe .....	99
Tableau X : Etude comparative de la répartition de la tuberculose selon le sexe.....	101
Tableau XI : Etude comparative du pourcentage de positivité des cultures au complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> selon les études .....	102
Tableau XII : Comparaison de la répartition des formes cliniques de la tuberculose selon les études :.....	104
Tableau XIII : Comparaison de la répartition des localisations extra pulmonaires de la tuberculose selon les études : .....	105
Tableau XIV : comparaison du pourcentage de la co-infection VIH-tuberculose selon les études.....	106
Tableau XV : Comparaison du taux de positivité de l'examen direct des frottis après coloration selon les études .....	108
Tableau XVI : Comparaison de la prévalence de la tuberculose résistante à la rifampicine et de la tuberculose multirésistante selon les études .....	109



*ABBREVIATIONS*

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>BAAR</b>	Bacilles Acido-Alcool-Résistants
<b>BCG</b>	Bilié de Calmette et Guérin
<b>BK</b>	Bacille de Koch
<b>COVID-19</b>	Corona virus disease of 2019
<b>E/EMB</b>	Ethambutol
<b>I/INH</b>	Isoniazide
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LBA</b>	Lavage bronchoalvéolaire
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LJ</b>	Löwenstein-Jensen
<b>MGIT</b>	Mycobacteria Growth Indicator Tube
<b>UI CTMR</b>	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
<b>MDR-TB</b>	Tuberculose multirésistante
<b>MNT</b>	Mycobactéries non tuberculeuses
<b>MTB</b>	Mycobacterium tuberculosis
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>P/PZA</b>	Pyrazinamide
<b>PDP</b>	Prélèvement distal protégé
<b>PNLAT</b>	Programme National de Lutte contre la tuberculose
<b>PNN</b>	Polynucléaires neutrophiles
<b>R/RIF</b>	Rifampicine
<b>RR-TB</b>	Tuberculose résistante à la rifampicine
<b>S / SM</b>	Streptomycine
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tuberculose extra pulmonaire
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale $\alpha$
<b>TP</b>	Tuberculose pulmonaire
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>XDR-TB</b>	Tuberculose ultra résistante





*PLAN*

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>4</b>
I. Matériels d'étude : .....	5
1. Type et période de l'étude : .....	5
2. Lieu de l'étude : .....	5
3. Critères d'inclusion : .....	5
4. Critères d'exclusion : .....	5
II. Méthodologie d'étude : .....	6
1. Recueil des données : .....	6
2. Procédure de recherche du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au service de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech : .....	6
3. Analyses statistiques des données : .....	21
4. Considérations éthiques : .....	21
<b>RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
I. Etude épidémiologique de la tuberculose au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 : .....	23
1. Prévalence de la tuberculose confirmée par culture : .....	23
2. Répartition selon l'âge : .....	24
3. Répartition selon le sexe : .....	25
4. Répartition selon les services demandeurs : .....	26
5. Prévalence des infections aux mycobactéries atypiques : .....	28
II. Données cliniques : .....	29
1. Formes cliniques de la tuberculose : .....	29
2. Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose : .....	31
III. Etude bactériologique de la tuberculose confirmée par culture au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 : .....	32
1. Nature des prélèvements étudiés : .....	32
2. Examen microscopique direct des frottis après coloration de Ziehl-Neelsen : .....	34
3. Résultats de la culture : .....	35
4. Etude de la résistance aux antibacillaires : .....	36
5. Recherche du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> par GeneXpert : .....	38
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>39</b>
I. Rappel théorique : .....	40
1. Histoire de la tuberculose .....	40
2. Épidémiologie : .....	43

3. Agent pathogène : .....	51
4. Physiopathologie : .....	60
5. Diagnostic biologique de la tuberculose : .....	69
II. Discussion des résultats.....	95
1. Etude épidémiologique de la tuberculose au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 :.....	95
2. Données cliniques :.....	103
3. Etude bactériologique de la tuberculose confirmée par culture au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 : .....	107
III. Limites d'interprétations des résultats :.....	110
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>111</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>113</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>123</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>- 129 -</b>

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, italicized, serif font.

***INTRODUCTION***

La tuberculose est une maladie dont la transmission interhumaine se fait par voie aérienne, anciennement appelée phtisie, c'est une pathologie infectieuse et contagieuse transmise par les souches du complexe *Mycobacterium Tuberculosis*.

La tuberculose existe depuis la nuit des temps, son histoire phylogénétique est complexe et les traces d'ancêtres de ces mycobactéries sur des lésions animales remontent au pléistocène [1].

La tuberculose (TB) est, à l'échelle mondiale, une maladie infectieuse et contagieuse majeure, avec une mortalité et une morbidité significative. Elle pose un problème de santé publique, avec environ 10.6 millions de nouveaux cas et 1,3 million de décès dans le monde en 2022 [2]. Durant la même année, la tuberculose est considérée comme la deuxième cause mondiale de décès due à un seul agent infectieux après la COVID 19 [2].

Pour tenter de mettre fin à la tuberculose d'ici 2035, l'OMS a élaboré une stratégie « End TB » qui vise la réduction des décès, de l'incidence et des coûts catastrophiques liés à la tuberculose [3]. Pour atteindre cet objectif, l'accent est mis sur la recherche et l'innovation pour la découverte et la mise au point de nouveaux outils de diagnostic.

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. La plupart des cibles internationales fixées pour mettre fin à la tuberculose sont loin d'être atteintes [2].

Au Maroc, la situation de la tuberculose reste préoccupante malgré les efforts déployés. L'incidence estimée par l'OMS en 2021 est de 35.000 cas, correspondant à un taux d'incidence de 94 pour 100.000 habitants. Bien que l'incidence est en diminution constante, l'incidence de la tuberculose ne baisse pas assez rapidement (le taux annuel moyen de diminution est à seulement 1% entre 2015 et 2021) pour

que le pays puisse atteindre les objectifs fixés à l'horizon 2030 dans le cadre de la stratégie Mettre Fin à la tuberculose et des Objectifs de développement durable [4].

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.

Le diagnostic est évoqué devant des données cliniques, et radiologiques, mais la confirmation n'est que bactériologique parfois histologique sans que cette dernière ne soit spécifique. Les techniques mises à la disposition du clinicien ces dix dernières années sont en train de modifier radicalement l'approche diagnostique de la tuberculose.

Les méthodes de diagnostic bactériologique standard incluent un examen microscopique direct après coloration au Ziehl-Neelsen et une association de deux méthodes de culture sur un milieu solide et sur un milieu liquide. L'avènement des tests utilisant les techniques de biologie moléculaire comme 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 cette étude est de faire un état des lieux de la prévalence de la tuberculose confirmée par culture au CHU Mohammed VI, et de décrire les méthodes de diagnostic microbiologique de la tuberculose au laboratoire de microbiologie sur une période de 5 ans allant de Janvier 2018 à Décembre 2022.



*MATERIELS ET  
METHODES*

## **I. Matériels d'étude :**

### **1. Type et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, étalée sur une période de 5 ans, allant du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 31 décembre 2022.

### **2. Lieu de l'étude :**

Cette étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **3. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés au CHU Mohammed VI, ainsi que les patients adressés des hôpitaux du jour ayant une suspicion clinique de la tuberculose toutes formes confondues avec une confirmation bactériologique par culture au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **4. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les dossiers incomplets ne permettant pas une analyse suffisante, ainsi que les prélèvements en double. Chaque patient étant représenté par un seul prélèvement.



## **II. Méthodologie d'étude :**

### **1. Recueil des données :**

La collecte des données a été faite à partir de la base de données du service de microbiologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les différentes variables recueillies ont été notées sur une fiche d'exploitation. (Voir annexes)

### **2. Procédure de recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* au service de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech :**

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose a reposé sur la mise en évidence des espèces appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Cette démarche a compris la recherche des bacilles tuberculeux par examen microscopique, la mise en culture sur milieux spécifiques, et les tests de sensibilité aux antibacillaires.

#### **2.1. Règles générales de sécurité :**

Toute manipulation génératrice d'aérosol présente un danger. Le risque apparaît dès les premières étapes de l'analyse et il est maximal au moment de la manipulation des cultures.

La protection du personnel exige de prendre des mesures de niveau de risque 3 :

- Les manipulations se sont effectuées au niveau de l'unité des Mycobactéries au sein du laboratoire de Microbiologie du CHU Med VI de Marrakech. Cette unité est séparée du reste des unités et elle est munie d'un sas d'entrée.
- L'opérateur a été équipé d'un masque, d'un calot, d'une surblouse, de surchaussures et de gants jetables avant d'entrer au laboratoire.
- Les manipulations des prélèvements et des cultures ont obligatoirement été pratiquées sous poste de sécurité microbiologique de type II (Figure 1).

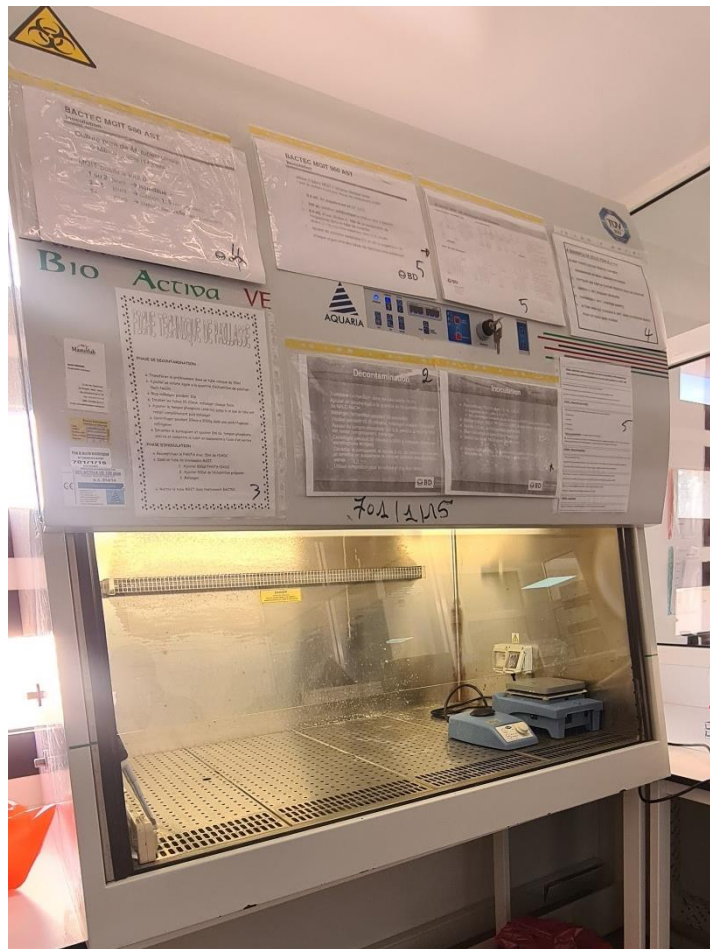


Figure 1 : Poste de sécurité microbologique II.

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

## **2.2. Phase pré analytique :**

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

Les prélèvements doivent être effectués avant tout traitement antituberculeux. Ils ont été recueillis dans des récipients stériles, à usage unique, à fermeture hermétique, sans aucun additif.

Il faut éviter la contamination par l'eau du robinet ou tout autre liquide pouvant contenir des mycobactéries de l'environnement et être à l'origine de faux positifs.

Eviter d'utiliser les écouvillons : volume de prélèvement insuffisant et difficultés à décharger le prélèvement (les mycobactéries hydrophobes y restent accrochées)

Les prélèvements ont rapidement été acheminés au laboratoire. En cas de délai de traitement prolongé, ils ont été conservés par le laboratoire au maximum 24 heures à +4 °C.

### **2.3. Diagnostic microbiologique :**

#### **2.3.1. Examen microscopique direct :**

➤ Confection des frottis :

- Le frottis a été réalisé soit directement à partir de l'échantillon non décontaminé soit à partir du culot de centrifugation post-décontamination.
- Le frottis ne doit être ni trop fin ni trop épais. Il a été réalisé à partir du prélèvement et étalé sur la zone centrale de la lame grâce à un mouvement continu de rotation (Figure 2). Un étalement d'environ 20mm sur 10 mm est recommandé.
- Il a ensuite été laissé sécher à l'air pendant environ 30 minutes ou sur une plaque chauffante à température moyenne pendant environ 10 minutes.

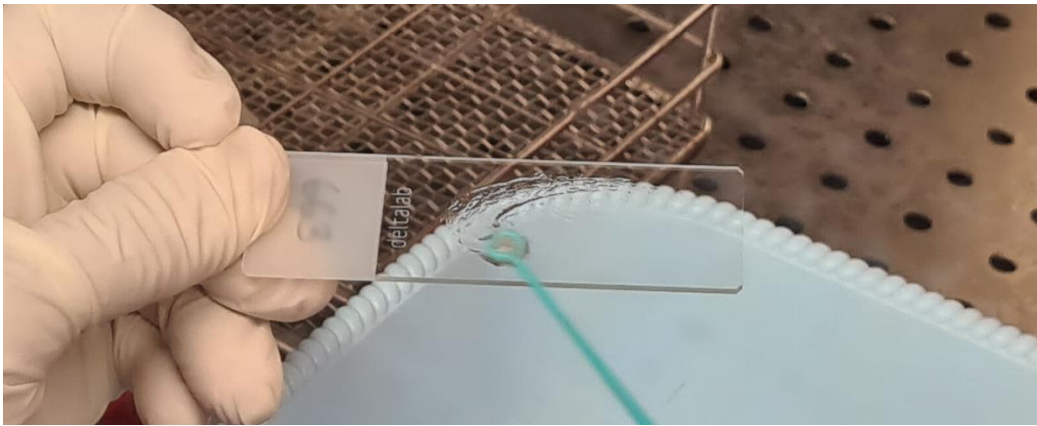


Figure 2: Technique de réalisation des frottis

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

➤ La coloration de Ziehl Armand :

Les frottis confectionnés ont été colorés selon la coloration de Ziehl Armand, variante de la technique de Ziehl Neelsen en utilisant le Kit Quick-TB.

○ Le principe de la coloration :

La présence d'acides mycoliques dans les parois cellulaires des bactéries acido-alcool-résistantes est la base cytologique de cette coloration. L'acide mycolique donne à ces bactéries une plus grande affinité pour le colorant primaire et une résistance à la décoloration par une solution d'acide-alcool.

La fuchsine est utilisée comme colorant primaire parce qu'elle est liposoluble et pénètre la paroi cellulaire cireuse. L'utilisation du colorant d'Armand permet de réaliser simultanément la décoloration et la contre-coloration de toutes les bactéries non acido-alcool-résistantes, des éléments cellulaires et du fond de la préparation.

○ Les réactifs utilisés pour la coloration de Ziehl Armand (Figure 3) :

- Fuchsine phéniquée RAL
- Colorant d'Armand



Figure 3: Réactifs utilisés pour la coloration de Ziehl Armand

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

- Les étapes de la coloration de Ziehl Armand : cette coloration s'est déroulée en deux étapes :
  - La première est une étape de coloration par la fuchsine : les lames ont été fixées sur le support de coloration, recouvertes par la solution de fuchsine pendant 5 minutes puis rincées délicatement à l'eau courante (Figure 4).
  - Le colorant d'Armand utilisé lors de la deuxième étape permet de réaliser simultanément la décoloration et contre-coloration : les lames ont été recouvertes par le réactif d'Armand pendant 1 minute puis rincées à l'eau courante. Elles ont ensuite été laissées sécher à l'air libre (Figure 5).

Les bacilles tuberculeux apparaissent en rose sur fond bleu (figure 6)



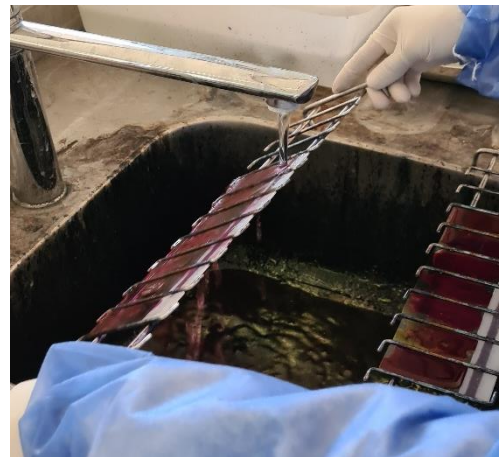
- a) Placer les lames fixées sur le support de coloration, la face d'étalement vers le haut



- b) Couvrir les lames par la solution de fuchsine phéniquée



- c) Laisser les recouvertes de fuchsine pendant 5 minutes



- d) Rincer les lames à l'eau pour écarter l'excès de fuchsine. Les frottis ont une couleur rouge

Figure 4: Coloration de Ziehl Armand : étape de coloration par la fuchsine

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

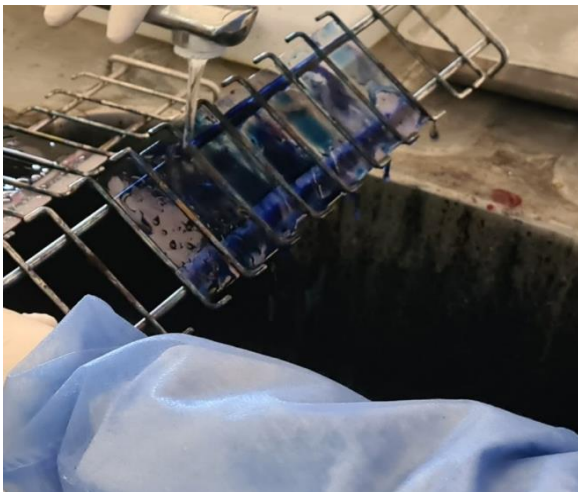




a) Recouvrir les lames avec la solution d'Armand



b) Laisser agir pendant 1 minute



c) Rincer les lames et évacuer l'excès d'eau



d) Evacuer l'eau des lames et les laisser sécher à l'air libre

Figure 5: Coloration de Ziehl Armand : étape de coloration par la fuchsine

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

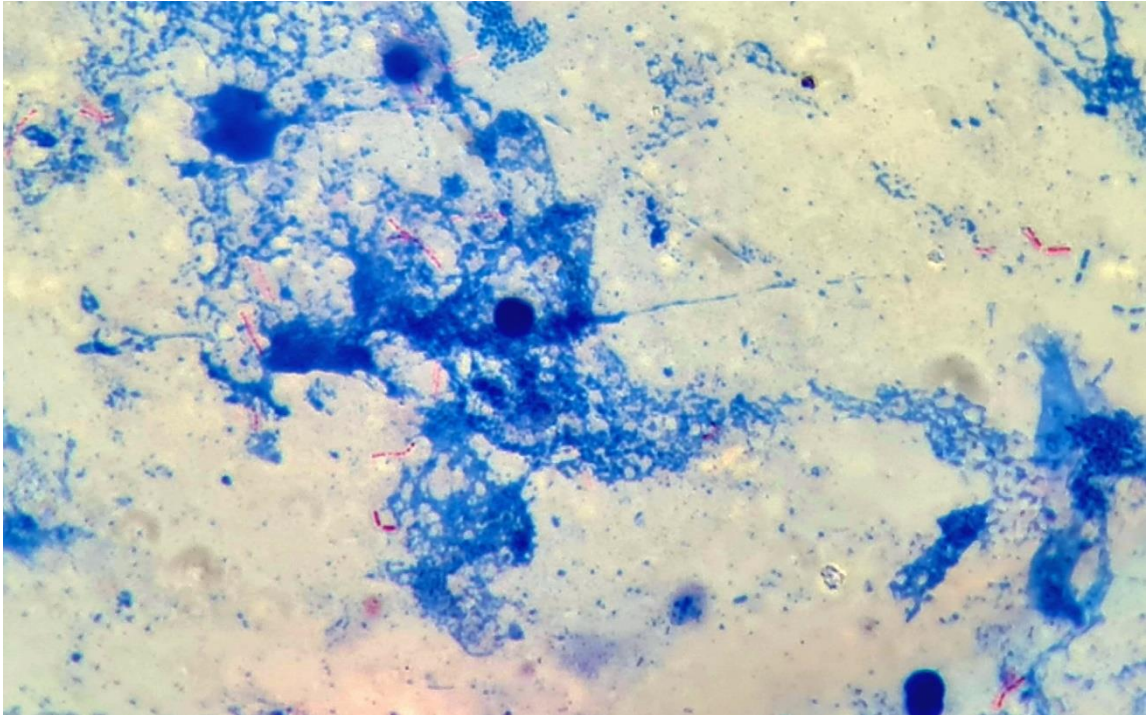


Figure 6: Les bacilles tuberculeux au microscope optique après coloration

Photo prise au laboratoire de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

La lecture des frottis a été faite selon une procédure systématique et standardisée qui débute à l'extrémité gauche du frottis, se poursuit sur une ligne du frottis en déplaçant la lame de gauche à droite, puis en la déplaçant d'arrière en avant on lit une deuxième ligne parallèle de droite à gauche, puis si nécessaire une autre ligne est examinée en allant de gauche à droite. Il y a environ 100 champs microscopique dans l'axe longitudinal d'un frottis de 2cm. Trois lignes de frottis examinés correspondent à 300 champs microscopiques contrôlés. La figure 5 illustre la technique de lecture des frottis.



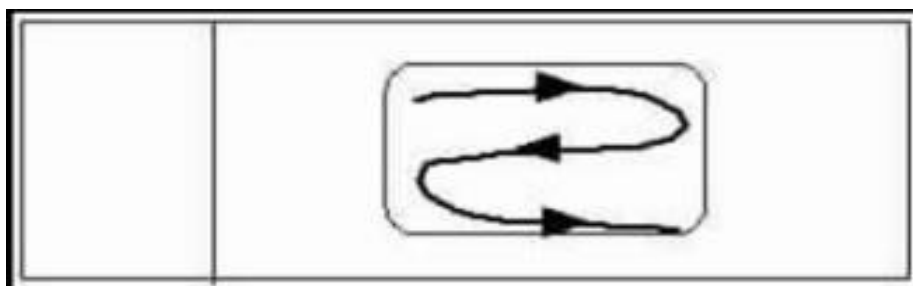


Figure 7: Technique de lecture des frottis

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
Absence de BAAR	< 0 Bacille/ 300 champs
Examen direct douteux	1-2/ 200 champs
Présence de BAAR (+)	1-10 Bacilles / 100 champs
Présence de BAAR (++)	1- 10 Bacilles / 10 champs
Présence de BAAR (+++)	1-10 Bacilles / 1 champ
Présence de BAAR (++++)	>10 Bacilles / 1 champ

### 2.3.2. Étape de décontamination – fluidification :

Tous les prélèvements contaminés par une flore commensale (respiratoires, urinaires, fistules...) ont subi une décontamination. La principale méthode de décontamination utilisée au laboratoire repose sur l'utilisation de l'acétyl-cystéine (BBL Mycoprep) et de la soude qui sont des agents recommandés pour obtenir une fluidification et une décontamination efficaces et non agressives. Cette étape n'a pas été appliquée aux prélèvements provenant de sites supposés stériles.

- Mode opératoire : (voir annexes)
- Les prélèvements ont été transférés dans un tube conique.
- Un volume du décontaminant égal à la quantité d'échantillon a été ajouté.
- Laisser en contact pendant 20 min
- Après les avoir laissés en contact pendant 20 minutes, on a ajouté le tampon phosphate (préparé par la dilution du sachet du tampon dans l'eau distillée) jusqu'à ce que le tube soit rempli.
- Le mélange a été centrifugé pendant 20 minutes à 3000 RPM.
- Le surnageant a été jeté puis on a ajouté 2 ml du tampon phosphate avant de remettre le culot en suspension.

### **2.3.3. La mise en culture :**

La mise en culture a été précédée par une étape de décontamination–fluidification pour les prélèvements issus des sites non stériles.

Les mycobactéries sont des bactéries aérobies strictes très exigeantes. Afin d'isoler les mycobactéries tuberculeuses, il est nécessaire de fournir un environnement contenant des nutriments spécifiques et des agents sélectifs qui favorisent la croissance des mycobactéries tout en inhibant la croissance des contaminants.

Pour optimiser les résultats de la culture, deux milieux de culture de natures différentes ont été utilisés :

- La culture sur milieu de Löwenstein Jensen :
- Les milieux Löwenstein Jensen ont étéensemencés avec 0,2 ml de culot de centrifugation, les bouchons des tubes ont été, dans un premier temps, dévissés pour permettre l'évaporation de l'inoculum (3 à 6 jours) puis ils ont été vissés. Les milieux ont été incubés sur des portoirs spéciaux en position très inclinée, la surface du milieu étant horizontale (Figure 8).



Figure 8: Incubation des cultures sur milieu Löwenstein Jensen

Photo prise au laboratoire de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

- La lecture de l'ensemble des cultures a été faite une fois par semaine. En cas de croissance de colonies des mycobactéries, un examen microscopique après coloration de Ziehl Armand a été réalisé. Les cultures positives avaient un aspect rugueux en « chou-fleur » de couleur beige (Figure 9)
- A l'issue de huit semaines d'incubation, les tubes ont été éliminés définitivement après un contrôle visuel.

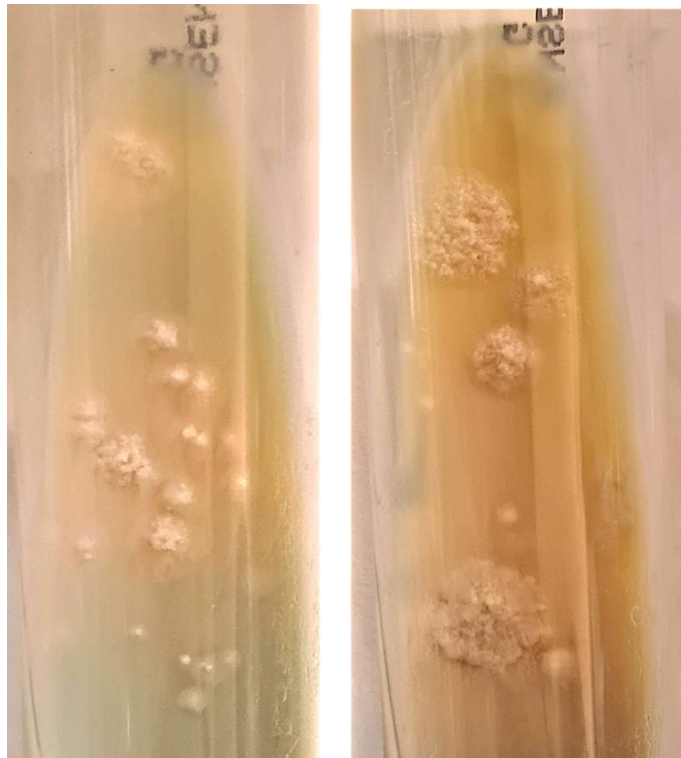


Figure 9: Colonies jaunes rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu solide.

Photo prise au service de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

- Culture en milieu liquide : MGIT (**M**ycobacteria **G**rowth **I**ndicator **T**ube)
- Avant la mise en culture des prélèvements sur les milieux MGIT, on a ajouté :
  - Un supplément de croissance OADC (O : acide oléique, A : albumine, D : dextrose, C : catalase)
  - Un supplément d'antibiotiques pour inhiber la pousse des bactéries commensales PANTA : P : polymyxine, A : amphotéricine, N : acide nalidixique, T : triméthoprime, A : azlocilline).
- Mode opératoire (voir annexes) :
  - Dans un tube MGIT, on a ajouté l'échantillon préparé au mélange OADC/PANTA avant de les mettre dans l'instrument Bactec™ MGIT 960 (Figure 10). Les tubes MGIT contiennent un substrat fluorescent (indicateur de croissance), qui réagit à la

quantité d'oxygène dissous dans le milieu. Lorsque l'oxygène est consommé par les bactéries en croissance, la fluorescence change. L'automate Bactec™ MGIT 960 détecte ce changement grâce à un système optique qui lui permet de mesurer la fluorescence dans chaque tube. L'émission d'un signal sonore signe la croissance bactérienne.

- L'automate Bactec™ MGIT 960 est équipé d'un logiciel qui permet de visualiser les courbes de croissance et de surveiller l'état des cultures. Une surveillance journalière des cultures durant la première semaine d'incubation a été faite, permettant d'éliminer les tubes en cas de contamination.
- Les cultures positives ont été confirmées par la coloration de Ziehl Armand, et par test rapide BD MGIT™ Tbc ID test, qui détecte l'antigène MPT64 témoignant de la présence du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (Figure 11).



Figure 10: Automate BACTEC MGIT 960

Photo prise au service de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech



Figure 11: Test rapide positif au complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Photo prise au service de microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

#### **2.3.4. L'étude de la résistance aux antibacillaires :**

- L'étude de la résistance aux antibacillaires a été réalisée pour toutes les cultures positives au complexe *Mycobacterium tuberculosis* sur l'automate Bactec™ MGIT 960.
- Mode opératoire (voir annexes)
  - Pour chaque souche, 5 tubes MGIT 7 ml ont été utilisés : 4 tubes avec antibiotique, et un tube témoin.
  - Dans tous les tubes, on a ajouté 0.8 de supplément MGIT SIRE
  - Dans le tube contrôle, on a ajouté 0.5 ml d'une dilution à 1/100 de l'inoculum.
  - Dans chaque tube des 4 tubes restants, on a ajouté 100 µl de la solution antibiotique, puis on a ajouté de manière aseptique 0.5 ml de la suspension de l'inoculum.
  - L'ensemencement a été réalisé avec 0.5 ml de la suspension de l'inoculum, et les tubes ont été incubés à 37 °C et vérifiés quotidiennement.

- Le système MGIT 960 détecte la croissance dans les tubes contenant les antibacillaires par rapport au tube témoin. Une croissance bactérienne détectée dans un tube contenant un antibacillaire indique une résistance. Inversement, l'absence de croissance est synonyme de sensibilité.

### **3. Analyses statistiques des données :**

Les données collectées ont été saisies et analysées sur le logiciel Excel. Les résultats ont été exprimés en pourcentages (%) pour les valeurs qualitatives, et en moyennes ou en médianes pour les valeurs quantitatives.

### **4. Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et la confidentialité de leurs informations personnelles.



A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. The word "RESULTATS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***RESULTATS***

## I. Etude épidémiologique de la tuberculose au CHU de Marrakech durant la période 2018–2022 :

### 1. Prévalence de la tuberculose confirmée par culture :

Entre Janvier 2018 et décembre 2022, 275 cas de tuberculose ont été confirmés par culture au laboratoire de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur un total de 11634 prélèvements reçus, provenant des patients hospitalisés suspects d’être atteints de tuberculose toutes formes confondues.

La répartition des cultures positives selon les années est illustrée dans la figure 12.

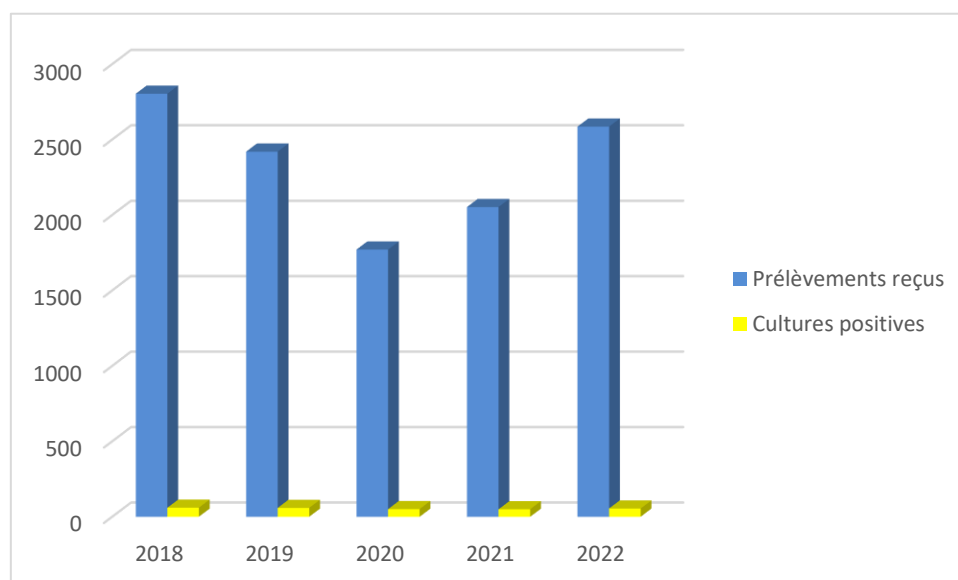


Figure 12: Répartition des cas positifs selon l'année de recrutement

La prévalence de la tuberculose selon les années est représentée dans le tableau II.

**Tableau II : Prévalence de la tuberculose selon les années de recrutement**

Année de recrutement	Prélèvements reçus	Cultures positives	Prévalence de la tuberculose confirmée par culture
2018	2804	60	2.13
2019	2420	59	2.43
2020	1771	51	2.87
2021	2053	50	2.43
2022	2586	55	2.12
<b>Total général</b>	<b>11634</b>	<b>275</b>	<b>-</b>

## 2. Répartition selon l'âge :

Dans cette étude, l'âge moyen des patients était de 36,92 ans avec des extrêmes allant de 1 mois à 82 ans. Plus de la moitié des patients avaient un âge compris entre 16 et 45 ans ce qui représente 53.45 % des cas, soit 147 patients. La tranche d'âge la moins touchée était celle des sujets âgés de plus de 75 ans qui représentait 1.82% (5 cas).

La figure 13 représente la répartition selon la tranche d'âge.

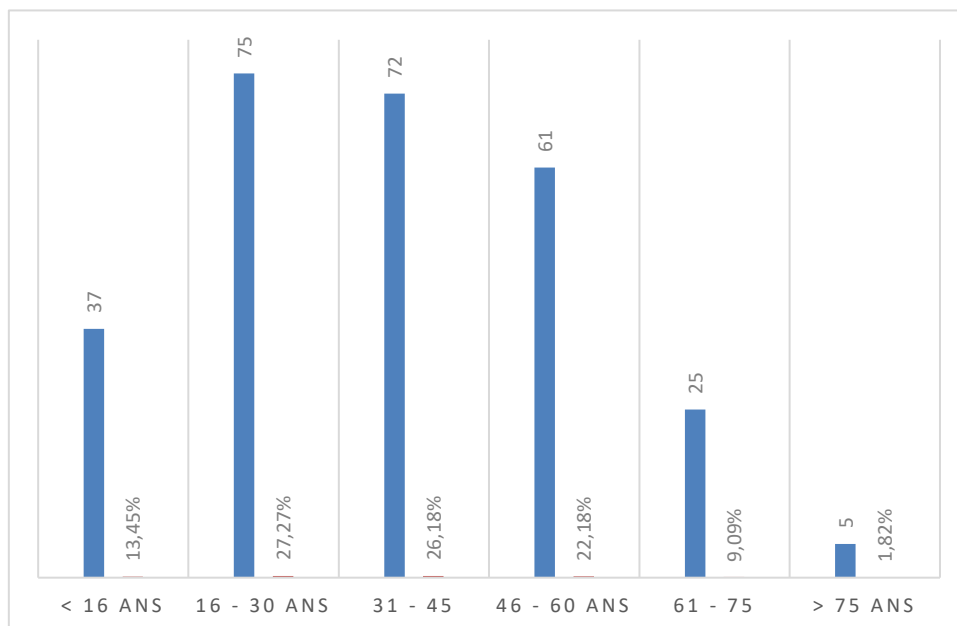


Figure 13: Distribution selon les tranches d'âge (n=275)

### **3. Répartition selon le sexe :**

#### **3.1. Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe :**

Dans cette étude, nous avons noté une prédominance masculine avec 162 hommes pour 113 femmes. Le sexe ratio H/F était de 1,43. La distribution des patients positifs en fonction du sexe est illustrée dans la figure 14.

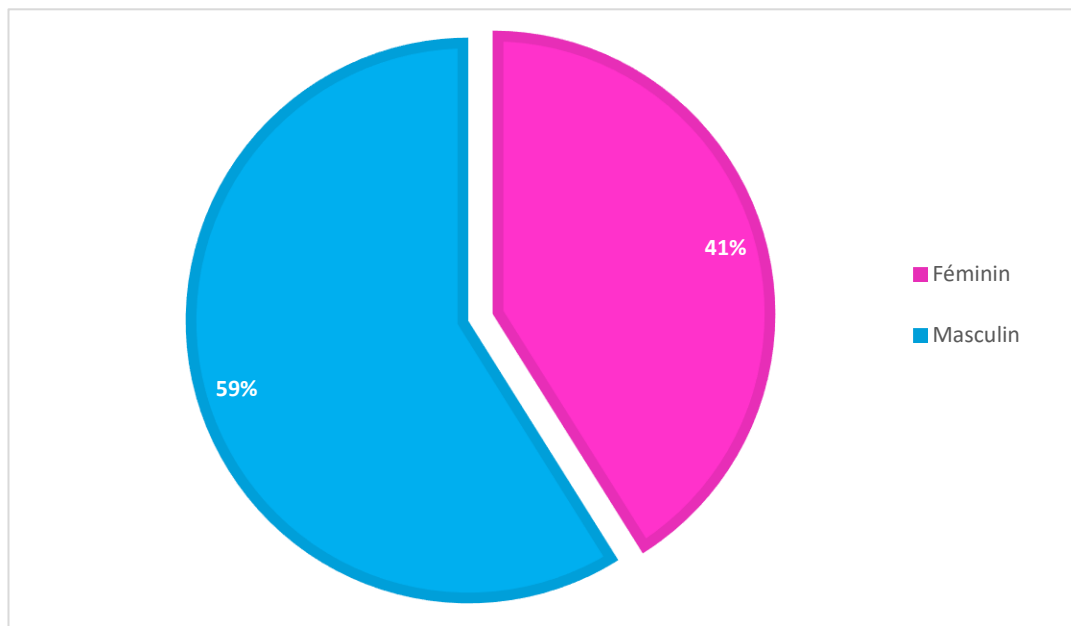


Figure 14: Distribution selon le sexe (n= 275)

#### **3.2. Répartition de la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire selon le sexe :**

Dans cette étude, la tuberculose pulmonaire était prédominante chez les patients de sexe masculin avec un sexe ratio Homme/ Femme de 1.37. En revanche, la tuberculose extra pulmonaire était notée principalement chez les patientes de sexe féminin avec un sexe ratio de 0.83 (Figure 15).

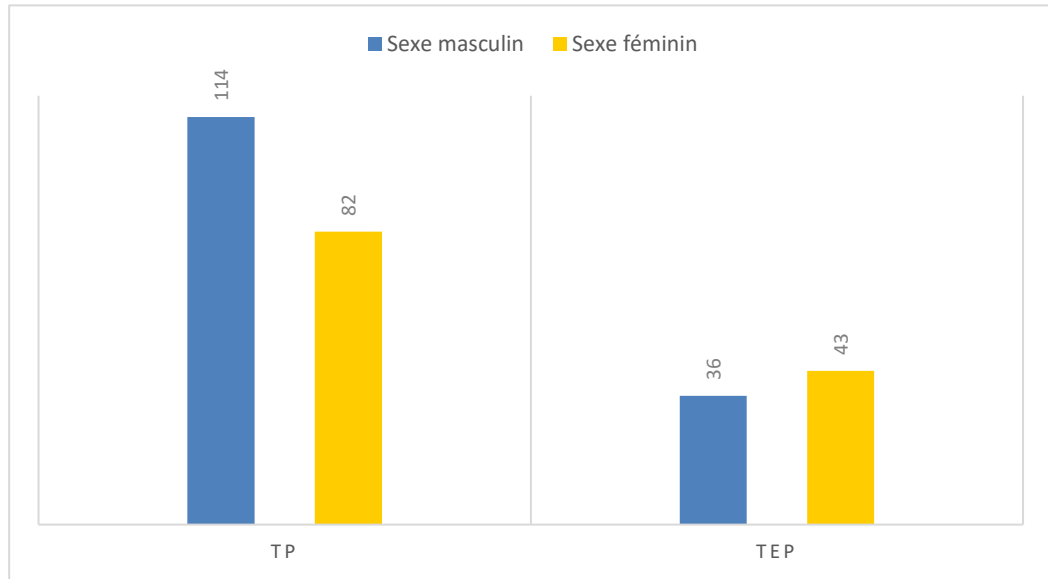


Figure 15 : Répartition de la localisation de la tuberculose selon le sexe (n=275)

#### **4. Répartition selon les services demandeurs :**

Les patients ayant présenté une tuberculose documentée par la culture durant cette période provenaient principalement du service des maladies infectieuses dans 28.73% des cas et de la Pneumologie dans 21.45% des cas. Le reste étant partagé entre les différents services du CHU Mohammed VI, notamment le service de Pédiatrie A et les patients adressés des hôpitaux de jour.

Tableau III : Distribution selon les services demandeurs (n= 275)

Services demandeurs	Nombre de cas positifs	Pourcentage
Maladies infectieuses	79	28,73%
Pneumologie	59	21,45%
Pédiatrie A	26	9,45%
Hépto-gastro-entérologie	15	5,45%
Hôpitaux de jour	10	3,64%
Rhumatologie	10	3,64%
Chapiteau de réanimation COVID	9	3,27%
Chirurgie thoracique	6	2,18%
Neurochirurgie	5	1,82%
Réanimation médicale	5	1,82%
Dermatologie	5	1,82%
Centre d'oncologie-hématologie	5	1,82%
Médecine interne	5	1,82%
Chirurgie infantile	4	1,45%
Service d'accueil des urgences vitales	4	1,45%
Cardiologie	4	1,45%
Neurologie	3	1,09%
Psychiatrie	2	0,73%
Urologie	2	0,73%
Pédiatrie B	2	0,73%
Chirurgie cardio vasculaire	2	0,73%
Ophtalmologie	2	0,73%
Réanimation pédiatrique	2	0,73%
Néphrologie	2	0,73%
Oto-rhino-laryngologie	2	0,73%
Gynécologie-obstétrique	1	0,36%
Endocrinologie	1	0,36%
Réanimation maternelle	1	0,36%
Réanimation chirurgicale	1	0,36%
Traumatologie	1	0,36%
<b>Total général</b>	<b>275</b>	<b>100,00%</b>

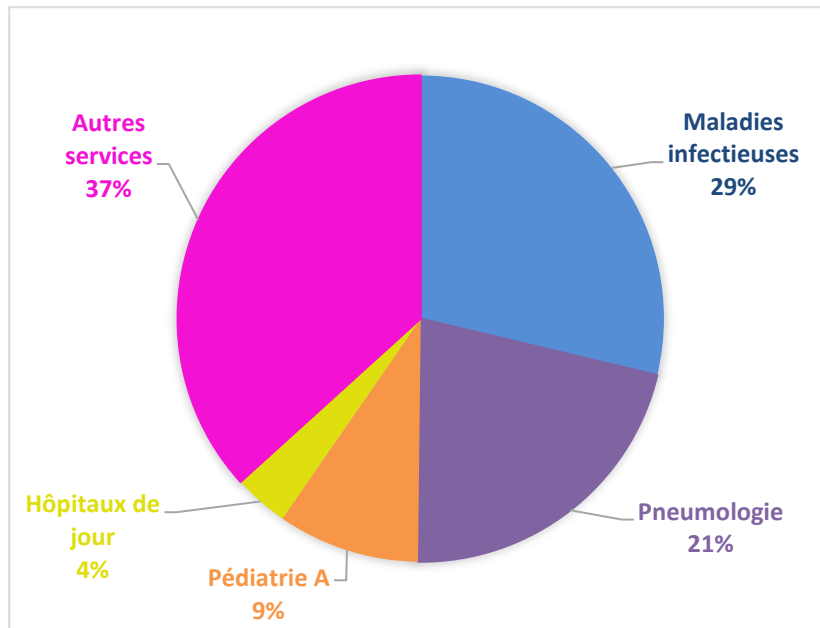


Figure 16: Distribution selon les services demandeurs (n= 275)

## 5. Prévalence des infections aux mycobactéries atypiques :

Durant la période de cette étude, 112 cas de cultures positives aux mycobactéries atypiques ont été isolés au laboratoire de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur un total de 11634 prélèvements reçus, correspondant à un taux de positivité de 0.96%.

## II. Données cliniques :

### 1. Formes cliniques de la tuberculose :

Dans cette étude, la forme prédominante de la tuberculose était la forme pulmonaire présente chez environ 71% des patients (Figure 17). La tuberculose extra-pulmonaire était présente chez environ 29% des patients, et était dominée par l'atteinte ganglionnaire (25 cas) suivie par l'atteinte pleurale (23 cas) et neuro-méningée (23 cas) (Figure 18).

La figure 15 illustre les variations des différentes formes de la tuberculose au fil des années. En 2019, la prévalence de la tuberculose extra-pulmonaire a augmenté, alors que celle de la tuberculose pulmonaire a connu une baisse. Depuis 2020, cette prévalence tend à diminuer et à se stabiliser.

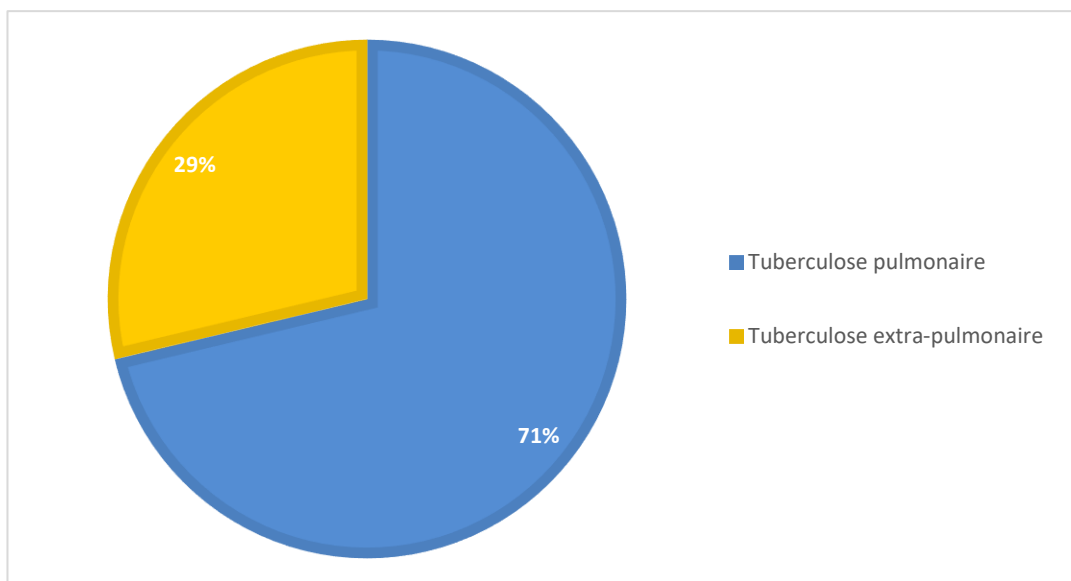


Figure 17 : Répartition selon la localisation de la tuberculose (n=275)



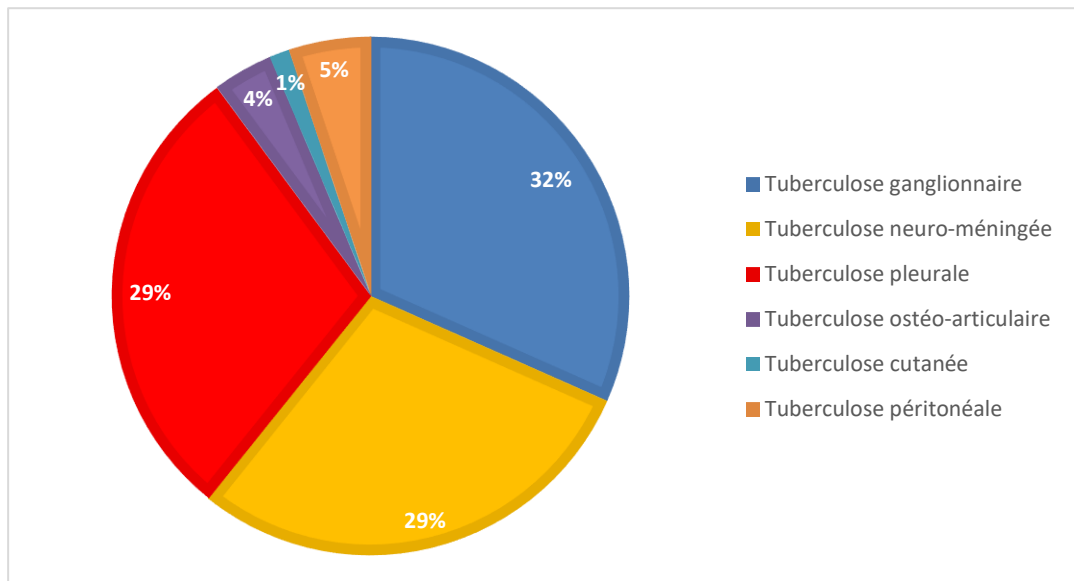


Figure 18 : Répartition selon les formes de la tuberculose extra-pulmonaire (n=79)

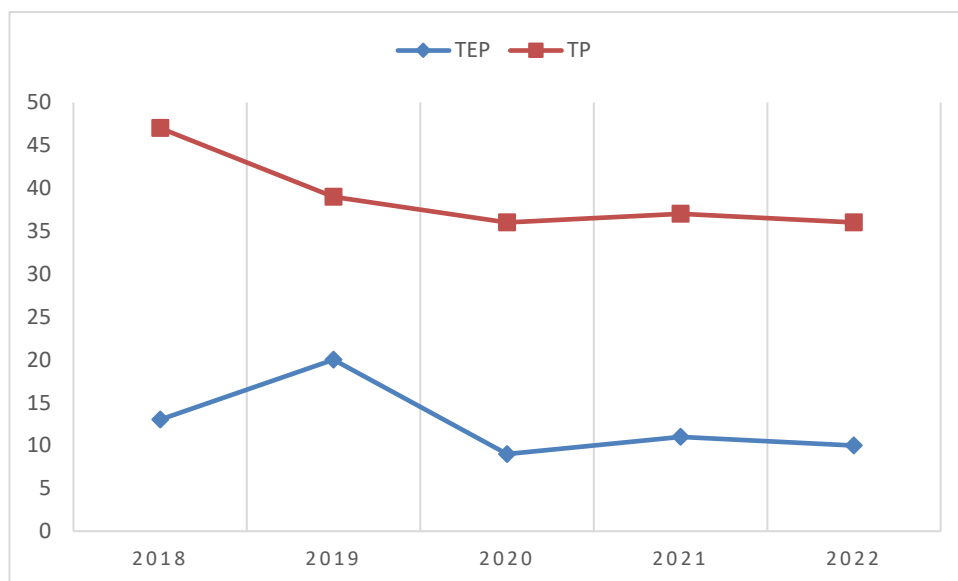


Figure 19 : Evolution des formes de la tuberculose selon les années

## 2. Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose :

Parmi les 275 patients ayant une culture positive au complexe *Mycobacterium tuberculosis*, 38 patients avaient une sérologie VIH positive, soit 13.82% dont 26 étaient des patients de sexe masculin. 79% des patients ayant une coinfection VIH-tuberculose avaient un âge compris entre 20 et 50 ans, avec des extrêmes allant de 8 ans à 68 ans (Figure 20).

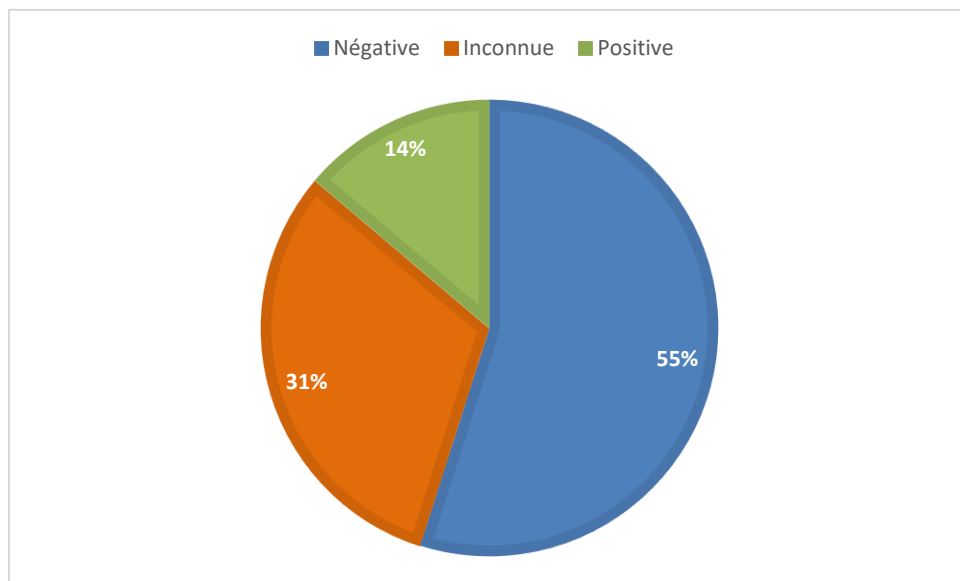


Figure 20: Répartition des patients selon le statut VIH (n=275)

Parmi les patients séropositifs, environ 74% des patients avaient une forme pulmonaire de la tuberculose.

### III. Etude bactériologique de la tuberculose confirmée par culture au CHU de Marrakech durant la période 2018–2022 :

#### 1. Nature des prélèvements étudiés :

Dans cette étude, 80.67 % des prélèvements reçus étaient des prélèvements d'origine pulmonaires, tandis que les prélèvements extra-pulmonaires représentaient 8.34%. Le reste des prélèvements (10.99%) étaient de nature non précisée (Figure 21).

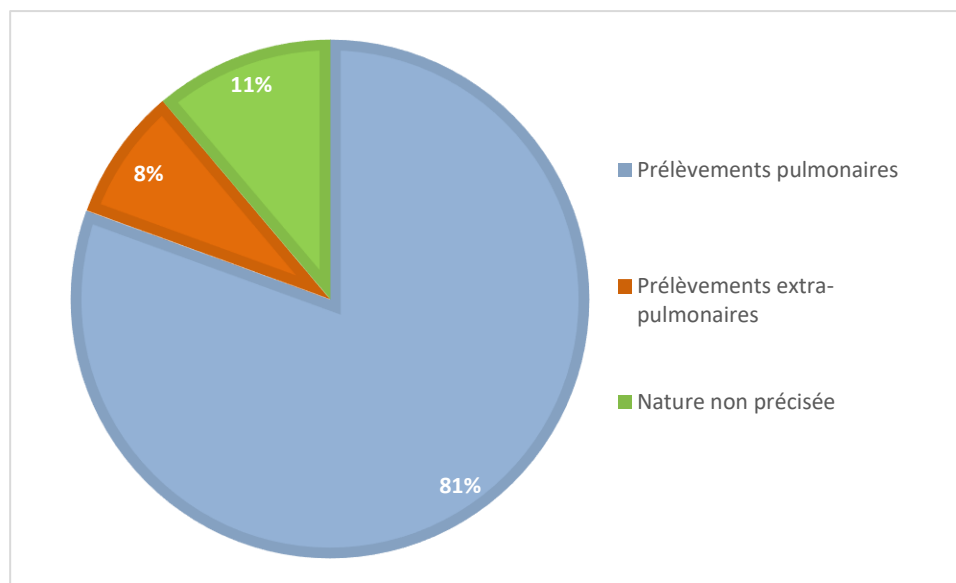


Figure 21: Nature des prélèvements étudiés (n=11634)

Les expectorations représentaient le prélèvement le plus reçu vu la facilité de leur recueil (76.67%), suivis par les aspirations bronchiques (2.30%) et par la ponction du liquide céphalo-rachidien (1.99%).

Les différentes natures des prélèvements étudiés sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Nature des prélèvements étudiés (n= 11634)

Nature des prélèvements reçus	Nombre	Pourcentage
<b>Prélèvements pulmonaires</b>	<b>9385</b>	<b>80,67%</b>
Expectorations	8920	76,67%
Aspirations bronchiques	268	2,30%
Tubage gastrique	161	1,38%
Lavage broncho-alvéolaire	20	0,17%
Biopsie bronchique	7	0,06%
Biopsie pulmonaire	5	0,04%
Prélèvement distal protégé	4	0,03%
<b>Prélèvements extra-pulmonaires</b>	<b>970</b>	<b>8,34%</b>
Liquide céphalo-rachidien	231	1,99%
Liquide pleural	217	1,87%
Pus	110	0,94%
Biopsie ganglionnaire	100	0,86%
Biopsie pleurale	99	0,85%
Urines	63	0,54%
Ponction d'adénopathie	44	0,38%
Liquide d'ascite	44	0,38%
Liquide synovial	21	0,18%
Liquide péricardique	12	0,10%
Ecouvillonnage cutané	11	0,09%
Biopsie osseuse	3	0,03%
Ponction de kyste	3	0,03%
Ponction de moelle osseuse	2	0,02%
Biopsie vertébrale	2	0,02%
Biopsie cutanée	2	0,02%
Ponction de masse thoracique	2	0,02%
Biopsie rénale	1	0,01%
Biopsie des fausses nasales	1	0,01%
Biopsie synoviale	1	0,01%
Selles	1	0,01%
<b>Nature non précisée</b>	<b>1279</b>	<b>10,99%</b>
<b>Total général</b>	<b>11634</b>	<b>100,00%</b>

## 2. Examen microscopique direct des frottis après coloration de Ziehl–Neelsen :

Durant la période de cette étude, 11634 prélèvements ont été reçus pour recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Chez les patients ayant une culture positive, l'examen direct après coloration de Ziehl–Neelsen a été réalisé sur tous les prélèvements reçus.

Dans cette série, l'examen direct était négatif chez 78.91 % des patients et positif chez 21.09 % des patients (Figure 22).

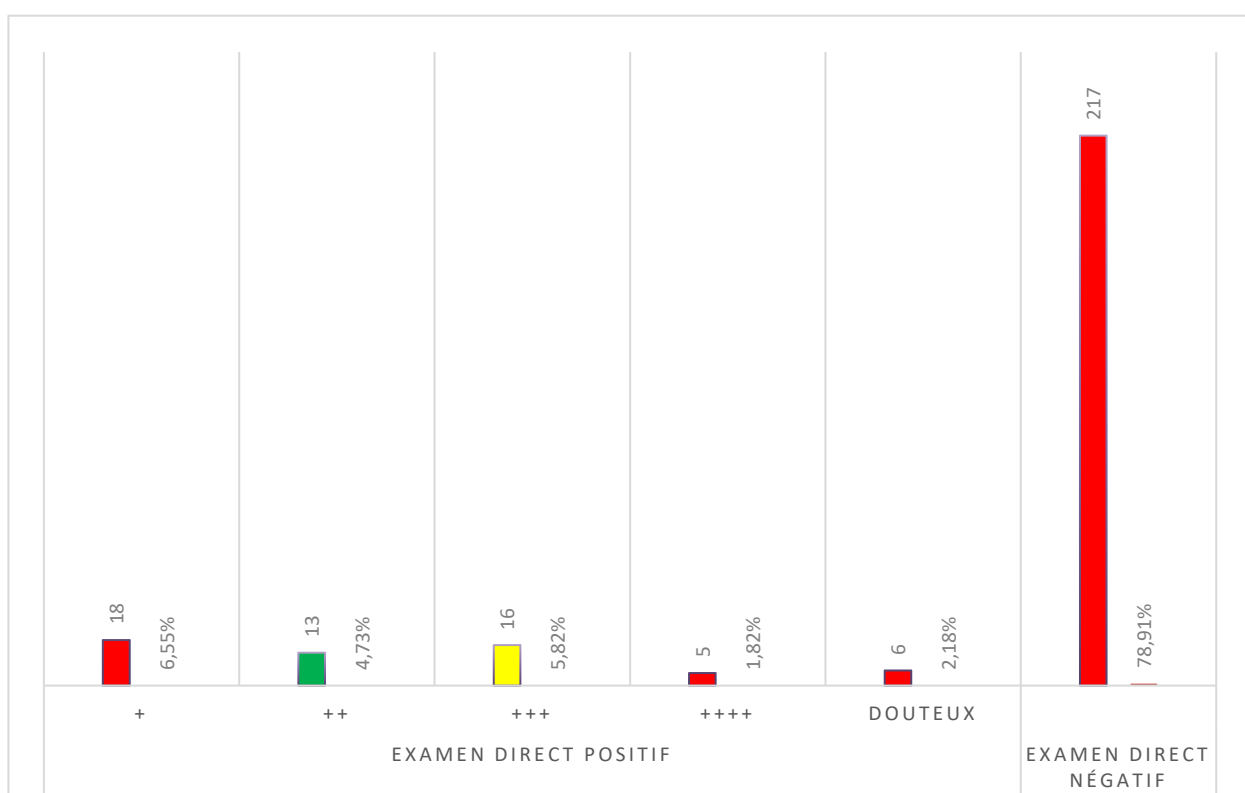


Figure 22: Répartition selon le résultat de l'examen microscopique direct (n=275)

La répartition des examens directs selon la charge en BAAR est illustrée dans la figure 23.

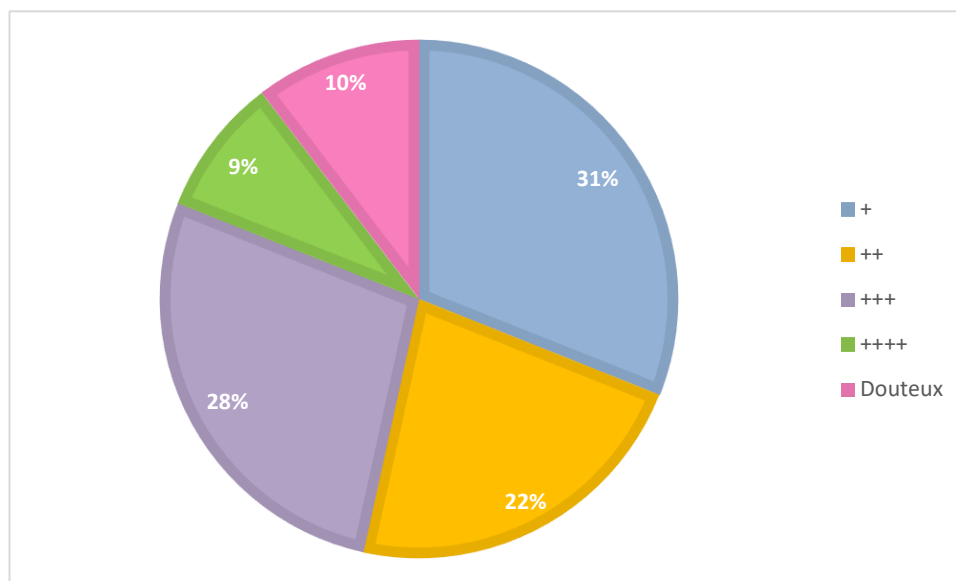


Figure 23: Répartition des examens directs selon la charge en BAAR (n= 58)

### 3. Résultats de la culture :

Dans cette série, les cultures se sont positivées sur milieu MGIT dans un délai allant de 5 à 24 jours avec une moyenne de 12.67 jours.

Les délais de pousse sur milieu Löwenstein-Jensen étaient beaucoup plus longs, variant entre 22 et 64 jours avec une moyenne de 40.36 jours.

Les cultures positives ont été contrôlées par la coloration de Ziehl-Neelsen.

La répartition des cultures positives selon la nature du prélèvement est schématisée sur la figure 24.

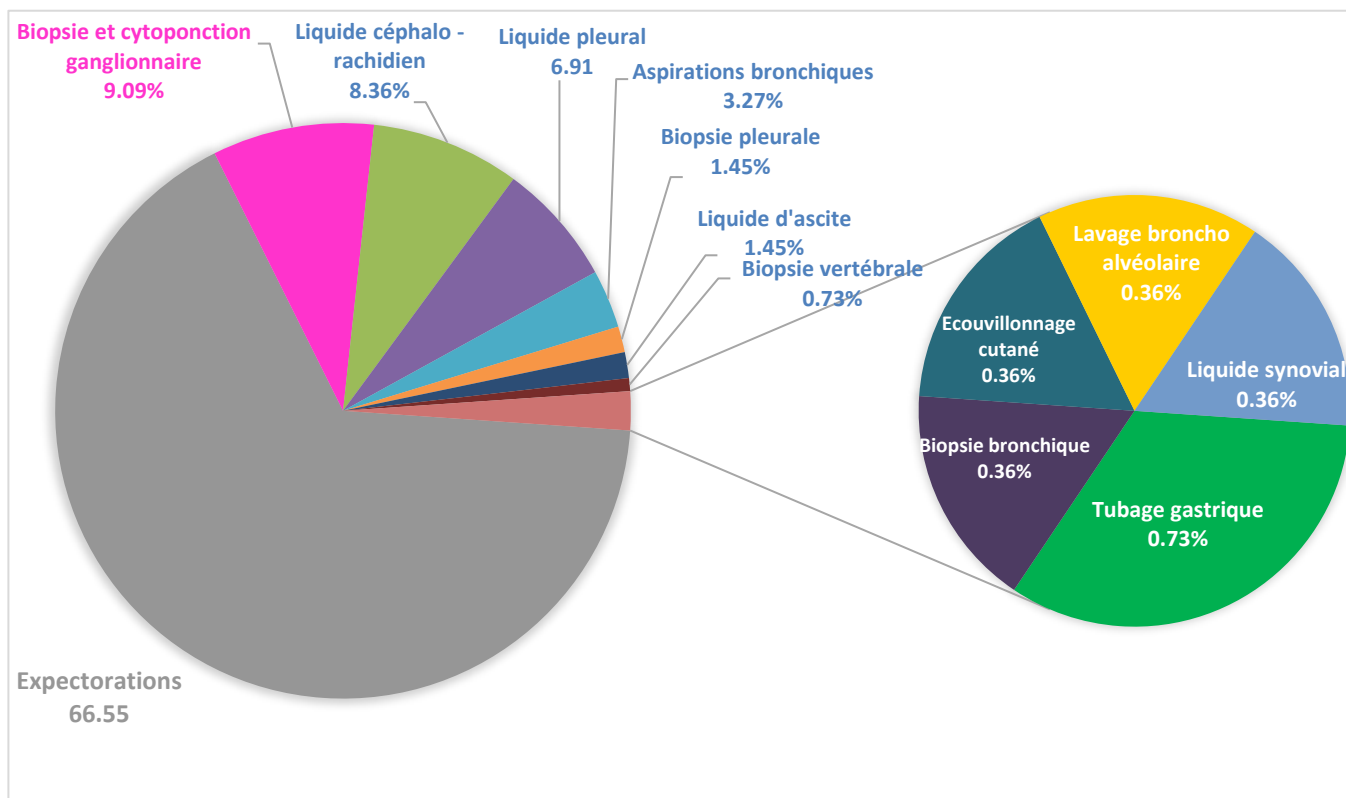


Figure 24: Répartition des cultures positives selon la nature du prélèvement (n= 275)

#### 4. Etude de la résistance aux antibacillaires :

Le test de sensibilité aux antituberculeux a été réalisé sur tous les prélèvements, en milieu liquide sur automate BACTEC MGIT 960.

Dans cette étude, le profil des résistances aux antituberculeux a été réparti comme suit :

- 10 patients étaient résistants à la streptomycine
- 17 patients étaient résistants à l'isoniazide
- 5 patients étaient résistants à la rifampicine
- 10 patients étaient résistants à l'éthambutol

La figure 25 illustre le profil des résistances aux différents antituberculeux selon les années.

Durant la période de cette étude, la tuberculose multi résistante a été diagnostiquée chez 8 patients (Figure 26).

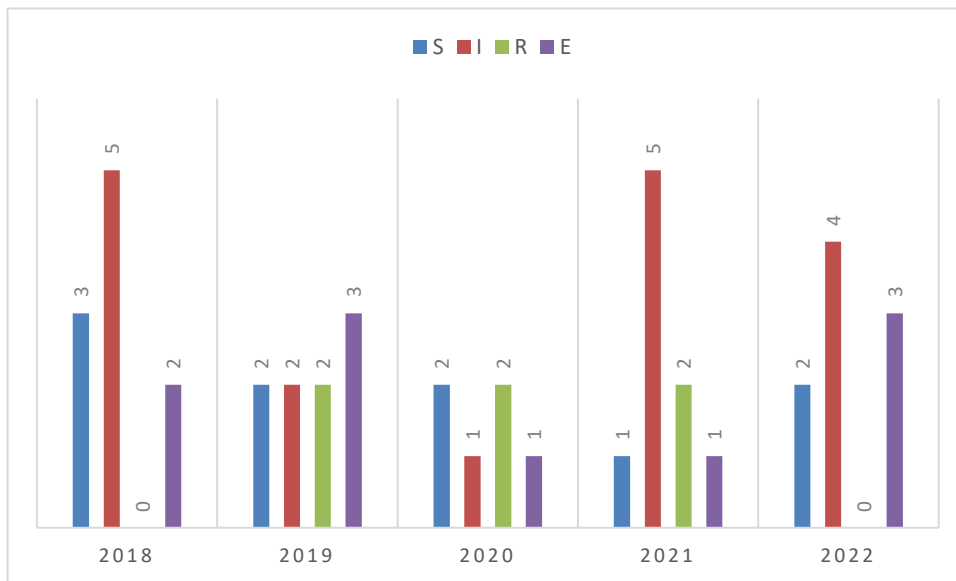


Figure 25: Profil des résistances au antituberculeux selon les années

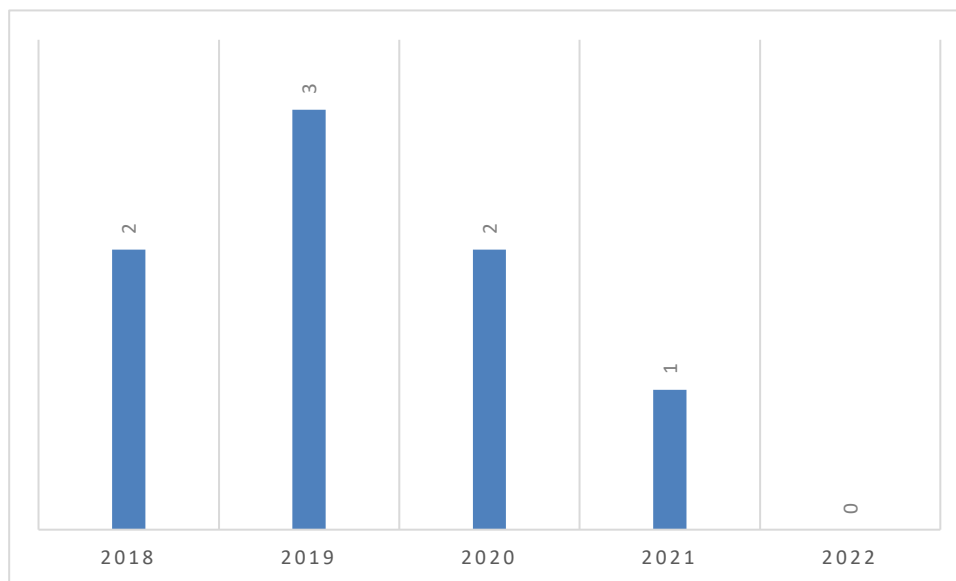


Figure 26: Répartition des souches multi résistantes selon les années



### 5. Recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* par GeneXpert :

Dans cette étude, chez les 275 patients ayant une culture positive au *Mycobacterium tuberculosis*, 70 patients ont bénéficié d'un examen GeneXpert. Le GeneXpert s'est révélé positif chez 59 patients, soit environ 84% des cas (Figure 27).

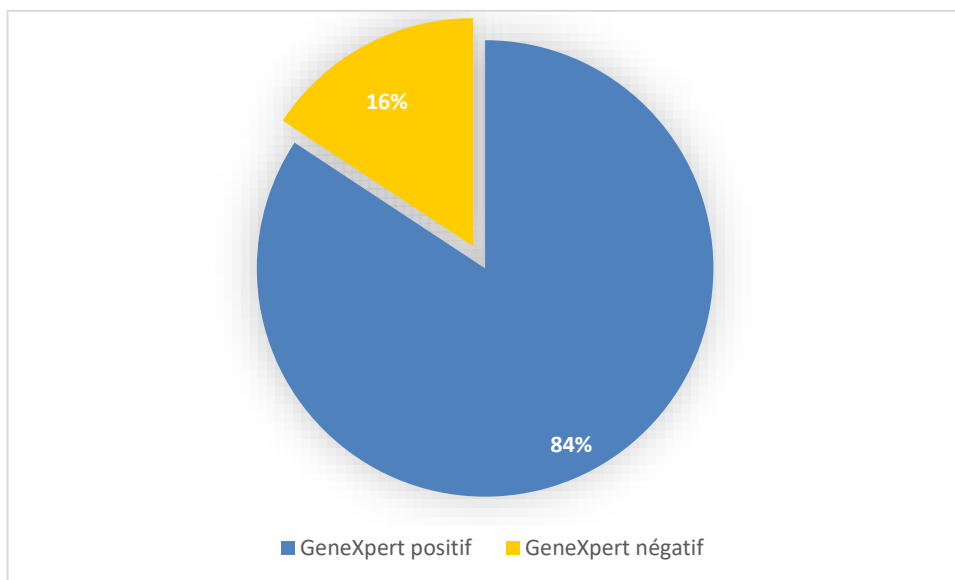


Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat du GeneXpert (n= 70)

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at each end. The word "DISCUSSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***DISCUSSION***

## I. Rappel théorique :

### 1. Histoire de la tuberculose

#### 1.1. De l'antiquité à la phtisie :

La tuberculose est l'une des maladies les plus anciennement connue par l'homme. Les premiers cas de la tuberculose humaine seraient apparus il y a environ 8000 ans avant Jésus-Christ, avec le développement de l'agriculture et le regroupement des communautés au sein de villages [5]. Les momies égyptiennes datées de 3000 ans avant Jésus-Christ, et des momies péruviennes révèlent des signes évidents de tuberculose [6].

La littérature regorge de description de la tuberculose. Des textes de médecine grecque, chinoise, égyptienne, et indienne datant de plus de 2000 ans évoquent la tuberculose [7], remplis de désaccords, de contradictions et d'hypothèses alternatives.

Depuis l'Antiquité, plusieurs auteurs l'ont décrite comme une maladie amaigrissante, dénommée « Phtisie » (venant du grec et signifiant « dépérissement ») ou « Consomption » (de « consumer ») ou Peste blanche [8]. Hippocrate faisait mention d'infections broncho-pulmonaires à évolution très lente au V<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ. Il en a dressé les symptômes, tels que l'amaigrissement progressif, la langueur, la toux et la présence de sang dans les crachats ; et a décrit les différentes formes de la tuberculose (osseuse et ganglionnaire) [9]. Johann Lukas Schönlein finit par unifier la nosologie et proposa le nom de « tuberculose » en 1834 en raison de la présence de tubercules dans toutes les formes de la maladie.

### **1.2. De la phtisie à la TB :**

Hippocrate considérait la tuberculose comme une maladie héréditaire. L'ère scientifique a commencé lorsque **René Laennec** a utilisé l'observation clinique, l'auscultation et l'individualisation de la tuberculose en tant qu'entité anatomoclinique [7].

**Jean-Antoine Villemin** en 1865 a démontré de manière convaincante la nature infectieuse de la TB, grâce à des expériences sur le lapin.

**Robert Koch** en 1882 a incriminé et identifié la bactérie responsable de la tuberculose, le bacille de Koch [10].

Au moment de la découverte du bacille, au début de 1882, dans le monde, un habitant sur sept mourait de TB [10]. La découverte du BK et la compréhension du mode de transmission de la TB, ont contribué à enrayer la propagation de la maladie ; et ont fait émerger des moyens de lutte et de diagnostic.

### **1.3. De la découverte à l'éradication :**

L'émergence de moyens de prévention, de lutte et de diagnostic a marqué le début d'une tendance à l'éradication de la tuberculose. Notamment avec la mise au point du vaccin BCG en 1921 par Albert Calmette et Camille Guérin [4],[8] et en 1944 la découverte de la streptomycine par Selman Waksman [12]. La découverte d'autres traitements tels l'acide para-amino-salicylique (PAS) en 1949, la pyrazinamide en 1952, la kanamycine en 1957, l'isoniazide en 1959, l'éthambutol en 1961, et la rifampicine en 1966 ; marque la nouvelle ère du traitement antituberculeux. [7]

Les premières épidémies de la tuberculose sont apparues, surtout en Europe avec l'augmentation de la densité des populations dans les villes, et semblent avoir atteint son apogée entre 1780 et 1830. Au XVIII<sup>e</sup> et au début du XIX<sup>e</sup> siècle, en effet, la TB représente la principale cause de mortalité dans les populations de l'Ouest européen et d'Amérique du Nord.

Cependant, au début du XX<sup>e</sup> siècle, le recul de la maladie est observé dans les pays industrialisés, grâce à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène (logements plus sains, accès à l'eau plus répandu, hygiène améliorée et alimentation plus riche), et la découverte des antibacillaires (guérison et rupture de la chaîne de transmission).

Alors qu'on la croyait éradiquée, la TB resurgit à partir de 1984 dans le monde, à la faveur de l'émergence de l'infection VIH et des souches résistantes et multirésistantes aux antibacillaires. En 1991, l'OMS déclare la TB urgence mondiale.

Le séquençage du génome de MTB H37Rv et les progrès en matière de développement d'outils diagnostiques et thérapeutiques a considérablement modifié le visage épidémiologique de la TB.

## 2. Épidémiologie :

### 2.1. Au niveau mondial :

La fréquence de la tuberculose dans le monde, maintenue par sa transmissibilité élevée, et favorisée dans des populations au niveau socio-économique bas ou touchant l'immunodéprimé, en fait une menace persistante et majeure en matière de santé publique mondiale.

Selon l'OMS, le nombre de personnes chez qui la tuberculose a été diagnostiquée pour la première fois s'élevait à 7,5 millions en 2022 à l'échelle mondiale. Il s'agit du nombre le plus élevé depuis que l'OMS a commencé à surveiller la tuberculose dans le monde en 1995. (Figure 28) [2]

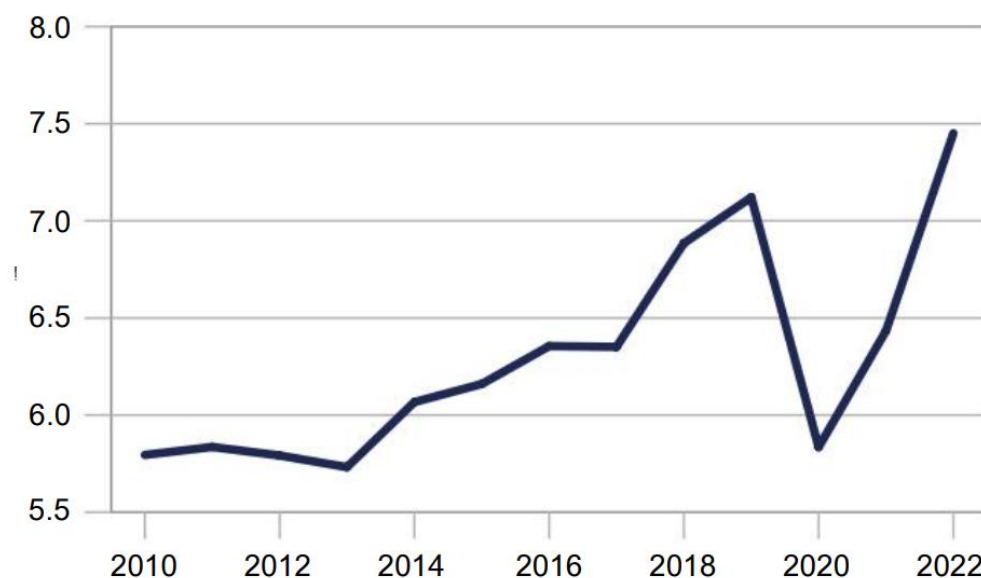


Figure 28: Tendance mondiale des notifications de cas de personnes nouvellement diagnostiqués par la tuberculose entre 2010 et 2022

En 2022, 55% des personnes qui ont développé la tuberculose étaient des hommes, 33% des femmes, et 12% des enfants (âgés de 0 à 14 ans) [2] ;

La prévalence de la tuberculose varie grandement d'une région sanitaire OMS à une autre (Figure 29 et 30).

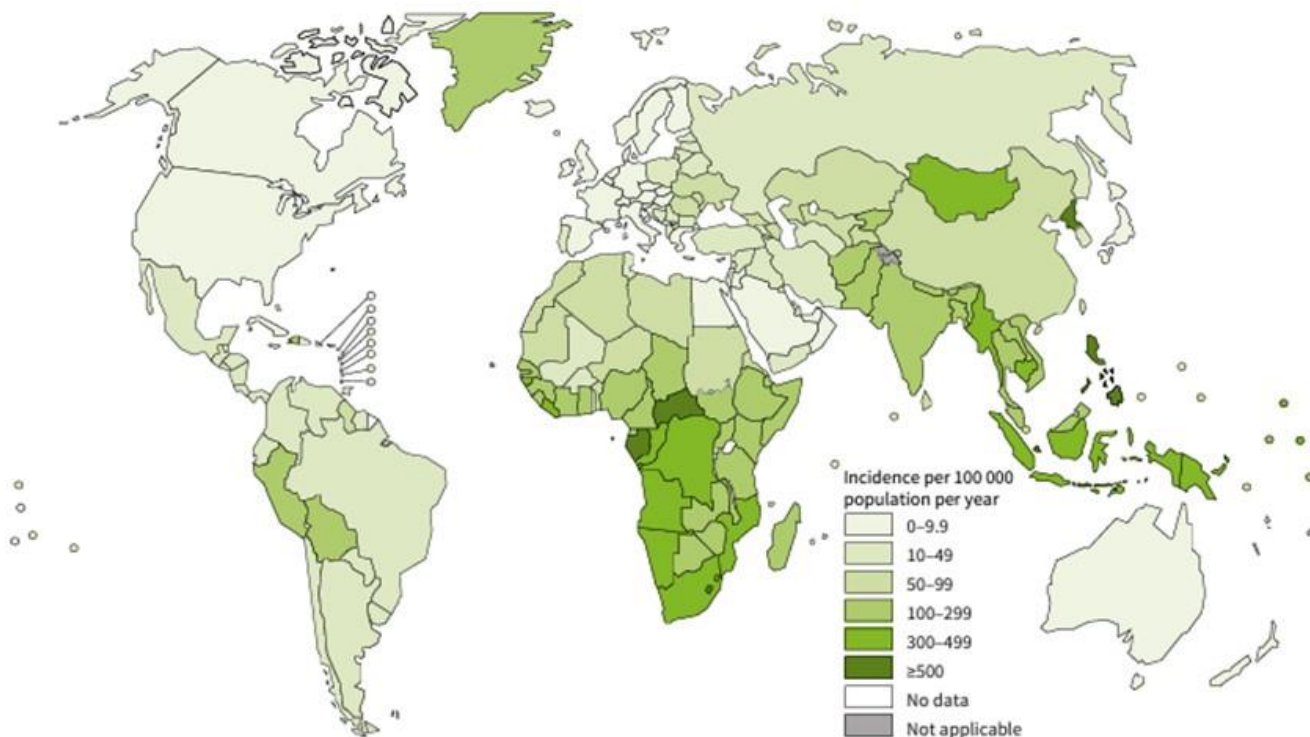


Figure 29: Estimation de l'incidence de la tuberculose pour les différents pays du monde en 2022

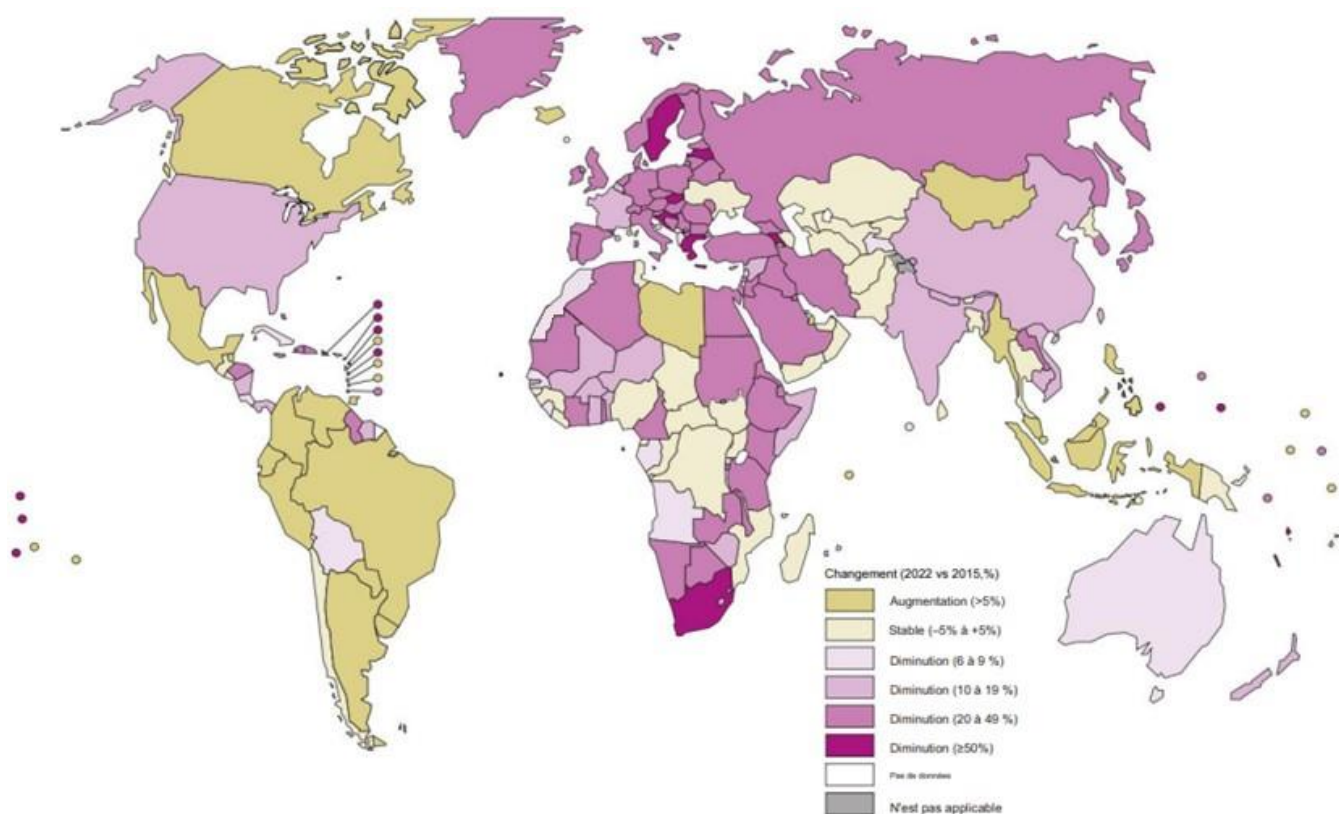


Figure 30: Variation de l'incidence estimée de la tuberculose (nouveaux cas pour 100 000 habitants) en 2022 par rapport à 2015

En 2022, les deux tiers des cas ont été rapporté dans huit pays : l'Inde (27%), l'Indonésie (10%), la Chine (7,1%), les Philippines (7,0%), le Pakistan (5,7%), le Nigéria (4,5%), le Bangladesh (3,6%) et la République démocratique du Congo (3,0%).

S'agissant de la mortalité, la tuberculose a entraîné 1,3 million de décès dans le monde dont 167000 décès dus à la tuberculose et officiellement classés comme dus au VIH/sida, parmi les personnes vivant avec le VIH. [2]

À l'échelle mondiale, le nombre annuel estimé de personnes ayant développé une tuberculose multirésistante ou une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) est resté relativement stable entre 2020 et 2022 (Figure 31), après une lente tendance à la baisse entre 2015 et 2019. Leur nombre en 2022 était de 410 000.



Le nombre de personnes chez qui la tuberculose a été diagnostiquée et un traitement instauré était beaucoup plus faible par rapport à 2019 : 175650 en 2022, soit environ deux personnes sur cinq qui en aurait besoin contre 181533 personnes en 2019. [2]

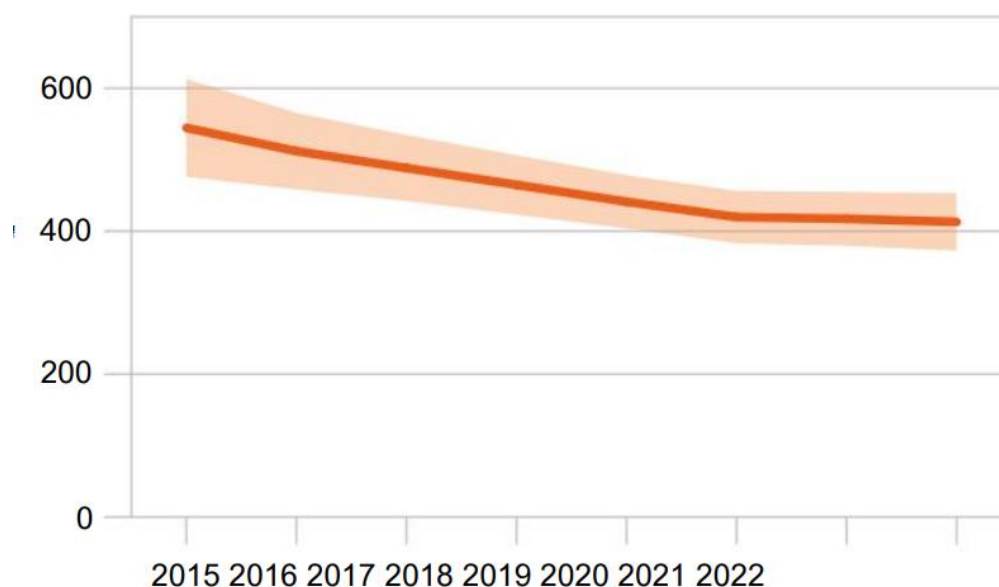


Figure 31: Cas incidents de personnes ayant développé une tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine entre 2015 et 2022[2]

## **2.2. Au niveau national :**

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique au Maroc. Elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire.

Le Maroc fait partie des pays à incidence moyenne de la tuberculose. L'incidence estimée par l'OMS en 2021 est de 35.000 cas, correspondant à un taux d'incidence de 94 pour 100.000 habitants. La tuberculose associée au VIH est estimée

à 410 cas, soit un taux à 1,1 pour 100.000 habitants. Le taux d'incidence pour 100.000 habitants a baissé de 115 en 2000 à 94 en 2021 (Figure 32). [4]

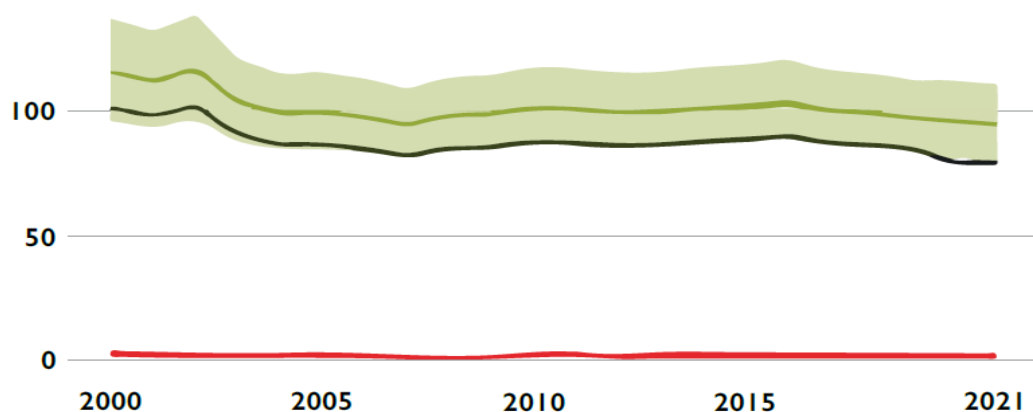


Figure 32: Estimation OMS du taux d'incidence de la tuberculose et du taux de notification des nouveaux cas et rechutes, Maroc 2000-2021 [4]

Plus d'hommes que de femmes ont été dépistés en 2021, comme pour la plupart des pays de la sous-région de la Méditerranée-Orientale. La tranche d'âge de 25 à 34 ans est la plus touchée (Figure 33). Les cas manquants (partie blanche du graphique ci-dessous) sont retrouvés beaucoup plus chez les populations jeunes. Les efforts de dépistage devront se concentrer chez les jeunes et les enfants [4].

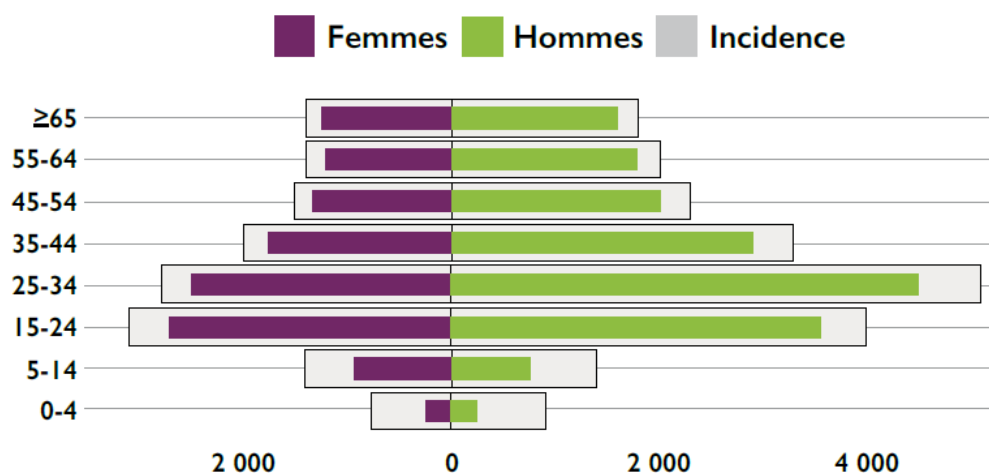


Figure 33: Estimation OMS de l'incidence de la tuberculose par tranche d'âge et par sexe et nombre de cas notifiés en 2021 au Maroc [4]

Durant la même année, la mortalité chez les malades atteints de tuberculose qui ne sont pas coïnfectés par le VIH a été estimée à 3300 cas, soit un taux de mortalité de 8,8 pour 100.000 habitants, alors que pour les malades coïnfectés par le VIH, le nombre de décès est de 84, soit un taux de 0,23 pour 100.000 habitants. Ainsi, le taux de létalité est de 10% pour le total des cas de tuberculose et de 20% pour les malades coïnfectés par le VIH.

Le taux de mortalité pour 100.000 habitants a baissé de 9,3 en 2000 à 7,9 en 2019. En 2020, ce taux est monté à 10 décès pour 100.000 habitants (coïncidant avec l'épidémie du Covid 19), puis a connu à nouveau une baisse en 2021 pour passer à 8,8 décès pour 100.000 habitants.

Ainsi, la situation de la tuberculose au Maroc reste préoccupante malgré les efforts déployés. Les taux de mortalité et d'incidence restent élevés, et leur taux de diminution n'est pas assez suffisant pour atteindre l'objectif de mettre fin à la maladie d'ici 2030.

La pandémie COVID 19 semble accentuer ce phénomène avec augmentation de l'incidence et de la mortalité de la tuberculose, avec un affaiblissement significatif de

la performance en matière de détection des cas, ce qui peut compliquer davantage la gestion de la maladie.

Le nombre de cas de LA TUBERCULOSE notifiés en 2021 est de 29.327 soit un taux de notification de 80 cas pour 100.000 habitants avec une prédominance masculine à 59% contre 41% chez les personnes de sexe féminin (Figure 34).

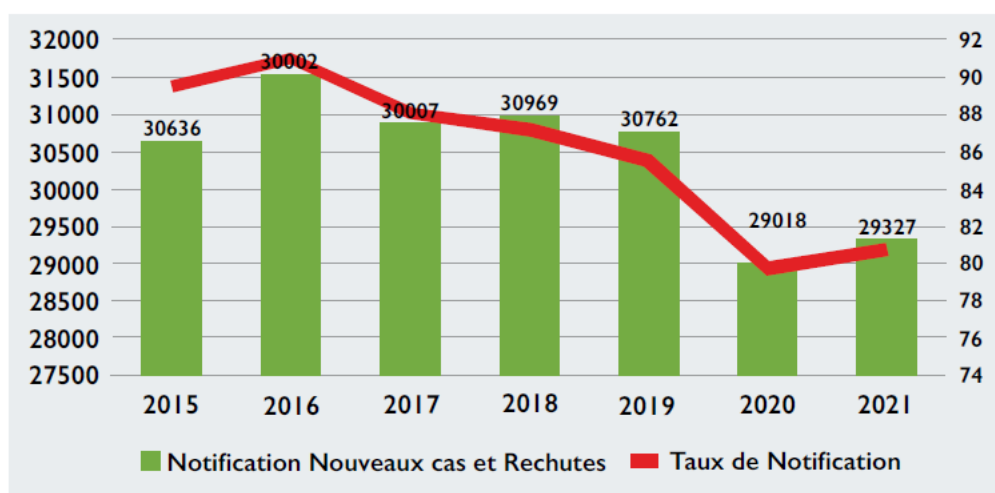


Figure 34: Evolution des notifications des nouveaux cas et rechutes au Maroc 2015-2021[4]

La répartition des cas de tuberculose selon la localisation montre une proportion élevée de la tuberculose extra pulmonaire (49% contre 51% de formes pulmonaires).

Le taux de notification des cas par région en 2021 est illustré dans la figure 35.

Région :	Taux de Notification pour 100000
Tanger-Tetouan-Al Hoceima	111
Rabat-Salé-Kénitra	106
Grand Casablanca-Settat	98
Eddakha-Oued Eddahab	86
Fès-Meknès	81
Guelmim-Oued Noun	80
Souss-Massa	58
Laayoune-Sakia El Hamra	57
Oriental	52
Béni Mellal-Khénifra	51
Marrakech-Safi	50
Drâa-Tafilalet	27

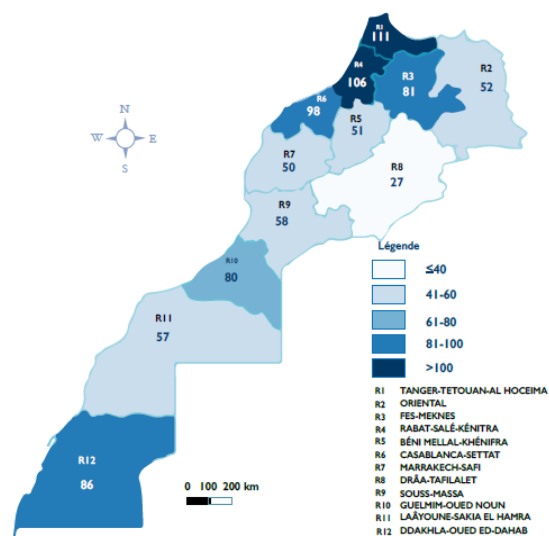


Figure 35: Taux de notification des cas par région en 2021 au Maroc

### 3. Agent pathogène :

#### 3.1. Taxonomie des mycobactéries :

Conformément au Bergey's manuel, les Mycobactéries appartiennent au Règne des procaryotes (Bacteria), au Phylum et à la classe des Actinobacteria, à la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Actinomycetales, au Sous-ordre des Corynebacterineae, à la famille des Mycobacteriaceae et au genre Mycobacterium. [13]

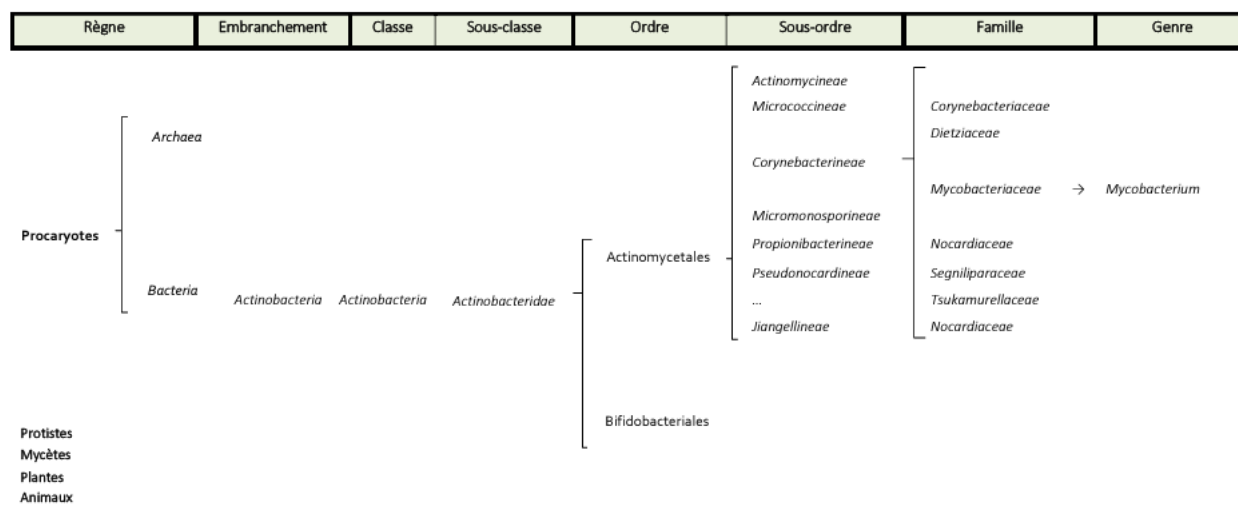


Figure 36: Taxonomie des bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* d'après la "Taxonomie résumée des Archaea et Bacteria", selon le "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" [14]

Les espèces du genre Mycobacterium, communément nommées Mycobactéries, sont aussi rassemblées au sein du groupe Corynebacterium–Nocardia–Mycobacterium (CNM), dans lequel a été ajouté dernièrement le genre Rhodococcus. [13] Au sein du genre Mycobacterium, trois grands ensembles d'espèces sont décrits (Figure 37) :

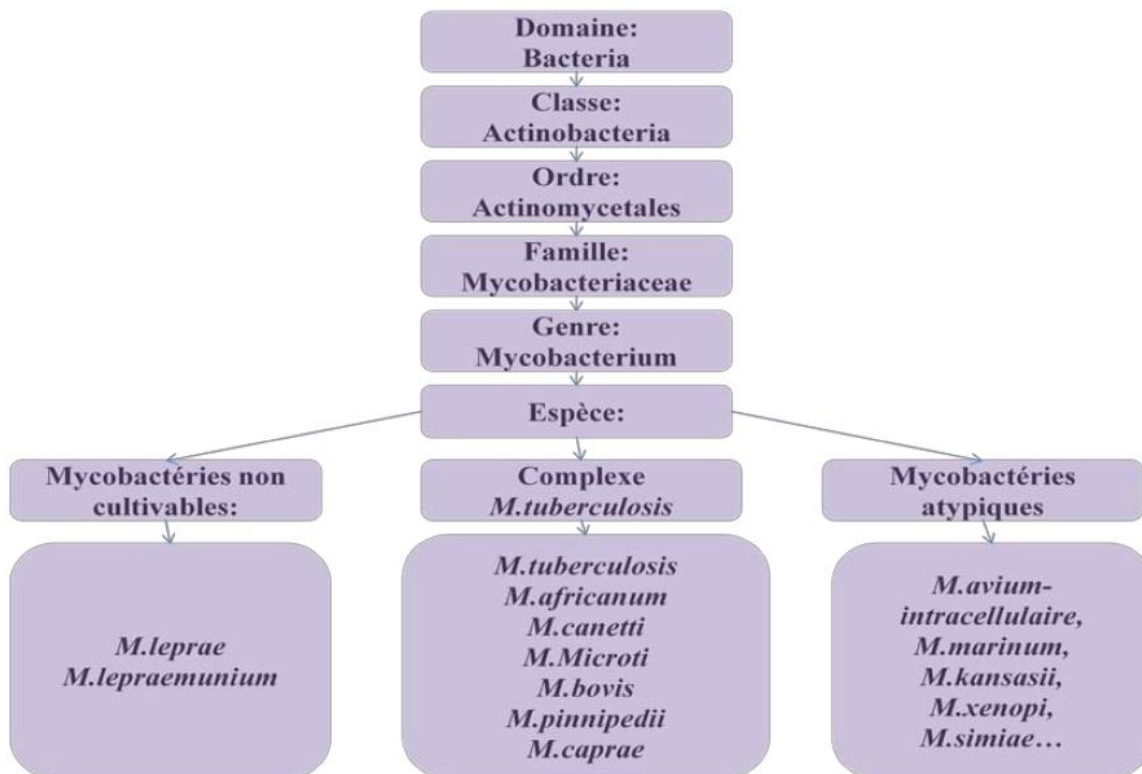


Figure 37: Représentation schématique du genre *Mycobacterium*

- Les mycobactéries du complexe tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis* complex : MTC) qui sont responsables de la tuberculose :

- *Mycobacterium tuberculosis* aussi nommé bacille de Koch et anciennement nommé *Bacterium tuberculosis* qui est l'agent le plus impliqué dans la tuberculose humaine.
- *Mycobacterium bovis* qui provoque chez les bovins des lésions tuberculeuses pulmonaires et des lésions des glandes mammaires. Il peut être pathogène également pour l'homme qui se contamine à partir du réservoir animal par inhalation de particules infectées, notamment dans les étables.
- *Mycobacterium africanum* est responsable de tuberculoses humaines en Afrique, il est plus rare en Europe.

- *Mycobacterium microti* est une espèce très peu pathogène pour l'homme qui infecte les rongeurs et les bovins.
- *Mycobacterium canetti* est rarement responsable de tuberculose, ces cas ont été décrits en Afrique.
- **Les mycobactéries non tuberculeuses** (MNT), encore appelées mycobactéries atypiques, mycobactéries environnementales potentiellement pathogènes (potentially pathogenic environmental mycobacteria : PPEM), ou bien mycobactéries autres que tuberculeuses, (Mycobacterium other than tuberculosis : MOTT) : qui sont pour la plupart des espèces saprophytes. Elles peuvent être occasionnellement pathogène en cas de défaillance des défenses immunitaires de l'hôte. Elles ont été classées en 4 groupes par Runyon en 1959 en fonction de leur délai de croissance et de l'aspect des colonies en culture.
- **Les mycobactéries non cultivables** : responsables de la lèpre humaine et féline, respectivement *Mycobacterium leprae* (aussi nommée bacille de Hansen et anciennement *Bacterium leprae*) et *Mycobacterium lepraemurium*.

### **3.2. Caractéristiques morphologiques :**

Etymologiquement, le genre *Mycobacterium*, du grec *myces*, qui signifie un champignon, et *bacterion*, qui signifie une baguette (en bactériologie, un petit bacille), constitue un groupe de bactéries ressemblant à des champignons. La ressemblance se situe seulement au niveau de leur capacité à se développer en s'étalant à la surface des milieux liquides.

La visualisation des mycobactéries au microscope optique nécessite le recours à une coloration spéciale : la coloration de Ziehl-Neelsen. [15] L'apparence microscopique ne permet pas de distinguer les agents pathogènes de la tuberculose, en particulier *Mycobacterium tuberculosis*, des autres mycobactéries. Dans les frottis colorés à la fuchsine ou à l'auramine et examinés au microscope optique, les bacilles



tuberculeux apparaissent généralement sous la forme de bâtonnets droits ou légèrement incurvés. Selon les conditions de croissance et l'âge de la culture, la taille et la forme des bacilles peuvent varier, allant des coccobacilles courts aux longs bâtonnets. [4]

Généralement, ces bactéries se présentent sous forme de bacilles assez fins, Gram positif, non mobiles, asporulés, acapsulés et producteurs de catalase dont les dimensions seraient de 1 à 10  $\mu\text{m}$  de longueur et de 0,2 à 0,6  $\mu\text{m}$  de largeur [16]. De ce fait, sa longueur est comparable au diamètre du noyau d'un lymphocyte. [17]

L'enveloppe des mycobactéries, et particulièrement de *Mycobacterium tuberculosis* est unique du fait de sa structure et de sa composition. Elle joue un rôle majeur dans la virulence et la survie des bacilles tuberculeux. Grâce à cette paroi, ils vont pouvoir survivre et se développer au sein d'environnements très défavorables y compris à l'intérieur des macrophages. Elle permet leur fixation aux cellules de l'hôte, de résister à ses mécanismes de défense, et participe éventuellement aux dommages causés à l'hôte infecté. Sa forte teneur en lipide (60% du poids sec de la paroi) leur confère une faible perméabilité aux différents agents thérapeutiques [18].

Schématiquement l'enveloppe est constituée depuis le cytoplasme vers l'extérieur de :

- Une membrane interne ou membrane cytoplasmique, similaire à la membrane cytoplasmique retrouvée chez les autres bactéries, composée d'une bicouche lipidique, et qui possède le rôle d'une barrière sélective en régulant de nombreux processus physiologiques.
- Un complexe lipidique central appelé MAPc (Mycolic acid-Arabinogalactan-Peptidoglycan complex) composé d'une couche de peptidoglycane liée à des molécules d'arabinogalactane, elles-mêmes estérifiées avec des acides mycoliques sous forme de bicouche lipidique appelée la mycomembrane. Ces acides mycoliques, donnent aux mycobactéries une caractéristique distinctive : l'acido-

alcool résistance qui permet de les différencier des autres bactéries lors de la coloration de Ziehl Neelson.

- Une capsule ou pseudo capsule car elle n'est pas liée par covalence au reste de l'enveloppe) constituée de polysaccharides, de protéines et de lipides surmonte l'ensemble des structures mentionnée (Figure 38).

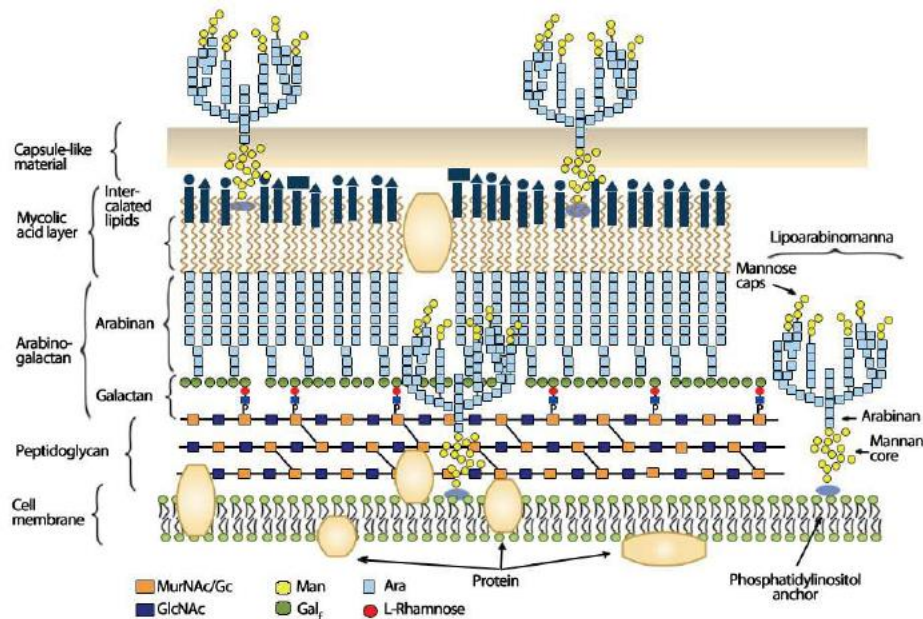


Figure 38: Représentation schématique de la paroi des mycobactéries

### 3.3. Les caractéristiques culturelles :

Comme toutes les mycobactéries, les bacilles tuberculeux sont des bactéries aérobies strictes ; ce qui explique la prédilection pour la localisation pulmonaire. L'atteinte des organes extra pulmonaires est facilitée grâce à leur vascularisation qui apporte l'oxygène nécessaire à la multiplication de ces bactéries. Cependant, ces 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 aérobie, à un autre mode plus micro-aérophile utilisant des lipides [19].

La division d'une mycobactérie dure vingt heures à cause du faible nombre de copies des gènes des acides ribonucléiques (ARN) ribosomiaux, ceci explique la lenteur des cultures particulièrement sur milieux solides, en moyenne deux à trois mois. Cette lenteur de croissance règle le rythme d'administration des antibacillaires (une seule prise par jour) d'où une longue période de traitement [20].

Le tableau V résume les caractères cultureux des principales mycobactéries du groupe *Mycobacterium tuberculosis* :

Tableau V : les caractères cultureux des principales mycobactéries du groupe *Mycobacterium tuberculosis* [21]

	<b>M. tuberculosis</b>	<b>M. africanum</b>	<b>M. bovis</b>	<b>BCG</b>
Type respiratoire	Aérobies strictes	Micro-aérophiles	Micro-aérophiles	Aérobies strictes
Délai moyen de croissance (jours)	14-28	60-90	30-40	14-28
Aspect macroscopique des colonies	Eugoniques Rugueuses « chou-fleur »	Dysgoniques Rugueuses Plates à centre sur élevé	Dysgoniques Lisses « gouttelettes »	Eugoniques Rugueuses Étalées
Couleur	Beige	Beige	Cire de bougie	Beige
Pigmentation	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Température	35 à 37°C	35 à 37°C	35 à 37°C	35 à 37°C
pH	6,8 à 7.0	6,8 à 7.0	6,8 à 7.0	6,8 à 7.0
Humidité et CO2 (5 à 10%)	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire
Besoins nutritifs (azote, carbone...)	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire	Nécessaire

### **3.4. Les caractéristiques biochimiques :**

*Mycobacterium tuberculosis* possède plusieurs caractéristiques biochimiques qui permettent son identification au sein du groupe :

- L'activité catalasique thermolabile qui disparaît après chauffage pendant 20 minutes : La principale enzyme antioxydante de *M. tuberculosis* qui peut hydrolyser le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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*. Ce dernier a également une alkyl-hydro-peroxydase alternative, qui est supposée compenser le manque d'activité catalase. Paradoxalement, la catalase n'est pas seulement auto protectrice mais peut également être autodestructrice car elle active le promédicament antituberculeux INH.

- Une activité nitrate réductase et accumule de l'acide nicotinique, ce qui peut être révélé par l'épreuve à la niacine. 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 [22].

### **3.5. Les caractères géniques :**

La publication de Stewart Cole et al de la séquence complète du génome de la souche type *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a permis d'expliquer certains caractères propres aux mycobactéries [23]. A l'exception de *Mycobacterium leprae*, le génome de *Mycobacterium tuberculosis*, Comme l'ensemble des mycobactéries, se caractérise par une teneur en guanine et cytosine (G+C) élevée (65 ,6%). Cette caractéristique a été associée le plus souvent aux procaryotes aérobie [24].

Environ 4000 gènes ont été identifiés dans le génome de *Mycobacterium tuberculosis* et 91% d'entre eux pourraient coder pour des protéines. Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* est riche en séquences répétées d'ADN, en particulier en séquence d'insertion IS6110, spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. La

position et le nombre de ces séquences sur le génome sont stables pour une souche donnée, mais variables d'une souche à l'autre. Cette particularité a été mise à profit pour développer l'analyse RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) du génome des souches de bacilles tuberculeux, utile dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques nécessitant la comparaison des souches.

Il existe 14 gènes ESX codant pour les protéines antigéniques de la famille ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target 6). Cet antigène est fortement reconnu par les lymphocytes T humains et provoque une production d'interféron gamma en excès. Des études récentes ont démontré que certains membres de la famille ESAT-6 seraient impliqués dans le pouvoir pathogène de *Mycobacterium tuberculosis*. Dès lors, cette famille de protéines est considérée comme très intéressante d'un point de vue diagnostique, préventif (antigène protecteur) et thérapeutique (cible potentielle des médicaments) [25].

La figure 39 montre une schématisation du séquençage génomique du *Mycobacterium tuberculosis*.

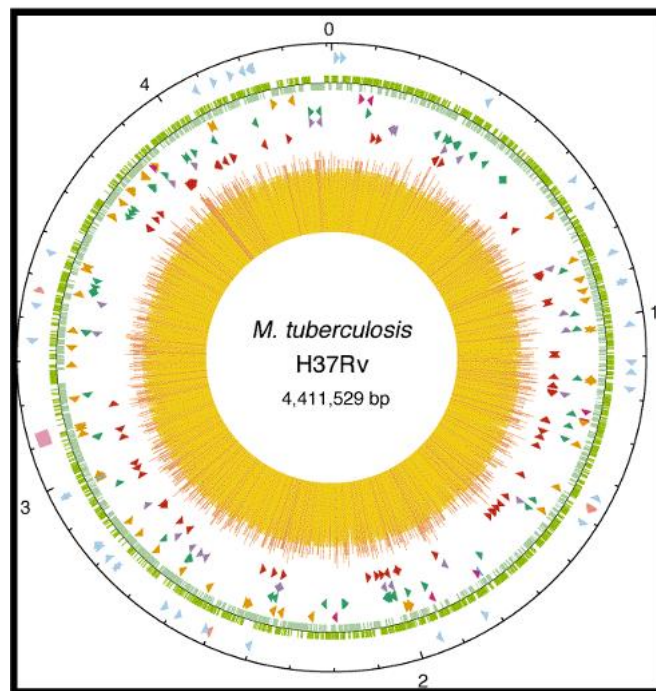


Figure 39: Schématisation du séquençage du génome du *Mycobacterium tuberculosis* [23]

### 3.6. Les caractères antigéniques :

Le lipoarabinomannane est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, composant majoritaire de la paroi bactérienne [26]. 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 [27] ou dans les urines des patients atteints de tuberculose [28].

L'antigène MPT64, est une protéine incriminée dans la virulence et sécrétée par les mycobactéries du complexe tuberculosis à l'exception de certaines souches de *M. bovis* BCG, dont la souche vaccinale Pasteur [29].

## **4. Physiopathologie :**

### **4.1. Réservoir de la maladie :**

Le réservoir de la maladie est essentiellement humain ; les sujets infectés porteurs de lésions fermées ne représentent qu'un réservoir potentiel ; les lésions ouvertes représentent une source de dissémination en émettant par l'intermédiaire des crachats, de la toux voire d'une lésion externe ; des mycobactéries dans le milieu extérieur d'une manière continue mais intermittente.

Le réservoir animal est rarement en cause représenté essentiellement par les animaux domestiques (exemple : chats, chiens ou bovins sont sensibles à *M. bovis* et *M. tuberculosis*), ce réservoir reste souvent dangereux car il est méconnu [30].

### **4.2. Transmission de la tuberculose :**

La tuberculose est une maladie infectieuse dont la transmission est essentiellement interhumaine, qui se fait quasi exclusivement par voie aérienne, secondaire à l'inhalation de bactéries présentes dans des microgouttelettes encore appelées gouttelettes de Flügge, qui se propagent dans l'air, expulsées par une personne atteinte de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère oro-laryngée en toussant, éternuant, riant ou parlant (Figure 40) [31-33]. Ces gouttelettes contiennent des bacilles infectants qui persistent jusqu'à 9 heures après leur émission. Chez l'homme, le pouvoir pathogène s'observe avec un faible nombre de bacilles infectants, il est de l'ordre de 10 bacilles [33-35].

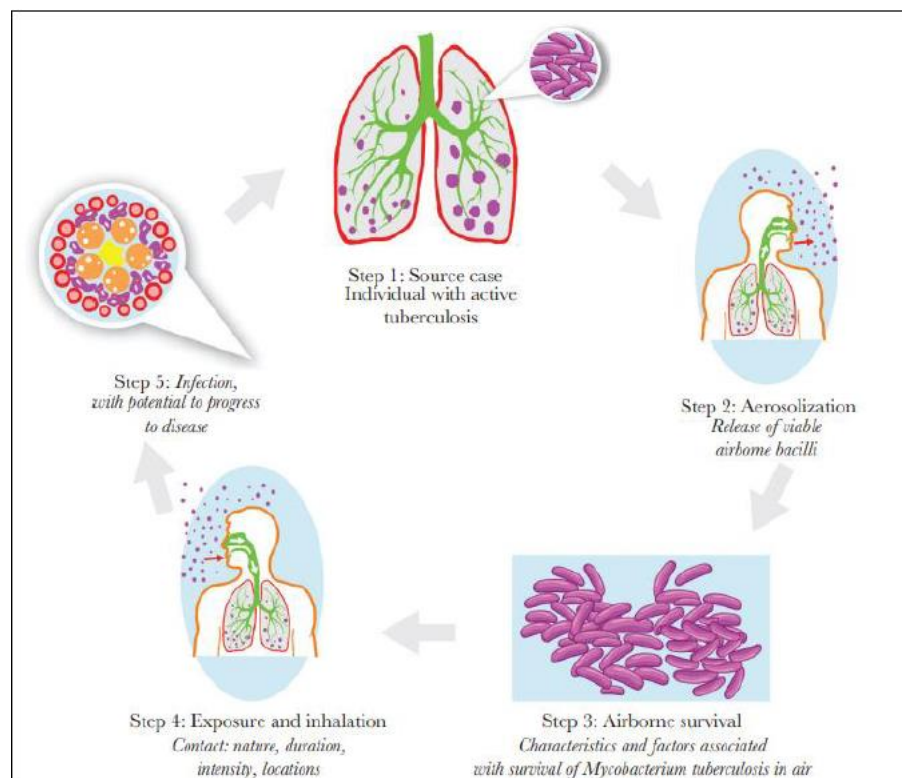


Figure 40: Transmission de la tuberculose par voie respiratoire

Les autres voies de contamination telles que la voie digestive ou la voie cutanée ne sont pas courantes. Deux cas de contamination par injection percutanée de produits souillés ont été signalés par le Center for Disease Control (CDC) d'Atlanta [32,36].

#### 4.3. Facteurs favorisants :

La contagiosité d'un patient est directement liée à la quantité de bacilles présents dans ses expectorations. Plus la charge en BAAR est élevée lors de l'examen microscopique direct, plus le patient est contagieux. Les patients positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux. En général, le risque d'infection chez les contacts familiaux des patients tuberculeux est de 30% [37]. La transmission est rapidement réduite avec un traitement efficace [38,39].



Le degré de contact entre une personne atteinte de tuberculose contagieuse et son entourage, détermine le niveau de risque de transmission. Ce risque dépend à la fois du confinement d'air, du partage de la même chambre par plusieurs personnes, et du temps d'exposition. Après plus de dix heures de contact, le risque d'infection augmente, mais il n'y a pas de seuil minimal de contact qui met à l'abri du risque de transmission, qui peut se manifester en un contact unique en cas de manœuvres médicales [40]. A l'inverse, l'aération des locaux constitue un facteur qui diminue ce risque [32].

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 incapables, pour diverses raisons, de s'opposer à la multiplication des bacilles. Chez les enfants la maturation immunitaire est un déterminant majeur plus particulièrement chez les nourrissons (<2 ans) qui sont au plus haut risque de développement de la maladie et de sa diffusion potentielle [40]. Les facteurs de risque pour la maladie de tuberculose qui découlent de ces notions peuvent être cumulés (Tableau VI). [41]

Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques ont suggéré l'implication des facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose. Il semble que la prévalence de la maladie soit plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasiennes [42].

Tableau VI : Facteurs de risque pour la tuberculose maladie

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

#### **4.4. Histoire naturelle de la tuberculose :**

L'épithélium bronchique constitue la première et la principale barrière après le contact avec les mycobactéries tuberculeuses, qui après avoir traversé le tractus respiratoire atteignent les alvéoles pulmonaires, siège préférentiel pour se multiplier et provoquer une infection.

Au cours des 2 à 3 semaines qui suivent l'infection, se développe une réaction d'hypersensibilité retardée au BK qui se traduit par le virage des réactions tuberculiques [43]. Dans 90 % des cas, la réponse immunitaire de l'organisme prévient la prolifération des mycobactéries et contrôle l'infection en 3 à 9 semaines. Il s'agit d'une infection tuberculeuse latente [44,45]. Toutefois, des BK peuvent persister à l'état quiescent dans les macrophages sous un mode répliatif lent ou non. Une tuberculose peut survenir lors d'une baisse de l'immunité cellulaire ou lors d'une réinfection [46]. Ce risque est majoré aux âges extrêmes de la vie notamment chez les enfants de moins de 5 ans et les sujets de plus de 75 ans [47,48]. D'autres situations favorisent également le passage à la tuberculose telle la malnutrition, la précarité, l'insuffisance rénale, le diabète mais aussi l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) où la progression atteint les 10 % dans les pays à forte endémie

tuberculeuse [49,50]. L'évolution vers la tuberculose maladie survient dans 50 à80 % des cas dans les deux années qui suivent l'infection initiale. Ce risque décroît progressivement par la suite mais semble s'étendre sur toute la vie [44,46,51,52].

La moitié des cas de LA TUBERCULOSE maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contagé. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une la tuberculose maladie.

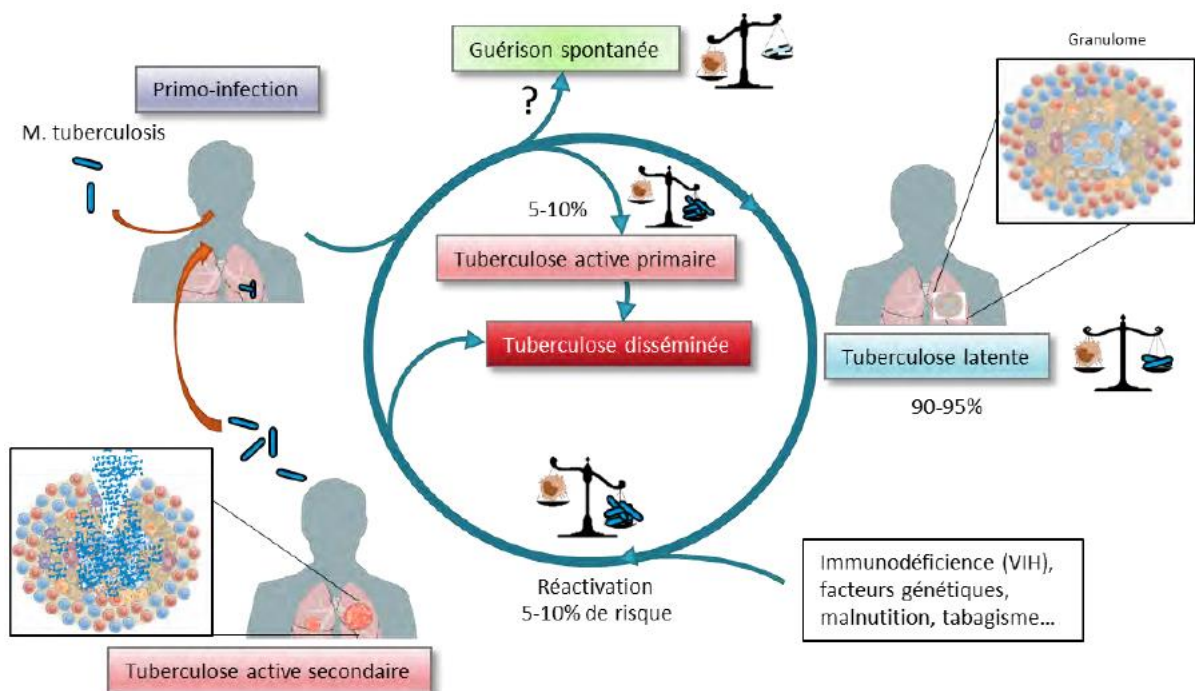


Figure 41: Cycle infectieux de la tuberculose [53]

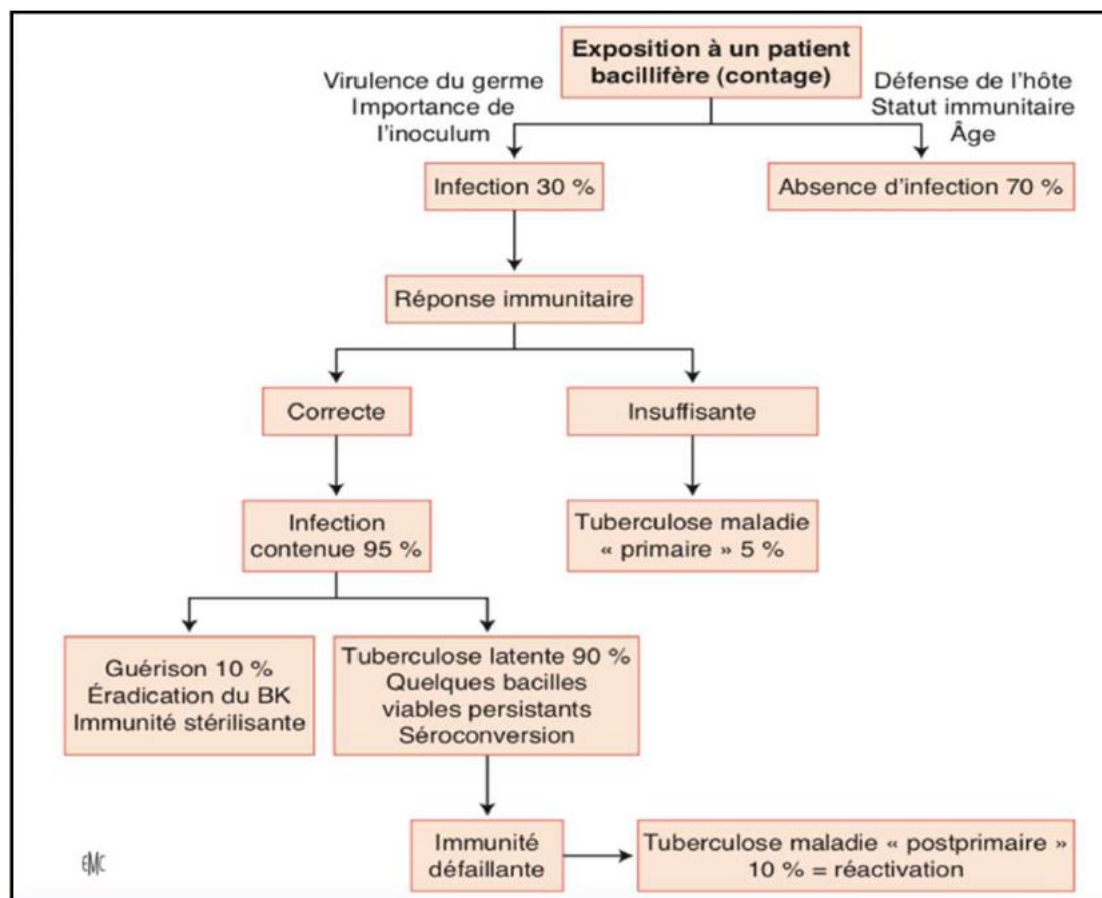


Figure 42: Histoire naturelle de la tuberculose [54]

#### 4.5. Les mécanismes de défense de l'hôte :

Une fois inhalés, les bacilles tuberculeux sont déposés au niveau des espaces alvéolaires distaux, le plus souvent au niveau des zones pulmonaires supérieures, où ils sont phagocytés [55]. Leur survie dans le poumon dépendra de leur pathogénicité, de leur virulence et de la capacité des cellules hôtes pour les éliminer. L'immunité innée intervient en premier lieu par l'intermédiaire des macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques (CD) [17]. Une fois phagocytés, les mycobactéries sont contenues dans un phagosome qui a un pH de 7. Ces bactéries ingérées sont ensuite détruites par l'acidification des lysosomes ce qui entraîne une diminution du pH causant ainsi la mort des mycobactéries intracellulaires. Cependant les bacilles

tuberculeux peuvent renverser ce processus et échapper à la destruction [56].

Une fois les cellules dendritiques activées, elles migrent jusqu'aux ganglions, y présentent les peptides bactériens aux lymphocytes T CD4 naïfs, qui après différenciation, retournent dans le poumon 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 contre les bacilles tuberculeux, et les cytokines majeures sont l'IFN $\gamma$ , l'interleukine 2 (IL- 2) et le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF $\alpha$ ). L'IFN $\gamma$  joue un rôle central pour l'activation des macrophages [57]. Les lymphocytes T CD8, capables aussi de produire de l'IFN $\gamma$ , ont pour rôle de lyser les macrophages infectés et inefficaces [50].

Au niveau des ganglions, les cellules dendritiques infectées, participent à la dissémination du M. tuberculosis par voie lymphatique. Cette dissémination est à l'origine des formes extra pulmonaires. 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 [58]. Cela aboutit à la formation de la lésion initiale pulmonaire (granulome primaire) (Figure 43).

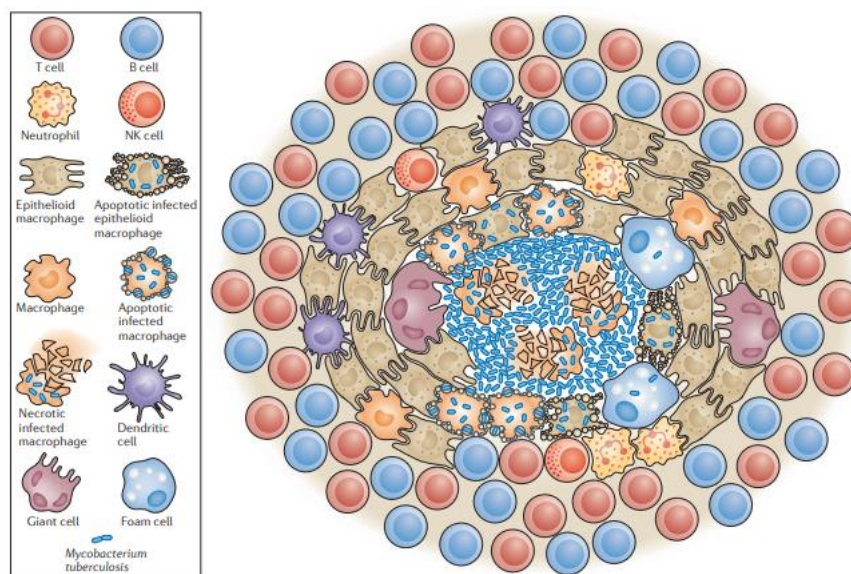


Figure 43: Structure du granulome tuberculeux

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 riche en lipides (nécrose caséuse) qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques.

L'infection par *Mycobacterium tuberculosis* se caractérise par une réponse immunitaire spécifique essentiellement de type cellulaire, accompagnées par l'immunité à médiation humorale. Lu et al. [59] ont constaté que les anticorps produits chez des personnes atteintes de tuberculose latente sont plus efficaces pour inhiber in vitro la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* que ceux qui sont produits chez des personnes atteintes d'une maladie active.

Le développement du granulome est asymptotique, son diagnostic repose sur la positivité de la réaction cutanée à la tuberculine (l'intra dermo réaction à la tuberculine ou IDR), témoin de l'allergie tuberculinique, ou la libération in vitro d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes sensibilisés par *Mycobacterium tuberculosis* [41].

Chez le sujet VIH positif, la tuberculose a des aspects différents selon le stade de l'infection et la sévérité de l'immunodéficiencie.

Aussi longtemps que les lymphocytes CD4 sanguins restent en nombre suffisant (supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>), l'expression clinique et radiologique de la tuberculose reste comparable à celle qui est observée chez les sujets VIH négatifs ; mais l'immunodéficience cellulaire, même discrète, favorise chez les sujets infectés par le bacille tuberculeux la survenue d'une maladie tuberculeuse. Les malades doublement infectés ont volontiers une atteinte de plusieurs organes, des lésions miliaires et /ou des adénopathies médiastinales et une fréquence élevée de mycobactériémies. Quand les lymphocytes CD4 diminuent, la probabilité de localisation extra pulmonaire et de dissémination augmente [41].

#### **4.6. Mécanismes des bacilles tuberculeux pour la survie et la multiplication :**

Les bacilles tuberculeux utilisent plusieurs stratégies afin de détourner la réponse du système immunitaire en leur profit. Cambier *et al* [60] démontrent que ces mycobactéries utilisent le Phthiocerol DI-Mycoceroserate (PDIM), un lipide présent dans leur paroi, pour masquer les Pathogen-Associated-Molecular-Patterns (PAMPs) afin d'éviter le recrutement de macrophages microbicides, producteurs de l'oxyde nitrique.

En parallèle, *M. tuberculosis* est capable d'induire le recrutement de macrophages permissifs qui vont phagocyter les bacilles sans induire leur destruction via un autre lipide de sa paroi, le Phenolic GlycoLipid (PGL). Cette stratégie, associée au mode de transmission par aérosol qui lui permet d'atteindre plus facilement les voies aériennes inférieures, serait essentielle à l'accès à la niche de réplication et donc à la virulence de *M. tuberculosis* [61].

La survie de *M. tuberculosis* implique également que la bactérie soit capable d'échapper à sa destruction à l'intérieur des macrophages, et de se multiplier. En effet, la phagocytose est généralement suivie d'une fusion avec les lysosomes conduisant à une acidification de la vésicule et à la destruction de pathogènes

éventuels. *M. tuberculosis* sécrète ainsi la phosphatase SapM, qui hydrolyse un lipide essentiel à la fusion phagosome–endosome tardif, et donc inhibe la maturation des phagosomes ce qui assure la survie des mycobactéries au sein des macrophages [62]. Par ailleurs, les mycobactéries virulentes ont la capacité de bloquer le processus de la phagocytose en produisant également la protéine kinase G (PknG) qui va inhiber la protéine kinase C  $\alpha$  de l'hôte. [63] [64].

Enfin, la déstructuration du granulome et la formation d'un centre caséique sont essentiels à l'échappement de *M. tuberculosis*, et le TNF semble jouer un rôle central dans ce phénomène. En effet, le TNF est requis pour l'activité microbicide des macrophages et la perte du TNF provoque une augmentation de la charge bactérienne et une nécrose importante des macrophages infectés. Un excès de TNF conduit les macrophages à entrer en nécroptose ce qui entraîne la libération des mycobactéries.

## **5. Diagnostic biologique de la tuberculose :**

### **5.1. Diagnostic bactériologique direct :**

#### **5.1.1. Prélèvement :**

Il faut éviter la contamination des prélèvements par l'eau de distribution du réseau ou d'autres liquides qui peuvent contenir des mycobactéries de l'environnement. Le rinçage de bouche avant expectoration est déconseillé et l'usage de récipients rincés à l'eau du robinet est proscrit. N'ajouter ni conservateur ni agents fixateurs aux prélèvements.

Les prélèvements sont rapidement transportés au laboratoire pour éviter la multiplication d'autres bactéries ou champignons. Les prélèvements sont conservés au froid (+4 °C) en attendant leur manipulation.

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



Dans les formes pulmonaires, les produits de l'expectoration spontanée sont privilégiés. Comme les émissions de bacilles de la tuberculose sont intermittentes, les examens bactériologiques doivent être répétés. Le nombre optimal de prélèvements est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs), à réaliser avant la mise en route du traitement antituberculeux.

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) [65].

Chez l'enfant qui ne sait pas cracher, il est recommandé de réaliser une aspiration du contenu gastrique ou tubage gastrique le matin à jeun 3 jours de suite habituellement en hospitalisation, mais ce prélèvement peut être réalisé à domicile [66]. Ces échantillons doivent être traités dans les 4 h de la collecte, car l'acidité gastrique est potentiellement nocive pour les mycobactéries. Si un traitement rapide n'est pas possible, les échantillons gastriques doivent être neutralisés avec du carbonate de sodium ou un autre sel tampon à un pH de 7,0 [67].

En cas de contexte clinique évocateur, si aucun des deux examens n'est réalisable, ou bien si les résultats sont négatifs, une fibroscopie est réalisée permettant une aspiration bronchique et un lavage bronchoalvéolaire en regard de la zone concernée, avec réalisation d'une éventuelle lésion endobronchique. Parfois, il est nécessaire d'aller jusqu'à la biopsie pulmonaire. La biopsie pulmonaire s'avère parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic

La fibroscopie est contre-indiquée en cas d'images évocatrices de tuberculose à la radiographie pulmonaire en raison des risques de contagion pour l'opérateur et les difficultés pour décontaminer le fibroscope [68].

Dans les formes extra pulmonaires, la nature de prélèvement diffère selon le site de l'infection tuberculeuse :

- En cas de suspicion de tuberculose rénale, les urines sont prélevées trois jours de suite, si possible après restriction hydrique.
- 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 d'adénopathies, l'exérèse est préférable à la ponction-aspiration.
- 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 [68].
  - 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-alcoolorésistance. La présence de granulomes épithélio-gigantocellulaires est un argument présomptif dans un contexte clinique évocateur. La nécrose caséuse constitue la lésion spécifique [68].

### **5.1.2. Examen microscopique direct :**

L'examen microscopique direct reste un outil très simple et rapide renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. Pour réaliser l'examen direct, deux types de coloration peuvent être utilisées : la coloration de Ziehl-Neelsen à chaud, et la coloration à l'auramine. Ces deux colorations reposent sur la propriété d'acido-alcool-résistance.

➤ **Principe de la coloration de Ziehl-Neelsen :** Le frottis est recouvert de fuchsine phéniquée, puis chauffé pour être coloré. Il est ensuite décoloré successivement par de l'acide sulfurique et de l'alcool. Tout le frottis devra être décoloré complètement, puis recoloré avec du bleu de méthylène. Le bacille tuberculeux est coloré en rouge par la fuchsine et cette coloration résiste à l'acide et à l'alcool, d'où le nom de Bacille Acido-Alcool-Résistant (BAAR). Au microscope optique les bacilles tuberculeux apparaissent comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, plus ou moins granuleux, isolés par paire ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation (Figure 44). La lecture des lames colorées se fait par le microscope optique à l'immersion objectif 100x et avec des oculaires de 10. C'est-à-dire grossissement final de 1000. Avant de rendre un examen négatif, il faut examiner 300 champs par lame.

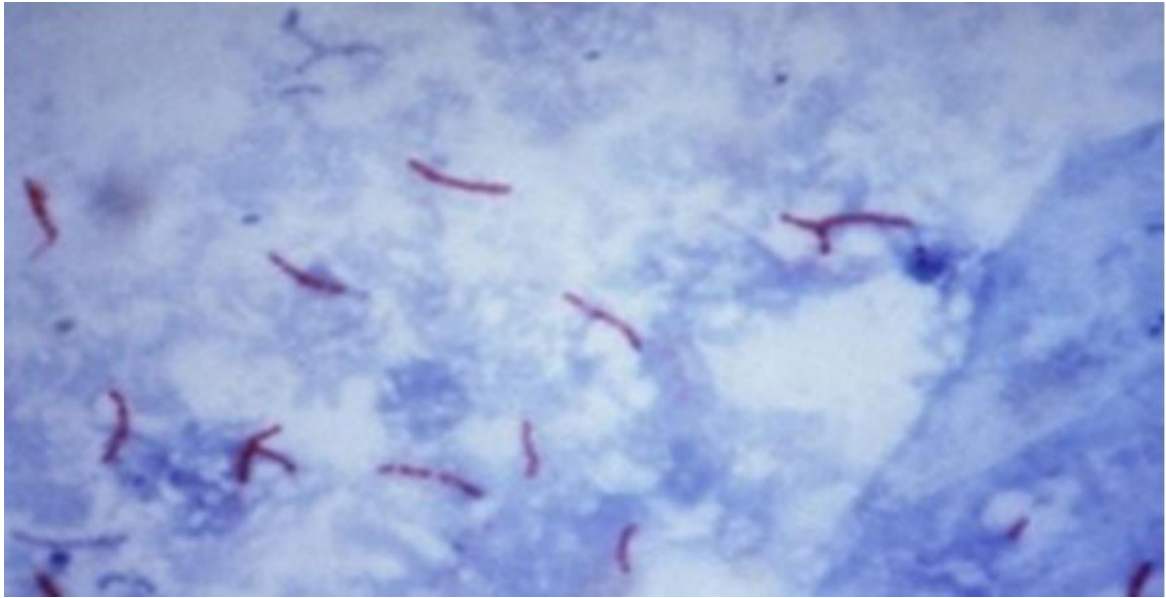


Figure 44: Bacilles tuberculeux après coloration de Ziehl-Neelsen

- **Principe de la coloration à l'auramine** : il est similaire à celui de la coloration de Ziehl-Neelsen, seulement pour cette coloration la fuchsine est remplacée par l'auramine, les frottis seront observés au microscope à fluorescence, sous la lumière bleue ou rayonnement UV. Les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaune vert brillants sur fond sombre (Figure 45). La coloration à l'auramine 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%. Elle permet une lecture plus rapide et une économie de temps non négligeable dans les laboratoires à grand débit (environ 3 à 5 minutes par lame) : La lecture peut se faire à un faible grossissement (x25) pour un dépistage rapide, et à moyen grossissement (x40) pour une confirmation. Cependant, toute lame positive nécessite une confirmation par la coloration de Ziehl-Neelsen.

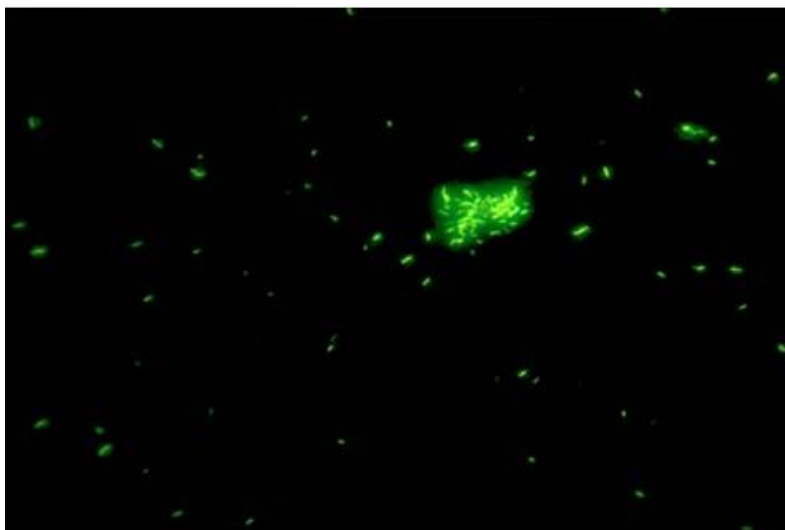


Figure 45: Bacilles tuberculeux après coloration à l'auramine

### **5.1.3. La mise en culture :**

La culture reste toujours la méthode de référence qui permet de confirmer le diagnostic de la tuberculose quel que soit sa localisation, même quand l'examen microscopique direct est négatif. Elle renseigne sur la viabilité du germe, et permet également de déterminer la sensibilité aux antituberculeux [69]. Sa sensibilité est de 60 à 90%, et sa spécificité est de 100%.

Avant leur mise en culture, les prélèvements issus des sites non stériles, passent par une phase de décontamination–fluidification. 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. Cette phase a pour but d'éliminer les autres bactéries en particulier celles appartenant à la flore commensale qui pourraient empêcher la croissance et la détection du BK sur les milieux de culture.

La propriété d'acido–alcoolo–résistance des mycobactéries leur permet de résister à cette étape de décontamination chimique. Zingué et al.[70] en 2012 ont réalisé une étude afin de comparer des différentes techniques de décontamination existantes. Il en ressort 8 techniques différentes utilisables. Une grande partie d'entre

elles utilisent de la soude (NaOH), telle que la technique de Petroff (NaOH à 4%), celle de Kent et Kubica (N-acétyl L-cystéine à 0,5% et NaOH à 2%), la technique HS-SH (solution hypertonique saline de NaOH à 4% et NaCl à 7%) ou encore la technique Kudoh qui consiste en l'imprégnation d'un coton-tige par le prélèvement puis de la décontamination par du NaOH [70].

En raison de la croissance lente des mycobactéries, le résultat des cultures n'est obtenu qu'après plusieurs semaines. Sur milieux de Löwenstein-Jensen (LJ), milieu le plus couramment utilisé, les colonies apparaissent en 3 à 4 semaines quand les prélèvements sont riches en bacilles et 6 semaines, voire plus quand ils sont paucibacillaires. Les cultures en milieu liquide se sont développées ces dernières années et ont permis de raccourcir les délais diagnostiques en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative.

**a. Les milieux de culture solides :**

➤ **Les milieux à base d'œuf :**

Les milieux solides sont fabriqués à base d'œuf, de gélose ou d'agar. Les milieux contenant de l'œuf entier sont l'utilisation très courante. Les plus anciens étaient le milieu de Löwenstein-Jensen et le milieu de Petragani. Dubos et Middlebrook ont joué un rôle déterminant dans l'élaboration d'un certain nombre de formulations contenant de l'acide oléique et de l'albumine en tant que principaux ingrédients destinés à favoriser la croissance du bacille de la tuberculose et à protéger les microorganismes contre divers agents toxiques [71]. Le choix du milieu pour ensemencement se fait selon le prélèvement étudié :

- Le milieu de Löwenstein-Jensen comme les autres milieux contenant de l'œuf, contient du vert malachite qui participe à inhiber la croissance des microorganismes contaminants. Il est utilisé pour ensemencer les prélèvements contaminés par une flore commensale qui subissent une décontamination préalable.

- Le milieu de Coletsos est plus riche et de composition plus complexe. Ainsi, il convient particulièrement aux mycobactéries les plus exigeantes. Il contient du pyruvate de sodium (favorise la culture de *M. bovis* et *M. africanum*), une solution d'oligoéléments et davantage de jaune d'œuf. Il est utilisé pour les prélèvements issus des sites normalement stériles.

	Loewenstein-Jensen	Coletsos
Dihydrogénophosphate de potassium	1,5 g	1,5 g
Mélange d'oligoéléments	-	0,003 g
Sulfate de magnésium	0,15 g	0,15g
Citrate de magnésium	0,375 g	0,375 g
Asparagine	2,25 g	2,25 g
Fécule de pomme de terre	18,75 g	10 g
Vert de malachite	0,25 g	0,25 g
Bleu de tournesol	-	0,25 g
Glycérol	7,5 cm <sup>3</sup>	7,5 cm <sup>3</sup>
Pyruvate de sodium	-	1 g
Glutamate de sodium	-	1 g
Œufs entiers	625 cm <sup>3</sup>	-
Œufs entiers + jaunes d'œuf (80% - 20%)	-	625 cm <sup>3</sup>
Poudre d'antracite	-	0,1 g
Osséine	-	4 g
Eau	qsp 1 dm <sup>3</sup>	qsp 1 dm <sup>3</sup>

Figure 46: Composition des milieux Löwenstein-Jensen et Coletsos

#### ➤ Les milieux gélosés :

Par la suite, Middlebrook et Cohn ont amélioré la formulation de la gélose acide oléique albumine et ont obtenu une croissance plus rapide et plus abondante de *Mycobacterium* spp. Sur leur milieu, désigné sous l'appellation 7H10. Il a été rapporté que ce dernier a moins tendance à favoriser la croissance des contaminants que les milieux à base d'œuf couramment utilisés pour la culture des Mycobactéries [28] [29] [73].

Les tubes destinés à la culture sont mis à incuber à 37°C et à 30°C sur des portoirs spéciaux, en position inclinée. Les tubes ne sont fermés complètement qu'après évaporation du liquide, le milieu devant être sec mais non desséché pour

que les Mycobactéries puissent s'y développer. Les milieux doivent être mis à incuber 8 semaines au moins et jusqu'à 12 semaines. C'est un milieu sensible et d'un prix de revient modéré. Toutefois, la lecture des tubes est exclusivement visuelle. La surveillance est journalière la première semaine d'incubation, permettant de visualiser les tubes contaminés et de détecter les mycobactéries non tuberculeuses à croissance rapide. Ensuite, la lecture se fait une fois par semaine.

En cas de cultures positives, le nombre de colonies isolés est noté permettant de suivre l'efficacité d'un éventuel traitement.

**b. Les milieux de culture liquides :**

Le délai de croissance lent de *Mycobacterium tuberculosis* (15 à 28 jours) sur les milieux précédemment décrit a amené les industriels à formuler différents milieux liquides permettant une pousse plus rapide. La première technique commercialisée en milieu liquide fut la méthode de respirométrie radiométrique ou système Bactec 460 TB [74]. Cette méthode est basée sur la mesure du  $C^{14}O_2$  produit par la croissance des mycobactéries dans un milieu 7H12B contenant de l'acide palmitique radiomarqué au  $C^{14}$ . Le délai moyen de culture varie de 8 à 11,8 jours quand le frottis est positif à l'examen microscopique et 14 à 17,8 jours quand il est négatif alors que le délai d'apparition des colonies sur milieu solide est respectivement de 18 et 28 jours [73,75]. Cette méthode présente des avantages certains, mais aussi des inconvénients : l'échantillon doit être ensemencé à la seringue et les flacons contiennent un produit radioactif dont l'élimination est difficile et coûteuse.

Des années plus tard, plusieurs techniques de culture sur milieu liquide ont été développées. Le plus utilisé est le milieu MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*, BD). Ce milieu doit être additionné d'un mélange de facteurs de croissance : OADC (O : acide oléique, A : albumine bovine, D : dextrose, C : catalase) ; il est rendu sélectif par un mélange d'antibiotiques : PANTA (P : polymyxine B, A : amphotéricine B, N :



acide nalidixique, T : triméthoprim, A : azlocilline) afin d'empêcher la croissance de la flore pulmonaire bactérienne et fongique.

Ce milieu liquide est un milieu Middlebrook 7H9 modifié contenant un composé fluorescent, le sel de ruthénium, incorporé à la pastille de silicone au fond du tube. Cette substance émet une fluorescence d'autant plus vive que la pression partielle en oxygène diminue dans le milieu [73].

Initialement, la grande quantité d'oxygène dissous inhibe les émissions du composé. Les micro-organismes, en se multipliant et en respirant, consomment l'oxygène du milieu et permettent l'observation de la fluorescence, grâce à un transilluminateur UV, dont l'intensité est proportionnelle au niveau de réduction du milieu. L'incubation des tubes MGIT se fait à 37°C pendant 42 jours. La croissance peut être révélée de façon manuelle en plaçant le tube sous une lumière ultraviolette ou grâce à l'utilisation d'un automate tel que le MGIT 960 « Becton Dickinson » (dont la lecture se fait automatiquement toutes les 60 minutes [73]). Cette technique permet une détection de croissance en temps réel et a montré sa supériorité par rapport à des cultures en milieu solide, notamment en réduisant le délai de culture [73]. Toutefois, le milieu liquide ne permet ni l'observation de colonies ni leur dénombrement, parfois nécessaire au diagnostic, au suivi de l'efficacité d'un traitement et à la détection de cultures mixtes de Mycobactéries. Les deux types de milieux, liquides et solides, sont donc complémentaires et la sensibilité du diagnostic final est améliorée.

Hormis le milieu MGIT, Il existe d'autres milieux liquides de culture commercialisés :

- La méthode Bactec 9000MB : qui est une adaptation de la série des Bactec 9000 aux mycobactéries. Le principe est identique à celui du MGIT, la croissance est détectée par l'apparition d'une fluorescence liée à la diminution de la pression en oxygène. Ses performances semblent identiques au Bactec 960 TB pour les

échantillons positifs à l'examen microscopique, mais inférieures pour les négatifs [75].

- La méthode BacT/Alert 3D automatisée dont le principe repose sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien, qui entraîne une modification de l'indicateur coloré contenu dans une pastille au fond du flacon. Le délai moyen de croissance est, selon les études, de 13 à 16 jours [76,77].
- Le dispositif SEPTI CHEK AFB est constitué d'un système diphasique liquide et solide. Le délai moyen de détection de la croissance selon Sharp et al. [78] est de 16 jours. Pour réduire le délai de détection, il est nécessaire de réaliser un examen microscopique systématique sur le milieu liquide car il n'existe aucun indicateur de croissance dans ce milieu.
- Le milieu MBRedox, tube de 5mL de milieu de Kirchner contenant un sel de tétrazolium qui, incolore en milieu oxygéné, devient rouge en atmosphère réduite. La présence d'une culture de *M. tuberculosis* se traduit par l'apparition de grains rouge-violet dont la lecture est parfois délicate. Le gain de temps de croissance par rapport au milieu de Löwenstein semble moins important qu'avec les autres milieux liquides [79]
- Le milieu Bio FM (BIO RAD), tube de 5mL de milieu 7H12B enrichi en OADC. La croissance des souches de mycobactéries est détectée par un indicateur de positivité qui entraîne une coloration des cultures en bleu foncé pouvant aller jusqu'au violet. Il semble que cette méthode était plus rapide que sur le milieu LJ, mais son taux de détection n'était pas meilleur [80].

Pour résumer, en plus d'apporter un gain de temps remarquable dans le délai du diagnostic de la tuberculose, les systèmes de culture en milieux liquides ont une sensibilité supérieure aux milieux solides d'environ 10%. Un autre avantage que présente la culture en milieux liquides de tester plus rapidement la sensibilité aux

antituberculeux de première ligne, à savoir la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol, la streptomycine et le pyrazinamide [81]. Et plus récemment à certains antituberculeux de seconde ligne [82].

Cependant, quel que soit la technique utilisée en milieu liquide, la contamination par les bactéries à pousse rapide est plus fréquente. D'où l'intérêt d'ajouter pour tous les milieux liquides, un mélange d'antibiotiques et d'antifongiques dont la composition varie selon le fabriquant. Afin d'obtenir un résultat optimal, il faut associer les milieux de culture solide et liquide, d'autant plus que certaines souches ne poussent qu'en milieu liquide, d'autres ne poussent qu'en milieu solide [77].

#### 5.1.4. **Identification des mycobactéries :**

La différenciation du complexe tuberculosis des autres mycobactéries atypiques est capitale ; leur prise en charge fait appel à des protocoles thérapeutiques différents. L'identification des mycobactéries du complexe tuberculosis se fait classiquement par la détermination des caractères biochimiques ou cultureux nécessitant plusieurs semaines d'incubation. Actuellement, cette caractérisation peut se faire par des tests antigéniques ou moléculaires beaucoup plus rapides.

##### a. **Identification biochimique**

##### ➤ **La mise en évidence de la synthèse de niacine : Niacine test :**

Toutes les mycobactéries produisent de la niacine (ou acide nicotinique), précurseur de la biosynthèse du Nicotinamide Adénine Dinucléotide NAD. mais *M. tuberculosis* l'accumule en raison de l'activité majeure de Nicotinamide Adénine Dinucléotide et de l'incapacité de traiter la Niacine résultante [83].

Le résultat est positif pour *M. tuberculosis*, quelquefois *M. africanum* et pour certaines mycobactéries non tuberculeuses (*M. simiae*, *M. marinum*, *M. chelonae* et *M. abscessus*).

Ce test, peu onéreux, est associé à la recherche de la nitrate réductase pour identifier l'espèce *M. tuberculosis* chez les souches appartenant au complexe tuberculosis.

Comme la niacine doit être en quantité suffisante pour être détectée, ce test est rarement réalisable sur les primo cultures.

Il se déroule en deux étapes : une première étape d'extraction de la niacine à partir d'une culture sur milieu Loewenstein Jensen puis une deuxième étape de révélation de la niacine.

La bandelette de test de niacine est généralement composée de thiocyanate de potassium, de chloramine-T, d'acide citrique et d'acide 4-aminosalicylique. En présence d'acide citrique, la chloramine-T et le thiocyanate de potassium réagiront pour former du chlorure de cyanogène. Ce produit chimique brisera le cycle pyridine de la niacine pour produire de l'aldéhyde  $\gamma$ -carboxy glutaconique et se joindra à une amine aromatique pour former une couleur jaune témoin de la positivité du test (Figure 47).



Figure 47: Test à la niacine

➤ **Test à la nitrate réductase : NRA**

*M. tuberculosis* possède une NRA qui réduit les nitrates en nitrites. Cette propriété est mise à profit afin de détecter rapidement sa croissance en milieu solide ou liquide par une réaction colorimétrique, avant la visualisation macroscopique des colonies.

L'addition des différents antibiotiques au milieu permet de tester la sensibilité aux antituberculeux selon le même principe. C'est une méthode simple et rapide, ne nécessitant pas d'équipement particulier et qui peut être réalisée sur les cultures ou directement sur les échantillons cliniques à microscopie positive ; les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours [84] [85].

➤ **Les méthodes colorimétriques (colorimetric redox indicateur [CRI])**

Il s'agit d'une culture liquide en microplaque. La détection de la croissance bactérienne est basée sur le virage d'un indicateur coloré. Plusieurs indicateurs peuvent être utilisés tels que le diméthylthiazol-diphényl-tétrazolium (MTT) ou la

résazurine. Les tests de sensibilité sont réalisés seulement à partir des cultures et retrouvent une sensibilité et une spécificité comparables aux tests classiques quant à la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide [86,87].

Une étude comparant les tests de sensibilité par les méthodes NRA et CRI à la méthode des proportions retrouve une sensibilité de 98 % et 97 % pour la rifampicine et l'isoniazide et une spécificité de 99 % et 98 % [87]. Toutes ces techniques nécessitent une formation adéquate du personnel et des conditions de sécurité de niveau 3 quand il s'agit de milieux liquides.

**b. Identification antigénique :**

C'est une technique immuno-chromatographique détectant la protéine MPT64 spécifique de *M. tuberculosis* complex à l'exception de certaines souches de *Mycobacterium bovis* BCG. Le test peut être effectué sur des cultures en milieu solide ou liquide. Il ne nécessite pas de matériel particulier, il est très simple à effectuer et le résultat est obtenu en 15 minutes [88].

**5.1.5. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :**

L'étude de la sensibilité aux antituberculeux est obligatoire. Elle consiste à mettre en culture sur des milieux contenant différentes concentrations d'antibiotiques les bacilles isolés. Il existe plusieurs méthodes pour étudier la sensibilité aux antituberculeux :

**a. Les méthodes phénotypiques :**

**A. Les méthodes de référence en milieu solide :**

➤ **La méthode des proportions :**

Elle consiste à ensemencer une quantité connue de bactéries sur des milieux de culture de Löwenstein-Jensen, de Middlebrook 7H10 ou 7H11 : des tubes témoins sans antibiotiques, et des tubes tests contenant l'antibiotique incorporé à une concentration définie appelée « concentration critique » qui est définie en fonction du

milieu utilisé.

Après incubation, la numération des colonies apparues dans le tube témoin permet de déterminer le nombre total de bacilles ensemencés, tandis que la numération effectuée à partir du tube test permet de calculer la proportion de bacilles résistants à l'antibiotique incorporé pour l'isolat considéré. Si cette proportion est supérieure ou égale à la proportion critique définie pour l'antibiotique étudié, la souche est classée résistante, sinon elle est classée sensible.

Par exemple, sur LJ, une souche est considérée comme résistante à la rifampicine (RIF) si à une concentration de 40 µg/ml le pourcentage de bactéries survivantes est supérieur ou égal à 1% [89].

- Méthode indirecte des proportions

La méthode indirecte est la plus couramment pratiquée. Elle consiste à réaliser un antibiogramme à partir de souches préalablement isolées d'un produit biologique.

Dans un but de standardisation, il est recommandé d'utiliser des milieux commercialisés qui permettent de tester la rifampicine (RIF), L'isoniazide (INH), l'éthambutol (EMB), la streptomycine (SM) et le pyrazinamide (PZA) aux concentrations critiques de référence. Pour INH, les fabricants proposent des concentrations complémentaires afin de préciser l'éventuel niveau de résistance de la souche. La technique de la méthode indirecte des proportions permet d'obtenir des résultats en 14 à 16 jours pour les souches résistantes. Pour les souches sensibles, un premier résultat sera communiqué au 28e jour, et le résultat définitif au 42e jour [90] [91].

- Antibiogramme direct :

Un antibiogramme direct peut être réalisé avec de fortes chances de succès si l'examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen montre au moins 10 bacilles pour 100 champs à l'objectif x 100, et si un traitement antituberculeux n'a pas été commencé, pour éviter le comptage des bacilles non viables [91]. La dilution

mère est obtenue par l'ajout de 3 à 4 ml d'eau distillée stérile au culot de centrifugation du produit pathologique, décontaminé selon la procédure en vigueur dans le laboratoire. Des dilutions décimales sont ensuite réalisées, les dilutions à utiliser étant choisies en fonction du nombre de bacilles observés à l'examen microscopique direct.

L'ensemencement, la lecture et l'interprétation sont ceux décrits pour l'antibiogramme indirect

Quarante ans après sa mise au point, la méthode des proportions demeure la référence. Mais sa lourdeur et le long délai de réponse qu'elle impose sont des inconvénients importants, à l'origine du développement de solutions alternatives.

➤ **Méthode des concentrations absolues (MCA) et méthode des ratios (MRR) :**

La MCA et la MRR sont largement employées en Asie et en Amérique du Sud, souvent en complément de la méthode des proportions. La MCA consiste à ensemencer avec un inoculum compris entre  $2 \cdot 10^3$  et  $10^4$  UFC un milieu témoin et une série de milieux contenant l'antibiotique à tester à des concentrations variables. La résistance est définie par la croissance de plus de 20 colonies en présence d'antituberculeux. L'introduction d'une souche contrôle de phénotype sauvage est recommandée [89].

En ce qui concerne la MRR, le rapport entre les plus petites concentrations inhibant respectivement la croissance de la souche testée et celle de la souche témoin est calculé. Une souche est classée résistante lorsque ce rapport est inférieur ou égal à 2. Ces deux techniques utilisent une gamme de dilution de l'antibiotique testé.



## **B. Etude de la sensibilité aux antituberculeux en milieu liquide :**

### **➤ L'automate Bactec® 460–TB (Becton Dickinson) :**

Au début des années 1980, l'automate Bactec® 460–TB a constitué un progrès considérable en accélérant la détection des cultures de bacilles tuberculeux. La croissance du bacille tuberculeux dans un milieu liquide Middlebrook 7H12 enrichi en acide palmitique marqué au  $^{14}\text{C}$  s'accompagne d'une production de  $^{14}\text{CO}_2$  qui est mesurée par l'automate.

La sensibilité des isolats aux antituberculeux est déterminée en comparant les croissances dans un flacon avec antibiotique par rapport à des flacons témoins sans antibiotique et inoculés de manière identique (témoin 10 %) ou avec une dilution au 1/100 de l'inoculum initial (témoin 1%).

Les résultats sont concordants avec ceux obtenus par la méthode des proportions, mais avec un gain de temps de l'ordre de deux semaines. Le poids de la législation liée à l'utilisation des radioisotopes, le risque engendré par la manipulation d'aiguille et l'absence d'automatisation complète sont des freins importants à l'utilisation de cet appareil. Néanmoins, il représente encore la technique de référence pour l'antibiogramme en milieu liquide, pour la détermination des concentrations minima inhibitrices (CMI) ou pour tester des antibiotiques de seconde ligne.

### **➤ Antibiogramme sur milieu MGIT**

Le milieu MGIT (Mycobacteria growth indicator tube, Becton Dickinson) associe un milieu de culture liquide en tube [bouillon Middlebrook 7H9 enrichi en OADC (acide oléique, dextrose, albumine)] à un système de détection de la croissance reposant sur la présence au fond du tube de pentahydrate de ruthénium incorporé à de la silicone, composé dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissous induite par la croissance bactérienne diminue.

Cette technique, qui permet de réduire le délai d'isolement des mycobactéries à partir de prélèvements biologiques, permet également de réaliser un

antibiogramme.

- Méthode manuelle

Pour étudier la sensibilité à un antibiotique, un inoculum de même taille est ensemencé en parallèle sur un tube MGIT contenant l'antibiotique à une concentration critique définie par le fabricant et sur un tube MGIT témoin sans antibiotique.

Un isolat est considéré comme sensible si aucune croissance n'est détectée dans le tube avec antibiotique dans un délai de deux jours après la détection d'une croissance dans le tube témoin [90,92]. Le délai d'obtention du résultat est de 5 à 9 jours, proche de celui rapporté pour l'antibiogramme réalisé avec le Bactec® 460-TB, alors que la méthode des proportions ne détecte les souches résistantes qu'après 14 à 16 jours [82,92,93].

La spécificité de cette technique par rapport à la méthode des proportions est supérieure à 99% [82,92,93]. La sensibilité dépend des molécules testées.

Récemment, une technique d'antibiogramme direct avec la méthode MGIT a été décrite pour des échantillons contenant plus de 1 BAAR par champ. Elle consiste à inoculer directement les milieux avec 0,5 ml de l'échantillon décontaminé à la N-acétyl-L-cystéine-soude. Dans cette étude, le délai moyen d'obtention des résultats à partir de la mise en culture de l'échantillon est de 9,3 jours pour la méthode directe sur MGIT, 15,3 jours pour la méthode indirecte sur MGIT (incluant le temps de détection sur la primo-culture en MGIT) et 59,6 jours lorsque l'on associe culture sur LJ et méthode des proportions indirecte [94].

- Automate Bactec® Mycobacterium Growth Indicator Tube 960:

L'automatisation de l'antibiogramme sur MGIT offre plusieurs améliorations par rapport au Bactec® 460-TB. Il évite l'utilisation d'aiguilles et de produits radioactifs, et effectue une mesure automatisée de la croissance bactérienne, éliminant toute subjectivité de lecture. La résistance est définie par une croissance relative dans le tube avec antibiotique supérieure ou égale à celle du tube témoin.

L'appareil a été validé pour la réalisation de l'antibiogramme indirect à partir de primo cultures en milieu solide ou liquide. Les tests de sensibilité sont actuellement disponibles pour RIF, EMB, INH, SM et PZA.

Une primo culture sur MGIT est utilisée pure dans les deux jours suivant la détection d'une croissance et diluée au 1/5 entre les 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jour. Au-delà, il est nécessaire d'effectuer une subculture sur MGIT pour éviter d'utiliser un inoculum trop élevé. A partir d'un isolement sur milieu solide, une suspension bactérienne est préparée comme indiqué pour la méthode manuelle. Mais, à la différence de cette dernière, le témoin est ensemencé avec une dilution au 1/100 de la suspension bactérienne initiale (MGIT ou culture en milieu solide).

La sensibilité de l'antibiogramme réalisé par la méthode MGIT automatisée est de 100 % pour les cinq molécules. Pour INH, RIF, EMB et SM, sa spécificité est respectivement de 96,4 %, 100 %, 96,9% et 89,8 %. Parmi les méthodes actuellement commercialisées, ce système est le plus performant pour l'antibiogramme de EMB. Le délai médian d'obtention du résultat est de 6,5 jours, soit deux jours de moins que la méthode MGIT manuelle. Les milieux MGIT nécessitent l'adjonction extemporanée de l'antibiotique dans le milieu liquide, que la méthode soit automatisée ou non. Cette contrainte apparente présente des avantages. Elle permet de tester aisément la sensibilité des isolats vis-à-vis de plusieurs concentrations critiques pour un même antibiotique, facilitant ainsi la catégorisation des souches de bas niveau de résistance [95].

Il est habituel de considérer l'utilisation de milieux liquides comme un facteur supplémentaire de risque de contamination, mais peu de données chiffrées publiées sont disponibles. Par exemple, avec l'automate Bactec® 960, Tortoli note une fréquence de contamination identique sur milieu liquide et sur milieu solide, mais n'en précise pas la valeur [96].

Le principal risque lié à la contamination en milieu liquide est de conclure à.

une « fausse résistance », surtout si elle concerne un tube isolé contenant un antibiotique.

Il est recommandé de vérifier macroscopiquement l'aspect du bouillon. La présence de grains évoque une souche du complexe *M. tuberculosis*, alors qu'un trouble homogène est plutôt en faveur d'un contaminant. Dans ce cas, une coloration de Ziehl-Nielsen peut être réalisée.

➤ **Le système ESP II :**

Sa technologie repose sur la détection des variations de pression liées à la croissance bactérienne (c'est-à-dire à la production ou à la consommation de gaz) dans l'espace situé à la partie supérieure du flacon ; pour l'antibiogramme, la croissance dans le milieu avec antibiotique est comparée à un témoin.

Une souche est considérée comme résistante si une croissance est détectée dans le flacon contenant la molécule testée avant la détection d'une croissance dans le flacon témoin ou dans un délai inférieur à trois jours après celle-ci. Cet appareil a été validé pour la réalisation d'un antibiogramme indirect à partir d'une culture initiale sur milieu solide ou sur ESP II [97].

Il permet de tester en milieu liquide la sensibilité de *M. tuberculosis* à RIF, EMB, INH et SM. Différentes concentrations critiques ont été décrites. Les performances de ce système sont globalement satisfaisantes. Le délai médian d'obtention du résultat (8,5 jours) ne diffère pas du délai rapporté pour le Bactec® 460-TB pour les mêmes souches [98].

➤ **Le système BacT/ALERT® 3D**

Le système BacT/ALERT® 3D (anciennement dénommé MB/BacT) mesure en continu le CO<sub>2</sub> produit lors de la croissance bactérienne en milieu liquide, par une méthode colorimétrique reposant sur une réaction d'oxydoréduction.

Le milieu contenant l'antibiotique et un premier contrôle sontensemencés avec la suspension initiale ; une dilution au 1/100 de cette dernière est utilisée pour

ensemencer un deuxième contrôle. Une souche est résistante à l'antibiotique étudié si la culture dans le flacon contenant cet antibiotique devient positive avant ou le même jour que dans le deuxième flacon contrôle. Le délai moyen d'obtention du résultat est de 7 jours. De « fausses sensibilités » aux antibiotiques ont été rapportées pour INH, EMB et SM [99,100].

**b. Les méthodes génotypiques :**

Ces techniques consistent à détecter des mutations dans les gènes codant pour les cibles de l'antibiotique, principal mécanisme de résistance pour les mycobactéries. La plupart des mutations associées à la résistance sont maintenant connues et les détecter par séquençage après amplification de la région à étudier est aisé, mais il s'agit d'une technique nécessitant un matériel spécialisé non disponible dans les laboratoires de routine.

Étant donné l'importance de la détection de la résistance à la rifampicine, témoin dans la majorité des cas de la multirésistance, le test INNO LiPARifTB ; dont la sensibilité est selon les études de 90 à 97% et la spécificité proche de 100% [101] ; est commercialisé depuis plusieurs années. La technique est identique à celle décrite pour l'identification des mycobactéries, mais il s'agit là de l'amplification d'une partie du gène *rpoB* et de l'hybridation avec des sondes spécifiques de séquences génomiques sauvages ou mutées de la sous-unité b de l'ARN polymérase. Étant donné la faible incidence des souches multirésistantes [102] et le coût élevé du test, celui-ci est peu utilisé. La détection des résistances aux autres antituberculeux par les méthodes de biologie moléculaire reste du domaine des laboratoires spécialisés.

## **5.2. Diagnostic moléculaire :**

### **5.2.1. Technique d'amplification génique : la polymérase chain reaction (PCR) :**

Cette technique consiste à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Son seuil de sensibilité est très élevé puisqu'il suffit de la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour que le *Mycobacterium tuberculosis* soit détecté. Sa spécificité est très bonne.

L'utilisation de la PCR permet l'amplification de gènes pour obtenir de grandes quantités d'ADN pouvant alors être utilisées dans le but d'identifier des modifications du génome, en particulier cibler celles responsables des résistances. La PCR ou Polymerase Chain Reaction, lorsqu'elle est utilisée à partir d'échantillon positif à l'examen microscopique, est très sensible et spécifiques de 90 à 100%, moins sensible lors de son utilisation à partir d'un prélèvement respiratoire négatif à l'examen direct (50 à 70%) [103]. Donc en cas de prélèvement positif, l'amplification a pour but de différencier les mycobactéries du complexe des mycobactéries atypiques.

Cependant, elle ne renseigne pas sur la viabilité des bacilles tuberculeux, ne reconnaît pas certaines mutations existantes et ne quantifie pas le risque de contagiosité. Le meilleur rendement pour cette technique est obtenu sur les échantillons respiratoires, en revanche il a été noté beaucoup de faux négatif pour les tuberculoses extra-pulmonaires [104,105].

### **5.2.2. Le GeneXpert : Xpert MTB/RIF :**

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du *Mycobacterium tuberculosis* en même temps que les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine) en moins de 2 heures. Sa sensibilité est supérieure à 95 % lorsqu'il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif. Sa spécificité est très élevée (97 % à 100 %) [69]. Son apport dans le diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire est intéressant puisque sa sensibilité est de 77,3 % et sa spécificité est de 98,2 %. Il a

été noté une meilleure détection dans les urines et les selles avec une sensibilité qui avoisine les 100 % versus 69 % pour les tissus 16. Cependant, un examen GeneXpert négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose.

### **5.3. Le diagnostic indirect de la tuberculose :**

#### **5.3.1. Les tests interféron gamma release assays (IGRA)**

Au cours de l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis*, l'interféron gamma est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les « naturels killers » puis en grande quantité par les lymphocytes Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce procédé naturel est mis à profit par les tests in vitro, qui permettent de doser l'interféron gamma produit par les lymphocytes effecteurs qui ont eu contact récent avec le *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'agit là du point fort de ce test en le comparant avec l'intradermoréaction à la tuberculine dont la positivité témoigne d'un contact ancien avec la bactérie. Les antigènes utilisés pour ce test correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du complexe tuberculosis, ces protéines sont absentes dans les souches atténuées du *Mycobacterium bovis* utilisées dans la production du BCG. D'ailleurs ce test est plus spécifique par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (88,7 %). De nombreuses publications [106,107] concordent pour démontrer que les tests IFN gamma sont nettement plus spécifiques et prédicteurs de l'infection tuberculeuse latente. Toutefois, à cause du risque de faux négatif, ce test ne doit pas être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la tuberculose active. Sur le marché, il existe deux tests commerciaux approuvés, avec des technologies un peu différentes : le T-SPOT.TB (Oxford immunoteC, UK) qui est le test le plus répandu et le plus performant, et le « Quantiferron-TB Gold in tube Assay » qui repose sur la technique Elisa.

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

L'intradermoréaction à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. Sa positivité témoigne d'un contact avec le *Mycobacterium tuberculosis* sans pouvoir prédire approximativement du moment de l'exposition. Puisque ce sont les lymphocytes à mémoire persistante malgré une élimination totale de la mycobactérie. Plusieurs études ont souligné que le test à 10 unités n'est pas très sensible et donc que le risque de faux négatif varie de 15 à 60 %.

### **5.3.3. Le dosage de l'activité adénosine désaminase (ADA) :**

L'ADA est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration augmente lors de l'activation des LT en réponse aux antigènes mycobactériens. Le dosage se fait en spectrophotométrie, caractérisé par son faible coût et sa bonne reproductibilité (sensibilité de 100 % et spécificité de 96 %). L'ADA n'est pas spécifique à la tuberculose. Elle peut être élevée dans les cancers, certaines maladies inflammatoires ou infectieuses. Son dosage s'est avéré utile dans la tuberculose péritonéale, péricardique et méningée dans les pays de forte endémie tuberculeuse [108].

### **5.3.4. Les sérologies :**

Les techniques immuno-enzymatiques permettent de détecter des anticorps IgG, IgM, IgA dirigés contre les antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* : LSD, DAT, PGLTb1. Ces sérologies restent peu spécifiques et peu sensibles (< 60 %). En plus, elles ne permettent pas la distinction entre tuberculose guérie ou tuberculose évolutive. Aucun sérodiagnostic ne permet actuellement confirmer le diagnostic de tuberculose.



#### **5.3.5. Autres méthodes :**

L'étude du profil des acides mycoliques (HPLC) est spécifique, mais peu sensible nécessitant au moins  $2,5 \times 10^6$  bactéries/ml. Elle nécessite du matériel coûteux. D'autres méthodes chimiques permettent la détection de l'acide tuberculostéarique (CPG-SM), il s'agit d'une méthode très sensible et rapide, mais elle est coûteuse, et peu adaptée à la routine.

La NFS permet une orientation diagnostique, en objectivant une pan cytopénie en cas de tuberculose hépatosplénique et hématopoïétique ou bien une lymphopénie.

L'hémoculture n'est pas indiquée pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose sauf dans les formes disséminées, et chez les patients immunodéprimés (VIH+).

#### **5.4. Histologie :**

Les biopsies sous fibroscopie, coelioscopie, coloscopie, ou laparotomie, intéressent plusieurs sites tels que la muqueuse bronchique, la plèvre, le foie, les ganglions, le péritoine, l'iléon... L'aspect macroscopique peut être évocateur du diagnostic comme c'est le cas des granulations, des adhérences ...

L'étude histologique permet de mettre en évidence un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse [109]. Contrairement à l'examen bactériologique, l'histologie ne confirme pas le diagnostic de la tuberculose du fait de l'absence de spécificité des lésions. Cet examen est d'un apport important dans les formes non confirmées bactériologiquement et associées à des localisations extra pulmonaires. Les prélèvements doivent être adressés parallèlement en bactériologie afin d'obtenir la confirmation de la maladie. Un test de biologie moléculaire par amplification d'acides nucléiques peut être envisagé.

Dans 15 à 20 % des cas, la tuberculose reste non confirmée et les patients sont traités sur des éléments de présomption radio-cliniques et selon le contexte épidémiologique [110,111].

## II. Discussion des résultats

### 1. Etude épidémiologique de la tuberculose au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 :

#### 1.1. Prévalence de la tuberculose confirmée par culture au CHU de Marrakech durant la période 2018-2022 :

Après mise en culture de l'ensemble des prélèvements reçus durant la période 2018-2022 provenant des patients ayant une suspicion clinique de la tuberculose, 275 cultures étaient positives au complexe *Mycobacterium tuberculosis* soit un taux de positivité de 2.36%.

Des résultats variés ont été retrouvés dans la littérature (Tableau VII).

Tableau VII : Etude comparative du pourcentage de positivité des cultures au complexe *Mycobacterium tuberculosis* selon les études

Auteurs	Pays	Pourcentage des cultures positives au complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Amadou MLH. Et al [112] (2019)	Niger	2.3%
Wu F. et al [113] (2020)	Chine	3.7%
Afsar I. et al [114] (2018)	Turquie	4.05%
Ismail NA. et al [115] (2018)	Afrique du Sud	9.9%
Diarra B. et al [116] (2016)	Mali	65.7%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	2.36%

Ce taux faible de positivité peut être expliqué par plusieurs éléments : une antibiothérapie antérieure, une infection aux mycobactéries non tuberculeuses, d'un échantillon de mauvaise qualité ou alors d'un prélèvement pauci bacillaire.

#### 1.2. Répartition selon l'âge :

La tuberculose est une maladie contagieuse qui peut toucher toutes les tranches d'âge. Selon la littérature, la tuberculose touche essentiellement l'adulte

jeune qui représente la tranche d'âge la plus active de la société, d'où son impact économique majeur.

En 2021 la répartition selon l'âge au Maroc a montré également que la tuberculose prédomine chez les personnes entre 15 ans et 45 ans, avec un pourcentage de 61% [117].

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 touchée soit 70% des cas [118].

Cette étude rapporte une moyenne d'âge de 36.92 ans. Les sujets ayant un âge compris entre 16 et 45 ans ont représenté la population la plus touchée (53.45%), ce qui rejoint les données de la littérature (Tableau VIII).

Tableau VIII : Étude comparative de la répartition de la tuberculose selon l'âge

Auteurs	Pays	Age moyen	Tranche d'âge la plus touchée	Pourcentage
Amadou MLH. et al [112] (2019)	Niger	42.3 ans	21 – 40 ans	57,14%
Olalere OS. et al [119] (2022)	Nigeria	32.5 ans	20 – 29 ans	33.5%
Debbabi R. et al [120] (2021)	Algérie	-	15 – 31 ans	31.96 %
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	32.65 ans	20 – 60 ans	72.2%
Navoizat O. et Limonet A. [122](2023)	France	44 ans	15 – 39 ans	47%
Mahmoud E. et al [123] (2022)	Egypte	39 ans	22 – 56 ans	-
Hezam HS. et Humaidah SH. [124] (2022)	Yémen	34 ans	15 – 24 ans	23.6%
Melki S. et al [125] (2022)	Tunisie	39 ans	< 60 ans	82.6%
Wu F. et al [113] (2020)	Chine	39.69 ans	25 – 34 ans	25.10%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d'ivoire	37 ans	25–49	72.2%
Djibril Sow K. et al [127] (2022)	Sénégal	-	25–34 ans	29.66%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	37.17 ans	15–34 ans	42.9%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	-	15–34 ans	54.88%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	39.4 ans	15–34 ans	47.40%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	36.92 ans	16–45 ans	53.45%

### **1.3. Répartition selon le sexe :**

#### **1.3.1. Répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe :**

Une prédominance masculine de la tuberculose est rapportée par plusieurs études nationales, maghrébines et internationales, mais ne fait pas la règle car certaines études ont rapporté une prédominance féminine (Tableau IX).

Cette étude rapporte une prédominance masculine avec un sexe-ratio H/F de 1.43. Ce résultat reste proche de celui rapporté par le ministère de santé en 2022 qui est de 1.5.

La prédominance masculine de la tuberculose 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. En plus, il est plus probable que les femmes soient en mesure de soumettre des échantillons d'expectoration de mauvaise qualité, ce qui peut conduire à un résultat erroné.

Tableau IX : Etude comparative de la répartition de la tuberculose toute forme selon le sexe

Auteurs	Pays	Sexe-ratio H/F	Pourcentage du sexe masculin	Pourcentage du sexe féminin
Amadou MLH. Et al [112] (2019)	Niger	2.14	68.24%	31.76%
Olalere OS. et al [119] (2022)	Nigeria	1.36	57.7%	42.3%
Debbabi R. et al [120] (2021)	Algérie	0.47	32,15%	67.84%
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	1.41	58.6%	41.4%
Navoizat O. et Limonet A. [122](2023)	France	2.03	67%	33%
Mahmoud E. et al [123] (2022)	Egypte	1.44	59%	41%
Hezam HS. et Humaidah SH. [124] (2022)	Yémen	1.19	54.5%	45.5%
Melki S. et al [125] (2022)	Tunisie	1.19	54.4%	45.6%
Wu F. et al [113] (2020)	Chine	1.69	62.86%	37.14%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d'ivoire	1.03	50.80%	49.19%
Sow KD. et al [127](2022)	Sénégal	2.33	69.91%	30.09%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	1.11	52.5%	47.5%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	1.50	60.08%	39.2%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	1.45	59.20%	40.80%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	1.43	58.90%	41.09%

### 1.3.2. Répartition de la tuberculose pulmonaire et de la tuberculose extra pulmonaire selon le sexe :

L'atteinte pulmonaire lors de la tuberculose a reçu plus d'attention à cause de sa fréquence en plus de son rôle important dans la propagation de la maladie. Elle représente à elle seule, plus de la moitié des localisations tuberculeuses. Les formes extra pulmonaires, de diagnostic plus difficile, connaissent cependant un regain

d'intérêt en raison d'une augmentation de leur fréquence relative, phénomène mal expliqué mais qui a été observé dans des régions aux contextes épidémiologiques différents [130]. Il a été clairement établi que les femmes développent plus volontiers des formes extra pulmonaires de tuberculose que les hommes constatation qui n'a reçu, à ce jour, aucune explication valable [130].

Cette étude rapporte une prévalence de la tuberculose pulmonaire plus élevée chez les patients de sexe masculin avec un sexe ratio H/F de 1.37. En revanche, la tuberculose extra pulmonaire se manifeste principalement chez les patientes de sexe féminin avec un sexe ratio H/F de 0.83. Des résultats similaires ont été rapportés par plusieurs études nationales et internationales (Tableau X).

Tableau X : Etude comparative de la répartition de la tuberculose selon le sexe

Auteurs	Pays	TP		TEP	
		Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe masculin	Sexe féminin
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	61.1%	38.9%	52.85%	47.14%
Mahmoud E. et al [123] (2022)	Egypte	61%	39%	50.4%	49.6%
Melki S. et al [125] (2022)	Tunisie	74.5%	25.5%	40.4%	59.6%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d'ivoire	55.4%	44.6%	46.5%	53.3%
Etude de l'observatoire de santé d'Oran [131] (2021)	Algérie	60%	40%	37.2%	63.8%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	68.07%	37.19%	31.93%	62.8%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	67,46%	40,32%	32,54%	59,68%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	70.90%	29.10%	39%	61%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	58.16%	41.84%	45.57%	54.43

#### 1.4. Répartition selon les services demandeurs :

Les cultures positives à *Mycobacterium tuberculosis* ont été retrouvées principalement chez les patients pris en charge aux services des maladies infectieuses, de pneumologie et de pédiatrie A dans 59.63 %. Ceci est lié à la nature de l'activité de ces services qui prennent en charge les ayant une suspicion clinique et/ou radiologique de la tuberculose.



### **1.5. Prévalence des infections aux mycobactéries atypiques au CHU Mohammed VI durant la période 2018-2022 :**

Durant la période de cette étude, 112 cultures positives aux mycobactéries atypiques ont été identifiées, soit un taux de positivité de 0.96%. ce résultat est concordant avec ceux rapportés par Tahseen S. et al [132] et Sharma M. et al [133]. En revanche ce pourcentage reste inférieur aux pourcentages signalés par d'autres études [116,134,135] (Tableau XI).

**Tableau XI : Etude comparative du pourcentage de positivité des cultures au complexe *Mycobacterium tuberculosis* selon les études**

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Pourcentage des cultures positives aux MNT</b>
Tahseen S. et al [132] (2016)	Pakistan	0.7%
Diarra B. et al [116] (2016)	Mali	8.2%
Sharma M. et al [133] (2020)	Inde	1.19 %
Liu CF. et al [134] (2021)	Chine	6.4%
Cisse AB. et al [135] (2024)	Mali	3.4%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	0.96%

Pendant plusieurs années, les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ont été considérées comme des contaminants ou des colonisateurs. Cependant, elles sont reconnues depuis quelques années comme des agents pathogènes émergents qui peuvent être responsables des infections pulmonaires et extra pulmonaires aussi bien chez les patients immunocompétents que chez les patients immunodéprimés. La ressemblance du profil clinique des infections à MNT à celui de la tuberculose ainsi que le manque de moyens de diagnostic de ces bactéries dans certains laboratoires, contribuent au problème de sous-diagnostic des MNT.

Contrairement aux bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, les MNT ne sont pas des parasites obligatoires pour l'homme. Elles résident naturellement dans le sol et dans l'eau. Plus de 170 espèces de MNT ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles seulement 25 espèces ont été considérées comme étant pathogènes [136]. De ce fait, il est crucial de différencier une simple colonisation ou bien une contamination des échantillons cliniques notamment par l'eau du robinet [135].

## **2. Données cliniques :**

### **2.1. Formes cliniques de la tuberculose :**

Dans cette étude, l'atteinte pulmonaire a été observé plus fréquemment que l'atteinte extra pulmonaire, représentant 70.91% des cas contre 29.09%. La prédominance de l'atteinte pulmonaire a été rapportée par plusieurs séries [112,121,124,127,129,137] (Tableau XII). Cette prédominance peut être expliquée, d'une part, par le caractère aérobic du *Mycobacterium tuberculosis* favorisant ainsi sa multiplication dans les organes bien oxygénés notamment le parenchyme pulmonaire, et d'autre part, par la difficulté de diagnostiquer les formes extra pulmonaires de la maladie qui sont souvent pauci bacillaires et les prélèvements sont souvent difficiles à réaliser [138].

Tableau XII : Comparaison de la répartition des formes cliniques de la tuberculose selon les études :

Auteurs	Pays	Pourcentage de la TP	Pourcentage de la TEP
Amadou MLH. Et al (2019)	Niger	78.7%	21.3%
Olalere OS. et al [119] (2022)	Nigeria	0.4%	99.6%
Debbabi R. et al [120] (2021)	Algérie	27.67%	72.32%
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	69.19%	30.83%
Mahmoud E. et al [123] (2022)	Egypte	82%	18%
Hezam HS. et Humaidah SH. [124] (2022)	Yémen	69.9%	30.1%
Melki S. et al [125] (2022)	Tunisie	41.1%	58.9%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d’ivoire	51.5%	37.56%
Djibril Sow K. et al [127] (2022)	Sénégal	86%	14%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	49.6%	42.99%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	57.01%	42.99%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	63.50%	36.50%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	70.91%	29.09%

L’atteinte ganglionnaire représente la forme extra pulmonaire la plus fréquente dans cette étude suivie par l’atteinte pleurale et méningée. Des résultats similaires ont été rapportés par d’autres études avec des pourcentages différents. Cependant, certaines études ont rapporté une prédominance de l’atteinte pleurale, comme celle réalisée par Djakaridja K. et al [126] (Tableau XIII).

**Tableau XIII : Comparaison de la répartition des localisations extra pulmonaires de la tuberculose selon les études :**

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Atteinte ganglionnaire</b>	<b>Atteinte pleurale</b>	<b>Atteinte neuro-méningée</b>
Debbabi R. et al [120] (2021)	Algérie	56,26%	16,02%	-
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	47.2%	24.3%	2.8%
Mahmoud E. et al [123] (2022)	Egypte	45.1%	25.2%	1.3%
Hezam HS. et Humaidah SH. [124] (2022)	Yémen	46.0%	21.6%	10.8%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d'ivoire	32.5%	45.3%	3.8%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	74.2%	15%	-
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	18.03%	16.54%	1.83%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	32.47%	16.88%	11.68%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	31.64%	29.11%	29.11%

La fréquence de ces trois manifestations est due principalement aux mécanismes de dissémination du germe et aux réponses immunitaire associées. L'atteinte ganglionnaire survient à la suite de la migration des bacilles vers les ganglions lymphatiques à partir du foyer infectieux initial. La contamination de la plèvre est secondaire à la rupture dans la cavité pleurale d'un foyer caséux pulmonaire ou d'une adénopathie, ou encore à une dissémination hématogène. L'atteinte méningée résulte se développe à la suite de la rupture d'un granulome tuberculeux méningé d'origine hématogène dans l'espace sous-arachnoïdien. Bien que moins fréquente, l'atteinte méningée est considérée comme forme grave de la tuberculose, qui peut être fatale par ses complications.

## **2.2. Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose :**

La co-infection tuberculose et VIH constitue un problème majeur de Santé Publique à travers le monde. Les personnes séropositives pour le VIH courent 20 à 30 fois plus de risque de développer la tuberculose active que les autres individus [166]. Il est admis que les patients coinfectés présentent souvent des formes plus graves de tuberculose, des taux de mortalité plus élevés et une réponse au traitement moins efficace.

Dans cette étude, le pourcentage des patients ayant une co-infection VIH-tuberculose était de 13.82%. Ce pourcentage varie considérablement selon les études, en fonction des programmes de santé publique, des stratégies de prévention, de la facilité d'accès aux soins médicaux, ainsi que les facteurs socio-économiques tels que la pauvreté et la densité de population (Tableau XIV).

Tableau XIV : comparaison du pourcentage de la co-infection VIH-tuberculose selon les études

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Pourcentage de la co-infection VIH-tuberculose</b>
Amadou MLH. Et al (2019)	Niger	13.6%
Olalere OS. et al [119] (2022)	Nigeria	18.4%
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	0%
Navoizat O. et Limonet A. [122](2023)	France	3%
Timire C. et al [140] (2019)	Zimbabwe	53.37%
Melki S. et al [125] (2022)	Tunisie	0%
Djakaridja K. et al [126] (2023)	Côte d'ivoire	37.56%
Djibril Sow K. et al [127] (2022)	Sénégal	6.84%
El Bahi Y. et al [128] (2024)	Marrakech, Maroc	9.52%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	7%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	4.30%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	13.82%

Les résultats de cette étude ne montrent pas une différence de prévalence des formes graves entre les patients séropositifs et les patients séronégatifs.

### **3. Etude bactériologique de la tuberculose confirmée par culture au CHU de Marrakech durant la période 2018–2022 :**

#### **3.1. Nature des prélèvements étudiés :**

Les prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech, étaient dominés essentiellement par des échantillons d'origine pulmonaire. Ceci est expliqué, par la prédilection du *Mycobacterium tuberculosis* à se multiplier dans les organes bien oxygénés notamment le parenchyme pulmonaire.

#### **3.2. Examen microscopique direct des frottis après coloration de Ziehl-Neelsen :**

La recherche des bacilles tuberculeux par examen direct, aussi appelée bacilloscopie, demeure parfois le seul examen pratiqué dans les pays en développement étant donné sa facilité d'accès, son efficacité et son faible coût. Il permet un diagnostic rapide qui a une spécificité élevée malgré sa sensibilité moyenne, car il faut au moins  $10^4$  bacilles/ml de prélèvement pour détecter au moins un BAAR. Les formes extra pulmonaires sont généralement pauci bacillaires. Ainsi, la recherche de BAAR par examen direct est généralement négative. Les patients bacillifères qui sont à l'origine de la contamination, c'est-à-dire les patients dont l'examen direct de l'expectoration est positif, ce qui signifie qu'il existe au moins  $10^4$  bacilles/ml de sécrétion [141].

Dans cette étude, l'examen direct était positif dans 21.09% des cas. Ce résultat rejoint le résultat rapporté par Wu F. et al en 2020 [113]. Cependant des études réalisées au Maroc, en Egypte, en Inde et en Iran rapportent un taux de positivité beaucoup plus élevés [118,121,137,142]. (Tableau XV)

**Tableau XV : Comparaison du taux de positivité de l'examen direct des frottis après coloration selon les études**

Auteurs	Pays	Pourcentage
Pourostadi M. et al [142] (2018)	Iran	77.2%
Sharma P. et al [121] (2019)	Inde	47.13%
Navoizat O. et Limonet A. [122](2023)	France	36%
Sobh E. et al [137] (2016)	Egypte	82.5%
Wu F. et al [113] (2020)	Chine	20.03%
Chahboune M. et al [118] (2022)	Settat, Maroc	84.09%
Eddabra R. et Neffa M [129] (2020)	Laayoune, Maroc	40.80%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	21.09%

### **3.3. Résultats de la culture :**

Dans cette étude, la durée moyenne pour obtenir des cultures positives au complexe *Mycobacterium tuberculosis* était respectivement de 12.67 jours pour le milieu MGIT et de 40.36 jours sur milieu LJ. Malgré la différence constatée entre les résultats rapportés par les études, elles ont toutes convergé sur la rapidité de la détection du complexe *Mycobacterium tuberculosis* sur le milieu MGIT par rapport au milieu LJ [143] [144] [145] [146,147].

### **3.4. Etude de la résistance aux antibacillaires :**

Au sein des cultures positives au *Mycobacterium tuberculosis*, la tuberculose multirésistante représentait 2.9%, tandis que la résistance à la rifampicine était observée dans 1.09 % des cas. Afin d'estimer la prévalence des résistances aux antituberculeux, plusieurs études ont été menées (Tableau XVI).

Les prévalences de la tuberculose résistante à la rifampicine (RR-TB) et de la tuberculose multirésistante (MDR-TB) varient grandement selon les régions avec des taux de résistance particulièrement élevés observés dans les zones de forte prévalence de la tuberculose notamment en Afrique et en Asie.

**Tableau XVI : Comparaison de la prévalence de la tuberculose résistante à la rifampicine et de la tuberculose multirésistante selon les études**

Auteurs	Pays	Pourcentage de la RR-TB	Pourcentage de la MDR TB
Diarra B. et al [116] (2016)	Mali	0.6%	22.3%
Mekonnen F. et al [148] (2015)	Ethiopie	5.64%	5.6%
Kigozi E. et al [149] (2018)	Ouganda	7.21%	39.17%
Timire C. et al [140] (2019)	Zimbabwe	4%	2%
Ismail NA. et al [115] (2018)	Afrique du Sud	4.6%	2.1%
Tayyab N. et al [150] (2018)	Pakistan	11%	18%
La présente étude (2024)	Marrakech, Maroc	1.09%	2.9%

### **3.5. Recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* par GeneXpert :**

Nombreuses études ont montré l'utilité du GeneXpert dans le diagnostic de la tuberculose. La capacité de ce test à identifier simultanément la présence du *Mycobacterium tuberculosis* et la résistance à la rifampicine en fait un outil essentiel surtout dans les pays à ressources limitées.

Dans cette étude, 25.45% des patients ont bénéficié d'un examen GeneXpert qui s'est révélé positif dans 84.25% des cas. La variabilité observée dans la sensibilité pourrait être expliquée par plusieurs facteurs aux différences entre les types d'échantillons analysés, ainsi que par la qualité et la composition des échantillons cliniques notamment en ce qui concerne les échantillons extra pulmonaires. Il est également à noter qu'une faible charge bactérienne peut échapper à la détection par cette méthode [151-153].



### **III. Limites d'interprétations des résultats :**

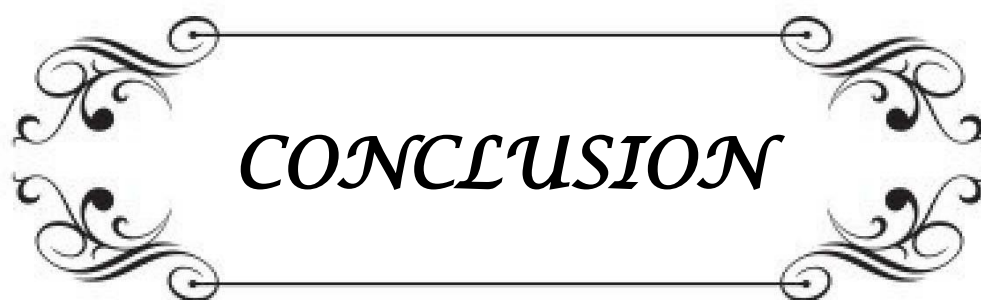
La présente étude a été confrontée à certaines contraintes. En premier lieu, le manque des données cliniques, radiologiques, histologiques, ainsi que des informations sur le traitement et l'évolution des patients. L'identification s'est limitée à la mise en évidence du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, sans détermination plus spécifique des espèces notamment celles des mycobactéries atypiques. Cette identification est actuellement disponible au laboratoire de Microbiologie du CHU Med VI de Marrakech grâce à l'acquisition des kits spécifiques sur le Système d'identification par spectromètre de masse Maldi TOFF. La non-disponibilité du diagnostic moléculaire de la tuberculose au CHU Med VI de Marrakech a constitué un obstacle pour sa réalisation chez tous les patients.

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork on both ends. The word "RECOMMANDATIONS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***RECOMMANDATIONS***

Les résultats obtenus dans cette étude aspirent quelques recommandations impliquant tous les acteurs impliqués dans le diagnostic de la tuberculose, soulignant la nécessité d'une collaboration étroite afin d'améliorer les stratégies de prise en charge de cette maladie :

- Renforcer les capacités des laboratoires en améliorant les infrastructures dans les zones à ressources limitées pour permettre un diagnostic efficace. Cela inclut la formation du personnel, l'acquisition des équipements et l'assurance d'une maintenance régulière.
- Promouvoir l'utilisation des cultures en milieu liquide pour le diagnostic de la tuberculose. Ces milieux permettent une détection plus rapide des mycobactéries comparativement aux milieux solides traditionnels.
- Encourager l'utilisation de tests de diagnostic moléculaire, comme le GeneXpert MTB/RIF, qui permet non seulement de détecter la tuberculose mais aussi de déterminer la résistance à la rifampicine. Ce type de test offre un diagnostic rapide et précis, crucial pour le traitement approprié et rapide des patients. Les dernières recommandations du PNLAT préconisent l'utilisation du GeneXpert MTB/RIF en première intention pour toute suspicion clinique de tuberculose pulmonaire ainsi que pour le diagnostic des méningites tuberculeuses.
- Implémenter des tests systématiques pour détecter la résistance aux médicaments antituberculeux dès le diagnostic initial. Ceci est crucial pour orienter correctement le traitement et combattre la propagation des souches résistantes.

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***CONCLUSION***

La tuberculose continue d'être un enjeu crucial de santé publique, représentant l'une des maladies infectieuses les plus répandues et les plus mortelles à l'échelle mondiale, particulièrement dans les pays en voie de développement.

Ce travail a mis en lumière les défis et les avancées dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose. À travers l'étude des méthodes conventionnelles et des technologies innovantes, nous avons identifié la culture comme étant la méthode de référence, malgré ses limites en termes de temps. Néanmoins, l'introduction du GeneXpert MTB/RIF représente une avancée significative, offrant des résultats rapides et précis, essentiels pour une prise en charge efficace et rapide des patients. Cette technologie, en dépit de son coût plus élevé, apporte une valeur ajoutée incontestable en termes de diagnostic précoce et de gestion des résistances aux médicaments.

Les perspectives de ce travail suggèrent la nécessité d'une formation continue pour le personnel médical sur les nouvelles technologies diagnostiques, l'amélioration de l'infrastructure de santé, et l'importance de la recherche continue pour développer des solutions encore plus efficaces et accessibles.

Par ailleurs, la problématique de la résistance aux antibacillaires, souligne l'urgence d'adopter des stratégies robustes pour la gestion des résistances. La montée des souches résistantes à la rifampicine, et plus largement aux traitements de première ligne, impose une surveillance et un suivi régulier, afin de guider les choix thérapeutiques et de prévenir la propagation de formes de tuberculose de plus en plus difficiles à traiter. L'engagement envers une lutte intégrée et multidimensionnelle contre la tuberculose, incluant la prévention, le diagnostic précoce, et la gestion adaptée des traitements, sera déterminant pour surmonter les défis posés par la résistance aux médicaments.

Quant au diagnostic des mycobactéries non tuberculeuses (MNT), L'évaluation minutieuse du contexte clinique du patient, associée à l'analyse des caractéristiques

culturales et l'emploi de tests rapides permettant l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis* sont des pratiques diagnostiques essentielles pour les distinguer de l'infection tuberculeuse. Ces méthodes permettent d'éviter les confusions souvent rencontrées entre ces deux types d'infections en raison de la similarité des deux tableaux cliniques et garantissent une prise en charge thérapeutique appropriée et ciblée

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. The word "RESUMES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***RESUMES***

## Résumé

La tuberculose demeure un grave problème de santé publique, aussi bien à l'échelle nationale, qu'à l'échelle internationale, vu sa prévalence, sa contagiosité et les dépenses de santé qu'elles suscitent. L'émergence de l'infection VIH et des souches résistantes aux antibacillaires ont rendu la lutte contre la tuberculose plus difficile.

Cette étude vise à établir un état des lieux de la prévalence de la tuberculose confirmée par culture et de décrire les méthodes du diagnostic bactériologique de la tuberculose au laboratoire de microbiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 5 ans, allant de janvier 2018 à décembre 2022 au sein du service de microbiologie de l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech, incluant tous les patients hospitalisés au CHU Mohammed VI ainsi que les patients adressés des hôpitaux du jour, ayant une suspicion clinique de la tuberculose toutes formes confondues avec une culture positive.

Sur les 11634 prélèvements traités durant cette période, 275 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été confirmés par culture. La prévalence de la tuberculose était en moyenne de 2.36%. La moyenne d'âge des patients était de 36.92 ans avec une prédominance masculine. 28.73% des patients provenaient du service des maladies infectieuses, 21.45% du service de pneumologie. Le reste étant partagé entre les différents services du CHU Mohammed VI, notamment le service de Pédiatrie A et les patients adressés des hôpitaux de jour.

L'atteinte pulmonaire était prédominante avec 70.91% des cas, elle était plus observée chez les patients du sexe masculin avec un sexe ratio Homme/Femme de 1.37, contrairement à l'atteinte extra pulmonaire qui a été notée essentiellement chez la femme avec un sexe ratio Homme/Femme de 0.83. Les formes extra pulmonaires



étaient dominées par l'atteinte ganglionnaire (32%) suivie par l'atteinte pleurale (29%) et neuro-méningée (29%).

La co-infection VIH-tuberculose a été notée dans 13.82% des patients. Aucune différence de prévalence des formes graves entre les patients séropositifs et les patients séronégatifs n'a été retrouvée.

Les prélèvements reçus au laboratoire de microbiologie étaient majoritairement d'origine pulmonaire (80.67%). L'examen direct des frottis après coloration de Ziehl-Neelsen était positif chez 21.09% des patients. Après mise en culture, les délais de culture étaient respectivement de 12.67 jours pour le milieu MGIT et de 40.36 jours sur milieu LJ.

Chez les 275 patients ayant une culture positive, 25.45% ont bénéficié d'un examen GeneXpert qui s'est révélé positif chez 84.25% des patients. La tuberculose multirésistante représentait 7.63%, tandis que la résistance à la Rifampicine isolée représentait 1.45% des cas.

La culture reste la méthode de référence pour le diagnostic de la tuberculose, étant économique et accessible tout en permettant de confirmer le diagnostic et de tester la sensibilité aux antibacillaires. Néanmoins, le temps de croissance bactérienne représente un inconvénient significatif. A l'inverse, le GeneXpert offre des résultats plus rapides, permettant à la fois la détection des bacilles tuberculeuses et le test de la résistance et aux antibacillaires.

## **Abstract**

Tuberculosis remains a serious public health issue both nationally and internationally, given its prevalence, contagiousness, and the healthcare costs it incites. The emergence of HIV infection and drug-resistant strains have made combating tuberculosis more challenging.

This study aims to establish an overview of the prevalence of tuberculosis confirmed by culture as well as to describe the microbiological diagnostic methods of bacteriological diagnosis of tuberculosis in the microbiology laboratory at the Mohammed VI University Hospital Center in Marrakech.

It is a retrospective study conducted over a five-year period, from January 2018 to December 2022, at the microbiology department of Arrazi Hospital, CHU Mohammed VI of Marrakech. It includes all patients hospitalized at CHU Mohammed VI as well as day hospital patients with a clinical suspicion of tuberculosis in all its forms with a positive culture.

Out of the 11,634 samples processed during this period, 275 cases of tuberculosis in all forms were confirmed by culture. The prevalence of tuberculosis was on average 2.36%. The average age of the patients was 36.92 years with a male predominance. 28.73% of the patients came from the infectious disease department and 21.45% from the pulmonology department. The rest were shared among various departments of CHU Mohammed VI, notably Pediatric A, and patients referred from day hospitals.

Pulmonary involvement was predominant, accounting for 70.91% of cases, and was more observed in male patients with a male/female sex ratio of 1.37, unlike extrapulmonary involvement, which was mainly noted in women with a male/female sex ratio of 0.83. Extrapulmonary forms were dominated by lymph node involvement (32%) followed by pleural (29%) and neuro-meningeal (29%).

HIV-tuberculosis co-infection was noted in 13.82% of cases. No difference in the prevalence of severe forms between seropositive and seronegative patients was noted.

Samples received at the microbiology laboratory were predominantly of pulmonary origin (80.67%). Direct examination of smears after Ziehl-Neelsen staining was positive in 21.09% of cases. After culturing, growth times were respectively 12.67 days for MGIT medium and 40.36 days for LJ medium.

Among the 275 patients with a positive culture, 25.45% underwent a GeneXpert examination, which was positive in 84.25% of cases. Multidrug-resistant tuberculosis accounted for 7.63%, while isolated rifampicin resistance represented 1.45% of cases.

Culture remains the reference method for diagnosing tuberculosis, being economical and accessible while allowing confirmation of the diagnosis and testing sensitivity to antibacterial drugs. However, the time for bacterial growth is a significant disadvantage. Conversely, GeneXpert offers faster results, enabling both the detection of tuberculous bacilli and testing for drug resistance. Its high cost and infrastructure needs limit its use on a large scale.

## ملخص

يظل مرض السل مشكلة صحية عامة خطيرة، سواء على الصعيد الوطني أو العالمي، نظرًا لانتشاره وقابليته للعدوى إضافة إلى النفقات الصحية التي يسببها. لقد جعل ظهور عدوى فيروس نقص المناعة المكتسبة إضافة إلى ظهور سلالات مقاومة للمضادات الحيوية مكافحة السل أكثر صعوبة.

هدف هذه الدراسة هو إجراء تقييم لانتشار السل المؤكد بواسطة تقنية الزرع، بالإضافة إلى وصف الأساليب التشخيصية البكتريولوجية في مختبر الأحياء الدقيقة بمستشفى محمد السادس.

تعتبر هذه دراسة وصفية استرجاعية أجريت على مدى 5 سنوات، من يناير 2018 إلى ديسمبر 2022 داخل قسم الأحياء الدقيقة في مستشفى الرازي بمستشفى محمد السادس بمراكش، شملت جميع المرضى المستشفين بمستشفى محمد السادس والمرضى المرسلين من مستشفيات اليوم، الذين يشتبه في إصابتهم بالسل بأي شكل من الأشكال مع زرع إيجابي.

من بين 11634 عينة معالجة خلال هذه الفترة، تم تأكيد 275 حالة من السل بجميع أشكاله بواسطة الزرع. كان معدل انتشار مرض السل في المتوسط 2.36%. كان متوسط عمر المرضى 36.92 سنة مع هيمنة المرضى الذكور. كان 28.73% من المرضى من قسم الأمراض المعدية و21.45% من قسم أمراض الجهاز التنفسي. وكان الباقي موزعًا بين المصالح المختلفة لمستشفى محمد السادس، بما في ذلك قسم الأطفال أ، والمرضى المرسلين من مستشفيات اليوم.

كانت الإصابة بالرئة سائدة بنسبة 70.91%، وكانت أكثر شيوعًا بين المرضى الذكور حيث شكلت النسبة بين الجنسين ذكور/ إناث 1.37، على عكس الإصابة خارج الرئة التي لوحظت بشكل أساسي بين الإناث حيث شكلت النسبة بين الجنسين ذكور/ إناث 0.83. فيما يخص الإصابة خارج الرئة، فقد كانت إصابة العقد اللمفاوية الأكثر انتشارًا (32%) تليها الإصابة بالغشاء الجنبى (29%) والإصابة العصبية-السحائية (29%).

لوحظ انتشار الإصابة المزدوجة بفيروس نقص المناعة البشرية والسل في 13.82% من الحالات. لم يتم ملاحظة أي فارق في انتشار الأشكال شديدة الخطورة بين المرضى المصابين بالفيروس المضاد للعدوى والمرضى السلبيين للفيروس.

كانت أغلب العينات التي توصل بها مختبر الأحياء الدقيقة من أصل رئوي (80.67%). كان الفحص المباشر للمسحات بعد تلوين زيل-نيلسن إيجابيًا في 21.09% من الحالات. بعد الزرع، كانت فترات النمو 12.67 يومًا على التوالي لوسط MGIT و40.36 يومًا على التوالي على وسط Löwenstein Jensen.

من بين 275 مريضًا لديهم زرع إيجابي، استفاد 25.45% من فحص GeneXpert الذي ظهر إيجابيًا في 84.25%

من الحالات. شكلت حالات السل المقاوم للأدوية المتعددة 7.63%، بينما كانت مقاومة الريفامبيسين المعزولة تمثل 1.45% من الحالات.

تظل تقنية الزرع الطريقة المرجعية لتشخيص السل، نظرا لكونها تقنية متاحة تمكن من تأكيد التشخيص واختبار الحساسية لمضادات السل بتكلفة أقل. إلا أن فترة نمو البكتيريا تمثل عائقا كبيرا. في الجانب الآخر، يقدم GeneXpert نتائج أسرع، ويسمح في الوقت نفسه بكشف عصيات السل، واختبار المقاومة والحساسية لمضادات السل. غير أن تكلفته العالية واحتياجاته لبنية تحتية متطورة تحد من استخدامه على نطاق واسع.

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. The word "ANNEXES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***ANNEXES***

## Fiche d'exploitation :

Année : .....

### Identité

N° dossier : .....

Nom et prénom : .....

Sexe :  Homme  Femme

Age : .....

Service demandeur: .....

### Données cliniques

#### Formes cliniques de la tuberculose

Pulmonaire

Extra pulmonaire

\* Ganglionnaire

\* Pleurale

\* Neuro-méningée

\* Digestive

\* Ostéo articulaire

\* Autre

#### Statut VIH

Positif

Négatif

Inconnu





## Mode opératoire de la préparation du réactif de digestion et de décontamination d'échantillons :

### Mode opératoire de la préparation du réactif de digestion et décontamination d'échantillons pour le traitement d'échantillons mycobactéries

1. Verser le contenu d'un sachet dans une fiole jaugée de **500 mL** et remplir jusqu'au repère avec de l'eau purifiée.
2. Transférer la solution tampon dans un récipient à bouchon vissé et autoclaver à **121 °C pendant 15 minutes** avec le bouchon desserré.
3. Refroidir jusqu'à température ambiante, puis revisser le bouchon.
4. Desserrer le bouchon du réactif.
5. Localiser l'ampoule dans le flacon, appuyer pour faire échapper l'air du flacon et revisser le bouchon.
6. En maintenant le flacon en position verticale, presser le flacon au niveau de l'ampoule jusqu'à ce que l'ampoule se brise.
7. Mélanger doucement pour dissoudre le NALC.

**UNE FOIS L'AMPOULE BRISEE, UTILISER LE REACTIF DANS UN DELAI DE 24 HEURES.**



1. Ajouter **un volume égal d'échantillon** et de **solution NALCNaOH activée** (environ 10 mL de chaque) à un tube à centrifuger à bouchon à vis de 50 mL stérile.
2. Revisser le bouchon
3. Vortexer jusqu'à liquéfaction de l'échantillon.
4. Si l'échantillon est particulièrement visqueux, ajouter de la solution NALC-NaOH et mélanger de nouveau.
5. Laisser le mélange **reposer à température ambiante pendant 15 minutes** en remuant doucement de temps à autre.

**Eviter de prolonger le traitement de l'échantillon**

1. Ajouter le tampon phosphate préparé au préalable jusqu'au repère à 50 mL du tube.
2. **Centrifuger 15 à 20 minutes à 3000 g.**
3. **Décant**er doucement tout le fluide surnageant.
4. Ajouter une petite quantité du tampon phosphate à pH 6,8 (p. ex., 0,5 à 2,0 mL) et remettre en suspension le culot.

**Utiliser la suspension pour la préparation de frottis et la réalisation des tests d'identification des mycobactéries**

## Mode opératoire des tests d'identification des mycobactéries :

### Mode opératoire des tests d'identification des mycobactéries

**0,5 ml supplément d'enrichissement Middlebrook OADC**

Tube MGIT

BBL MGIT OADC contient 15 mL de supplément d'enrichissement Middlebrook OADC.

Albumine bovine .....	50,0 g
Catalase .....	0,03 g
Dextrose .....	20,0 g
Acide oléique .....	0,6 g

**0,1 ml du mélange lyophilisé d'agents antimicrobiens**

Tube MGIT


BBL MGIT PANTA contient un mélange lyophilisé d'agents antimicrobiens.

Polymixime B .....	6.000 unités
Triméthoprime .....	600 µg
Amphotéricine B .....	600 µg
Azlocilline .....	600 µg
Acide nalidixique .....	2.400 µg

**0,5 ml de l'échantillon préparé après décontamination**

Tube MGIT

Incubation à 37°C dans le MGIT et dépôt d'une goutte (0,1 mL) d'échantillon sur une gélose 7H10 ou tout autre milieu solide pour mycobactéries

  
MASTERLAB

## Mode opératoire des tests de sensibilité du *Mycobacterium tuberculosis* aux antibacillaires :

**Mode opératoire des tests de sensibilité du *Mycobacterium tuberculosis* à des anti-mycobactériens**

**A partir du tube positif MGIT 7ml**

**Jour 0**  
Incuber 24 h dans le MGIT

**Jour 1 et 2**  
Dilution non nécessaire

**Du 3ème au 5ème jour**  
Dilution 1/5

Inoculum SIRE

**A. Jour de positivité=Jour 0**  
Incuber au moins 24 heures dans le MGIT après positivité

**B. Si J1 et J2, directement préparer l'antibacillaire**

**C. Si entre 3ème et 5ème jour, préparer une dilution 1 ml du tube positif + 4ml solution saline (dilution 1/5) pour le contrôle de croissance (CC)** Et pour les tests d'antibiotiques

**Préparation du CC**

0.1 ml de suspension bactérienne

Solution saline stérile

1. Pipetter 0.1 mL de la solution bactérienne et l'ajouter à 10 mL de la solution saline (dilution 1/100). Mixer

0.8 mL Supplément SIRE

CC #1 #2 #3 #4

2. Ajouter 0.8 mL BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE supplément à chaque tube

100 µl Antibiotique

CC #1 #2 #3 #4  
S I R E

3. Ajouter 100 µL de chaque antibiotique aux tubes MGIT appropriés

0.5 mL de la dilution 1/100

0.5 mL de la suspension bactérienne


CC #1 #2 #3 #4  
S I R E

4. Inoculer le contrôle de croissance avec 0.5 mL de la dilution 1/100 . Mixer

5. Inoculer chaque tube contenant un antibiotique avec 0.5 mL de la suspension bactérienne sans dilution. Mixer.

6. Placer les tubes dans le portoir approprié .

**MASTERLAB**



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Donoghue HD, Spigelman M, Greenblatt CL, et al.**  
Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infect Dis.* 2004 Sep;4(9):584–92.
2. **Organisation mondiale de la santé.**  
Global tuberculosis report 2023. Available from:  
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
3. **Organisation mondiale de la santé.**  
Stratégie pour mettre fin à la tuberculose organisation mondiale de la santé 2023. Available from: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB154/B154\\_10-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_10-fr.pdf)
4. **Ministère nationale de la santé et de la protection sociale.**  
Plan stratégique national de lutte contre la tuberculose 2024–2030. Available from:<https://www.sante.gov.ma/Documents/2023/11/Plan%20strate%C3%ACgique%20National%20TB%202024-2030.pdf>
5. **Baker O, Lee OYC, Wu HHT, Besra GS et al.**  
Human tuberculosis predates domestication in ancient Syria. *Tuberculosis (Edinb).* 2015 Jun;95 Suppl 1:S4–12.
6. **Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA.**  
Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Mar 15;91(6):2091–4.
7. **Daniel TM.**  
The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine.* 2006 Nov;100(11):1862–70.
8. **Carter KC.**  
The Rise of Causal Concepts of Disease: Case Histories. London: Routledge; 2016. 248 p.
9. **Fraisse P, Mohammad Y, Charlier P, Roche A.**  
Tuberculose à travers les âges. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 2011 Nov;3(3):179–81.
10. **Koch R.**  
The etiology of tuberculosis. From the *Berliner Klinische Wochenschrift*, Volume 19

- (1882). Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A Med Mikrobiol Infekt Parasitol. 1982 Mar;251(3):287-96.
11. **Sakula A.**  
BCG: who were Calmette and Guérin? Thorax. 1983 Nov;38(11):806-12.
  12. **Schatz A, Bugie E, Waksman SA.**  
Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. 1944. Clin Orthop Relat Res. 2005 Aug;(437):3-6.
  13. **Bergey DH.**  
Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Springer; 2005.
  14. **Bergey DH.**  
Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Springer; 2005.
  15. **Nataraj V, Varela C, Javid A, et al.**  
Mycolic acids: deciphering and targeting the Achilles' heel of the tubercle bacillus. Molecular Microbiology. 2015;98(1):7-16.
  16. **Prescott LM, Harley JP, Klein D, et al.**  
Microbiologie. De Boeck. 1162 p.
  17. **Palomino JC, Cardoso Leão S, Ritacco V.**  
Tuberculosis 2007 : from basic science to patient care. Amedeo Challenge ©2007. 2007.
  18. **Jackson M.**  
The Mycobacterial Cell Envelope--Lipids. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014 Oct 1;4(10):a021105-a021105.
  19. **Bloch H, Segal W.**  
Biochemical differentiation of Mycobacterium tuberculosis grown in vivo and in vitro. J Bacteriol. 1956 Aug;72(2):132-41.
  20. **Abramson S.**  
The failure of chick embryo extract to accelerate the growth of tubercle bacilli. Am



- Rev Tuberc. 1952 Jun;65(6):783-5.
21. **Vincent Levy-Frebault V.**  
Ecologie des mycobactéries et mode de contamination humaine. Médecine et Maladies Infectieuses. 1991 Feb 1;21(2):16-25.
  22. **Kasárov LB, Moat AG.**  
Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of Mycobacterium tuberculosis. J Bacteriol. 1972 May;110(2):600-3.
  23. **Cole S, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, et al.**  
Deciphering the Biology of Mycobacterium tuberculosis from the Complete Genomic Sequence. Nature. 1998 Jul 1;393:537-44.
  24. **Naya H, Romero H, Zavala A, Alvarez B, Musto H.**  
Aerobiosis increases the genomic guanine plus cytosine content (GC%) in prokaryotes. J Mol Evol. 2002 Sep;55(3):260-4.
  25. **Pym AS, Brodin P, Majlessi L, et al.**  
Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. Nat Med. 2003 May;9(5):533-9.
  26. **Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R.**  
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 Mar;12(3):201-9.
  27. **Pereira Arias-Bouda LM, Nguyen LN, et al.**  
Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. J Clin Microbiol. 2000 Jun;38(6):2278-83.
  28. **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 Dec;99(12):893-900.
  29. **Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F.**  
Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. La Revue de Médecine Interne. 2014 Dec 1;35.

30. **Drew M.**  
Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine, Current Therapy. Journal of Wildlife Diseases. 2019 Oct 9;55:1000.
31. **Veber B.**  
Prise en charge d'un patient présentant une tuberculose pulmonaire bacillifère. Recommandations et argumentations. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 1998 Jan 1;17(10):1261-6.
32. **Riley RL.**  
Disease transmission and contagion control. Am Rev Respir Dis. 1982 Mar;125(3 Pt 2):16-9.
33. **van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, et al.**  
Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. Journal of Clinical Microbiology. 1993 Feb;31(2):406-9.
34. **BOUVET E, ABITEBOUL D, SIRUGUET O, et al.**  
Prévention et prise en charge de la tuberculose en France : synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Rev mal respir. 2003;20(6).
35. **Drucker E, Alcibes P, Sckell B, et al.**  
Childhood tuberculosis in the Bronx, New York. The Lancet. 1994 Jun 11;343(8911):1482-5.
36. **Centers for Disease Control (CDC).**  
Mycobacterium tuberculosis transmission in a health clinic--Florida, 1988. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1989 Apr 21;38(15):256-8, 263-4.
37. **Singh M, Mynak ML, Kumar L, et al.**  
Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005 Jun;90(6):624-8.
38. **Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Venter K, et al.**  
Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Sep;18(9):1019-25.



39. **Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J.**  
Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer; 2015. (Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters). Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344402/>
40. **Perez-Velez CM, Marais BJ.**  
Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):348-61.
41. **Huchon G.**  
Tuberculose : infection et maladie. *EMC – Pneumologie.* 2012 Oct;9(4):1-22.
42. **Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP.**  
Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med.* 1990 Feb 15;322(7):422-7.
43. **Heym B, Chinnet T.**  
Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007 : intradermoréaction à la tuberculine ou interféron- $\gamma$  ? *La Revue de Médecine Interne.* 2007 Mar 1;28(3):147-50.
44. **Kaufmann SHE, Schaible UE.**  
A Dangerous Liaison between Two Major Killers. *J Exp Med.* 2003 Jan 6;197(1):1-5.
45. **Hansted E, Šitkauskienė B, Kėvalas R, et al.**  
Research for practice: a new in vitro test for identification of tuberculosis infection. *Medicina.* 2007 Jul;43(7):519.
46. **Flynn JL, Chan J.**  
Immunology of Tuberculosis. *Annual Review of Immunology.* 2001;19(1):93-129.
47. **Ampofo KK, Saiman L.**  
Pediatric Tuberculosis. *Pediatric Annals.* 2002 Feb;31(2):98-9.
48. **COMSTOCK GW, LIVESAY VT, WOOLPERT SF.**  
THE PROGNOSIS OF A POSITIVE TUBERCULIN REACTION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. *American Journal of Epidemiology.* 1974 Feb 1;99(2):131-8.
49. **Cegielski JP, McMurray DN.**  
The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in

- humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Mar;8(3):286–98.
50. **Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevailler A.**  
Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuses. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009 Mar 1;2009(410):33–41.
51. **Young D, Hussell T, Dougan G.**  
Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):1026–32.
52. **Herrmann JL, Tailleux L, Nigou J, et al.**  
Rôle des cellules dendritiques humaines dans la tuberculose : protecteur ou non protecteur? *Revue des Maladies Respiratoires.* 2006 Jun 1;23(3, Supplement 1):21–8.
53. **Augenstreich J.**  
Rôle et mécanismes moléculaires d'action des lipides de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* dans la virulence. In 2018.
54. **Fockye C, Beigelman C, Daou S, et al.**  
Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Feuillets de Radiologie.* 2015 Sep 1;55(4):206–30.
55. **Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, et al.**  
La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2015 Apr 1;71(2):73–82.
56. **Sullivan JT, Young EF, McCann JR, Braunstein M.**  
The *Mycobacterium tuberculosis* SecA2 System Subverts Phagosome Maturation To Promote Growth in Macrophages. *Infect Immun.* 2012 Mar;80(3):996–1006.
57. **Lalvani A, Millington KA.**  
T Cells and Tuberculosis: Beyond Interferon-gamma. *J Infect Dis.* 2008 Apr 1;197(7):941–3.
58. **Sáenz B, Hernandez-Pando R, Fragoso G, et al.**  
The dual face of central nervous system tuberculosis: a new Janus Bifrons? *Tuberculosis (Edinb).* 2013 Mar;93(2):130–5.
-

59. **Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, et al.**  
A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell*. 2016 Oct 6;167(2):433–443.e14.
60. **Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L.**  
Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell*. 2014 Dec 18;159(7):1497–509.
61. **Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, et al.**  
*Mycobacteria* manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature*. 2014 Jan 9;505(7482):218–22.
62. **Vergne I, Chua J, Lee HH, et al.**  
Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4033–8.
63. **Houben ENG, Walburger A, Ferrari G, et al.**  
Differential expression of a virulence factor in pathogenic and non-pathogenic *mycobacteria*. *Molecular Microbiology*. 2009;72(1):41–52.
64. **Walburger A, Koul A, Ferrari G, et al.**  
Protein kinase G from pathogenic *mycobacteria* promotes survival within macrophages. *Science*. 2004 Jun 18;304(5678):1800–4.
65. **Walburger A, Koul A, Ferrari G, et al.**  
Protein kinase G from pathogenic *mycobacteria* promotes survival within macrophages. *Science*. 2004 Jun 18;304(5678):1800–4.
66. **Nicole Beydon.**  
*Pneumologie pédiatrique: guide pratique*. Elsevier Masson; 2011.
67. **Procop GW.**  
Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing for *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr*. 2016 Dec;4(6).
68. **Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France.**  
Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004;34:364–370.

69. **Slim-Saidi L, Mehiri-Zeghal E, Ghariani A, Tritar F.**  
Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015 Apr;71(2-3):110-21.
70. **Zingue D, Hien H, Zida S, et al.**  
Advantages and drawbacks of expectoration decontamination methods for tuberculosis and anti-tuberculosis drug resistance diagnosis. *Annales de biologie clinique*. 2013 Jun 1;71:283-91.
71. **Kells HR, Lear SA.**  
Thermal Death Time Curve of *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* in Artificially Infected Milk'. 8.
72. **Kubica GP, Dye WE, Service USPH.**  
Laboratory Methods for Clinical and Public Health: Mycobacteriology. U.S. Bureau of Disease Prevention and Environmental Control, National Communicable Disease Center; 1967. 96 p.
73. **Carbonnelle Bernard, Michèle Dailloux, Léa Lebrun, et al.**  
Cahier de formation biologie médicale: Mycobactéries et mycobactérioses. 2003. (N° 29).
74. **Middlebrook G, Reggiardo Z, Tigertt WD.**  
Automatable Radiometric Detection of Growth of *Mycobacterium Tuberculosis* in Selective Media. *American review of respiratory disease*. 1977 Jun;115(6):1066-9.
75. **Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Roberts GD.**  
Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol*. 1983 Aug;18(2):384-8.
76. **Carricajo A, Fonsale N, Vautrin AC, Aubert G.**  
Evaluation of BacT/Alert 3D liquid culture system for recovery of mycobacteria from clinical specimens using sodium dodecyl (lauryl) sulfate-NaOH decontamination. *J Clin Microbiol*. 2001 Oct;39(10):3799-800.
77. **Harris G, Rayner A, Blair J, Watt B.**  
Comparison of three isolation systems for the culture of mycobacteria from respiratory and non-respiratory samples. *J Clin Pathol*. 2000 Aug;53(8):615-8.

78. **Sharp SE, Lemes M, Erlich SS, Poppiti RJ.**  
A comparison of the Bactec 9000MB system and the Septi–Chek AFB system for the detection of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997 Jun;28(2):69–74.
79. **Cambau E, Wichlacz C, Truffot–Pernot C, Jarlier V.**  
Evaluation of the New MB Redox System for Detection of Growth of Mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 1999 Jun;37(6):2013–5.
80. **Ramarokoto H, Rasolonalona T, Ratsimba L, et al.**  
Evaluation of a rapid culture method on liquid Bio FM (BIO–RAD) medium for the isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Aug;11(8):898–903.
81. **Bergmann JS, Fish G, Woods GL.**  
Evaluation of the BBL MGIT (Mycobacterial growth indicator tube) AST SIRE system for antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to 4 primary antituberculous drugs. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jan;124(1):82–6.
82. **Lin SYG, Desmond E, Bonato D, et al.**  
Multicenter Evaluation of Bactec MGIT 960 System for Second–Line Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *J Clin Microbiol.* 2009 Nov;47(11):3630–4.
83. **Leão S, Martin A, Mejia G, et al.**  
Practical handbook for the phenotypic and genotypic identification of mycobacteria. Section II – Methodological Procedures. 2004 Jan 1;
84. **Solis LA, Shin SS, Han LL, et al.**  
Validation of a rapid method for detection of *M. tuberculosis* resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Jul;9(7):760–4.
85. **Musa HR, Ambroggi M, Souto A, Angeby KAK.**  
Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a nitrate reductase assay applied directly on microscopy–positive sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3159–61.
86. **Organisation mondiale de la santé.**  
Noncommercial Culture and Drug–Susceptibility Testing Methods for Screening Patients at Risk for Multidrug–Resistant Tuberculosis: Policy Statement. Geneva: World Health Organization; 2011. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines

Review Committee). Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131916/>

**87. Montoro E, Lemus D, Echemendia, et al.**

Comparative evaluation of the nitrate reduction assay, the MTT test, and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005 Apr 1;55(4):500-5.

**88. Ismail NA, Baba K, Pombo D, Hoosen AA.**

Use of an immunochromatographic kit for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* from broth cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Aug;13(8):1045-7.

**89. Lorian V.**

*Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 924 p.

**90. Gérôme P, Fabre M, Koeck JL.**

Les méthodes d'étude de la sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *Revue Française des Laboratoires*. 2003 Apr 1;2003(352):65-74.

**91. Hugo D, Lévy-Frébault V, Thorel MF.**

Méthodes de laboratoire pour mycobactériologie clinique. Institut Pasteur; 1989. 87 p.

**92. Gérôme P, Fabre M, Soler CP, et al.**

Évaluation du milieu MGIT (mycobacteria growth indicator tube) pour l'étude de la sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux de première ligne. *Revue Française des Laboratoires*. 2000 Jan 1;2000(319):65-9.

**93. Palaci M, Ueki SY, Sato DN, et al.**

Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 1996 Mar;34(3):762-4.

**94. Goloubeva V, Lecocq M, Lassowsky P, et al.**

Evaluation of Mycobacteria Growth Indicator Tube for Direct and Indirect Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* from Respiratory Specimens in a Siberian Prison Hospital. *J Clin Microbiol*. 2001 Apr;39(4):1501-5.

95. **Ardito F, Posteraro B, Sanguinetti M, et al.**  
Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) automated system for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2001 Dec;39(12):4440-4.
96. **Telenti A, Honoré N, Bernasconi C, et al.**  
Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a blind study at reference laboratory level. J Clin Microbiol. 1997 Mar;35(3):719-23.
97. **Tortoli E, Benedetti M, Fontanelli A, Simonetti MT.**  
Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. J Clin Microbiol. 2002 Feb;40(2):607-10.
98. **Bergmann JS, Woods GL.**  
Evaluation of the ESP Culture System II for Testing Susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis Isolates to Four Primary Antituberculous Drugs. J Clin Microbiol. 1998 Oct;36(10):2940-3.
99. **Díaz-Infantes MS, Ruiz-Serrano MJ, et al.**  
Evaluation of the MB/BacT mycobacterium detection system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2000 May;38(5):1988-9.
100. **Brunello F, Fontana R.**  
Reliability of the MB/BacT system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis complex isolates to antituberculous drugs. J Clin Microbiol. 2000 Feb;38(2):872-3.
101. **Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, et al.**  
Evaluation of the INNO-LiPA Rif. TB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and its resistance to rifampin. Antimicrob Agents Chemother. 1997 Oct;41(10):2093-8.
102. **Santé publique France**  
Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997 fichier PDF. Available from:

[https://www.researchgate.net/publication/293156160\\_Surveillance\\_de\\_la\\_tuberculose\\_bacilles\\_multirésistants\\_en\\_France\\_en\\_1996\\_et\\_1997](https://www.researchgate.net/publication/293156160_Surveillance_de_la_tuberculose_bacilles_multirésistants_en_France_en_1996_et_1997)

**103. Masson E.**

Quels sont les nouveaux outils diagnostiques de la tuberculose ? Quel est leur intérêt pour la prise en charge du malade et quelles sont leurs indications ? EM-Consulte. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/144477/quels-sont-les-nouveaux-outils-diagnostiques-de-la>

**104. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al.**

Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *The Lancet*. 2011 Apr 30;377(9776):1495-505.

**105. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Boehme C, Richter E.**

Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*. 2011 Apr;49(4):1202-5.

**106. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.**

Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jul 1;170(1):59-64.

**107. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al.**

Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2011 Jan 1;37(1):88-99.

**108. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, et al.**

Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut*. 1995 Mar 1;36(3):419-21.

**109. Sefiani S, Regragui A, Zouaidia F, et al.**

Place de l'anatomie pathologique dans le diagnostic de la tuberculose. *Médecine du Maghreb*. 2001;(87).

**110. Taylor Z, Marks SM, Ríos Burrows NM, et al.**

Causes and costs of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Oct;4(10):931-9.



**111. CDCTB.**

Tuberculosis (TB) – Data and Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>

**112. Amadou MLH, Abdoulaye O, Amadou O, et al.**

Profil épidémiologique, clinique et évolutif des patients tuberculeux au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Maradi, République du Niger. *Pan Afr Med J.* 2019;33. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/120/full/>

**113. Wu F, Lai C, Wang Y, Zhang G, et al.**

Tuberculosis infection and epidemiological characteristics in Haidian District, Beijing, 2005–2018. *BMC Public Health.* 2020 Dec;20(1):823.

**114. Afsar I, Gunes M, Er H, Sener AG.**

Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis. *Rev Esp Quimioter.* 2018 Oct;31(5):435–8.

**115. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, et al.**

Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018 Jul 1;18(7):779–87.

**116. Diarra B, Goita D, Tounkara S, et al.**

Tuberculosis drug resistance in Bamako, Mali, from 2006 to 2014. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 28;16(1):714.

**117. Ministère de la santé et de la protection sociale.**

Bulletin d'épidémiologie et de santé publique de 2022. Fichier PDF. Available from: [https://www.sante.gov.ma/Publications/Bullten\\_pidmiologique/BESP%2080%20-%20DELM%20.pdf](https://www.sante.gov.ma/Publications/Bullten_pidmiologique/BESP%2080%20-%20DELM%20.pdf)

**118. Chahboune M, Barkaoui M, Iderdar Y, et al.**

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 Jul 7;42:185.

**119. Olalere OS, Olley M, Clement OO, Paul II.**

Prevalence of M. tuberculosis and Associated Risk Factors Among Suspected

Patients in Federal Medical Centre Birnin Kudu, Jigawa State. SJMLS. 2022 Aug 26;7(2):20–30.

**120. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master.**

La tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire : Situation épidémiologique dans la Wilaya de Guelma. Fichier pdf. Available from: [https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/bitstream/123456789/12090/1/DEBBABI\\_RAOUANE\\_F4\\_Microbiologie%20appliqu%C3%A9e-1.pdf](https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/bitstream/123456789/12090/1/DEBBABI_RAOUANE_F4_Microbiologie%20appliqu%C3%A9e-1.pdf)

**121. Sharma P, Verma M, Bhilwar M, et al.**

Epidemiological profile of tuberculosis patients in Delhi, India: A retrospective data analysis from the directly observed treatment short-course (DOTS) center. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2019 Oct 31;8(10):3388.

**122. Navoizat O, Limonet A.**

Étude descriptive des cas de Tuberculose maladie dans les Bouches-du-Rhône de 2018 à 2021.

**123. Hamdy Mustafa Mahmoud E, Abd El-Fatah Mohsen I, Amin Mohamed A.**

RETROSPECTIVE STUDY OF TUBERCULOSIS PATTERN IN KAHER EL-SHEIKH CHEST HOSPITAL IN THE PERIOD FROM JANUARY 2008 TO JANUARY 2018. Al-Azhar Medical Journal. 2022 Aug 1;51(4):2003–14.

**124. Hezam H, Humaidah S.**

Prevalence of tuberculosis in Shabwah Governorate, Yemen: A cross-sectional study. Yemen Journal of Medicine. 2022 May 28;1(1):36–9.

**125. Melki S, Mizouni G, Chebil D, Ben Abdelaziz A.**

Tuberculosis epidemiological trend in Sousse, Tunisia during twenty years (2000–2019). Libyan Journal of Medicine. 2022 Dec 31;17(1):2003968.

**126. Djakaridja K, Juliette KO, Tatiana YM, et al.**

Tuberculose pulmonaire versus tuberculose extrapulmonaire : Etude comparative au Centre hospitalier et universitaire de Bouake (Côte d'Ivoire) / Pulmonary versus Extrapulmonary Tuberculosis : comparative Study at The Hospital and University Center of Bouake (Ivory Coast).

**127. Sow KD, Yanogo P, Ndiaye M, et al.**

Profil épidémiologique de la Tuberculose, Sénégal, 2009–2018.

**128. El Bahi Y, Loukid M, RKha S.**

Characteristics of tuberculosis in Marrakech (Morocco): Epidemiology and related factors. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2024 Mar;26:101558.

**129. Eddabra R, Neffa M.**

Epidemiological profile among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients in Laayoune, Morocco. *Pan Afr Med J*. 2020;37. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/37/56/full>

**130. Ketata W, Rekik WK, Ayadi H, Kammoun S.**

[Extrapulmonary tuberculosis]. *Rev Pneumol Clin*. 2015;71(2-3):83-92.

**131. Observatoire régional de la santé Oran.**

Bulletin épidémiologique de l'ORS d'ORAN spécial Année 2021: la situation épidémiologique de la tuberculose au niveau de la région ouest. Fichier pdf. Available from:

<https://insp.dz/images/PDF/ORS%20Oran/Bulletin%20sp%C3%A9cial%20TBC%202021.pdf>

**132. Tahseen S, Qadeer E, Khanzada FM, et al.**

Use of Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF assay in the first national anti-tuberculosis drug resistance survey in Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Apr 1;20(4):448-55.

**133. Sharma M, Malhotra B, Tiwari J, Bhargava S.**

Profile of Nontuberculous Mycobacteria in Patients Suspected of Tuberculosis and Drug-Resistant Tuberculosis. *J Lab Physicians*. 2020 Dec;12(03):203-11.

**134. Liu CF, Song YM, He WC, et al.**

Nontuberculous mycobacteria in China: incidence and antimicrobial resistance spectrum from a nationwide survey. *Infect Dis Poverty*. 2021 Dec;10(1):59.

**135. Cisse AB, Dean AS, Van Deun A, et al.**

Prevalence of non-tuberculous mycobacteria among people presumed to have tuberculosis, positive for acid-fast bacilli in Mali. 2024. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.04.16.24304822>

**136. Fedrizzi T, Meehan CJ, Grottole A, et al.**

Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria. *Sci Rep*. 2017 Mar 27;7:45258.

137. **Sobh E, Kinawy SAE, Abdelkarim YMA, Arafa MA.**  
The pattern of tuberculosis in Aswan Chest Hospital, Egypt. *International Journal of Mycobacteriology*. 2016 Sep;5(3):333–40.
138. **Mazza–Stalder J, Nicod L, Janssens JP.**  
[Extrapulmonary tuberculosis]. *Rev Mal Respir*. 2012 Apr;29(4):566–78.
139. **Ifeanyi Obeagu E, Chinedu Onuoha E.**  
Tuberculosis among HIV patients: A review of prevalence and associated factors. *ijarbs*. 2023;
140. **Timire C, Metcalfe JZ, Chirenda J, et al.**  
Prevalence of drug-resistant tuberculosis in Zimbabwe: A health facility-based cross-sectional survey. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 Oct 1;87:119–25.
141. **Dombret MC.**  
Tuberculose pulmonaire de l'adulte. *EMC – Médecine*. 2004 Oct 1;1(5):406–16.
142. **Pourostadi M, Rashedi J, Mahdavi Poor B, et al.**  
Frequency of Smear-Negative Tuberculosis in Northwest Iran. *Iran J Med Sci*. 2018 May;43(3):269–75.
143. **Ma Y, Fan J, Li S, et al.**  
Comparison of Lowenstein–Jensen medium and MGIT culture system for recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from abscess samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020 Apr;96(4):114969.
144. **Nwachukwu N.**  
Utility of the BACTEC MGIT 960 TB system for recovery of mycobacteria. *Yemen Journal of Medicine*. 2023 Mar 16;2(1):30–2.
145. **Zhao P, Yu Q, Zhang Y.**  
Evaluation of a manual identification system for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary tuberculosis laboratory in China. *J Int Med Res*. 2019 Jun 1;47(6):2666–73.
146. **Kumari P, Thakur JK, Kumar P, et al.**  
Comparison of LJ Medium and BACTEC MGIT 960 Culture System for the Diagnosis
-

of Tuberculosis. JCDR. 2020

**147. Anon H, Singh VA, Mehta S, et al.**

Comparative Evaluation of Conventional Media with Bactec MGIT 960 for Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Clinically Suspected Cases of Pulmonary and Extra-Pulmonary Tuberculosis. Indian Journal of Public Health Research & Development. 2020 Feb 1;11(2):818.

**148. Mekonnen F, Tessema B, Moges F, et al.**

Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. BMC Infect Dis. 2015 Dec;15(1):461.

**149. Kigozi E, Kasule GW, Musisi K, et al.**

Prevalence and patterns of rifampicin and isoniazid resistance conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from Uganda. Hasnain SE, editor. PLoS ONE. 2018 May 30;13(5):e0198091.

**150. Tayyab N, Zaman G, Satti L, et al.**

Direct Susceptibility Testing On Mgit 960 Tb System: A Rapid Method For Detection Of Drug Resistant Tuberculosis. J Coll Physicians Surg Pak. 2018 Aug 1;28(8):590-3.

**151. Terzi H, Aydemir O, Karakece E, et al.**

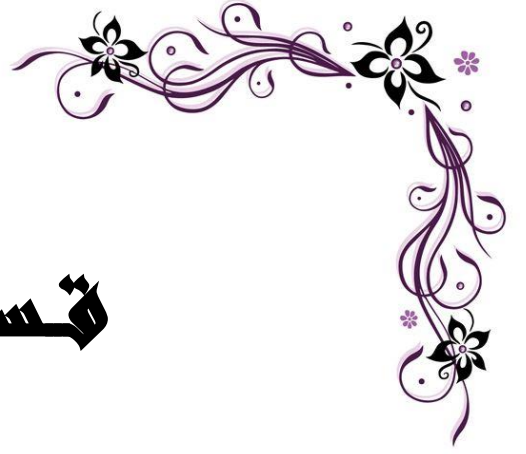
Comparison of the GeneXpert® MTB/RIF Test and Conventional Methods in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. Clin Lab. 2019;65(01+02/2019). Available from: <http://www.clin-lab-publications.com/article/2913>

**152. Norin J.**

A retrospective evaluation study of diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF assay, used for detection of Mycobacterium tuberculosis in Greece.

**153. Nadeem Z, Iqbal J, Kausar S, et al.**

Comparative Analysis of the Efficacies of the GeneXpert and Solid Culture Media Techniques in the Diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis. Archives of Razi Institute. 2022 Dec;77(6).



# 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، و الصديق 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 سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

التشخيص البكتريولوجي لمرض السل: الوضع في المركز الاستشفائي  
الجامعي لمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 13/05/2024

من طرف

السيدة نداء ميموني

المزداة في 1995/06/09 بالراشدية

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم الأوبئة - مرض السل - التشخيص البكتريولوجي - مراكش

اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام



ن. الطاسي

أستاذة في طب الأمراض المعدية

ن. صراع

أستاذة في علم الأحياء المجهرية

غ. الضرايس

أستاذة في طب الأطفال

ل. عمرو

أستاذة في طب الأمراض التنفسية

و. لحميني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة

السيدة

السيدة

السيدة

السيدة