



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes

Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

**Diagnostic et Etude des différents Cas de la
Tuberculose Pulmonaire dans la Province de fès**

Présenté par : Ilham BEN SALEH

Encadré par :

- **Pr. El-Ouazna BOUCHAMMA (FST- Fès)**
- **Dr. Nabil BOUCETTA**

Soutenu le :11 Juin 2019

Devant le jury composé de

- **Pr El- Ouazna BOUCHAMMA**
- **Pr Nabil BOUCETTA**
- **Pr Rachida TLEMÇANI**

Stage effectué au: Laboratoire d'Analyses Médicales Saiss - Fès
Année universitaire 2018-2019

Dédicace

Je dedie ce modeste projet à

Mes chers parents ,

Source de ma vie, secret de ma force

Pour tous leur sacrifices , leur tendresse , leur soutien , leur encouragement et leurs prieres
tout au long de mes etudes , aucune dedicace ne saurait exprimer mon respect .

Mesfrères (Mounim,Wassim, Mohamed) ,

Que j'aime profondement , je vous souhaite une vie pleine de joie et de reussite et que dieu
vous garde.

Mes cousins,mes cousines,

pour leurs encouragements et leurs conseils.

Mes amis(e) ,

Merci pour les precieux encouragements et pour leur serviabilité.

Et à tous ceux qui ont veillé à ce que ce travail soit à la hauteur.

Merci infiniment !

Remerciement

La réalisation de ce projet de fin d'études a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner ma reconnaissance et grace à ALLAH le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la volonté d'accomplir ce modeste projet .

A l'issu de ce travail, je tiens tout d'abord à exprimer mes vifs remerciement à mon encadrante **Pr. El-Ouazna BOUCHAMMA**, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques , pour son encadrement , son orientation , son engagement , et son soutien ainsi que pour la pertinence de ses remarques .

J'adresse ma reconnaissance au **Dr. Nabil BOUCETTA**, Medecin biologiste au Laboratoire d'Analyses Médicales Saiss à Fès, pour son accueil, son aide, sa gentillesse et pour l'appui qu'il m'a fourni tout au long de la durée de mon stage.

Mes sinceres remerciements vont aussià tous le personnel Laboratoire d'Analyses Médicales Saiss à Fès, pour leurs conseils et leurs aides.

Je tiens également à remercier **Pr. Rachida Tlemçani** de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon projet de fin d'études .

J'adresse mes remerciements à tous les professeurs de la FSTF pour leurs paroles, leurs études , leurs conseils , et leurs critiques .

Que tous ceux et celles qui ont contribués de prés ou de loin à l'accomplissement de ce travail qu'ils trouvent l'expression de mes remerciements les plus distingués .

Resumé

La tuberculose est une maladie respiratoire fortement contagieuse qui s'attaque aux poumons et d'autres parties et organes du corps humain, elle est liée à la pénétration dans l'organisme du *Mycobactérium tuberculosis* ou bacille de Koch.

Notre travail, réalisé au sein du Laboratoire d'Analyses Médicales Saïss-Fès, durant la période allant du 01 avril au 21 mai, a pour objectif d'effectuer un diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire.

Dans une deuxième partie de ce travail, nous avons effectué une étude des cas de tuberculose pulmonaire dans la province de Fès, en se basant sur des données du Centre de Diagnostic Spécifique de la Tuberculose de Fès (CDST).

Les résultats obtenus ont montré que la tuberculose est bien présente dans la région de Fès, et que la tuberculose pulmonaire est la plus fréquente par rapport aux autres formes extra-pulmonaires. Les taux les plus élevés sont enregistrés chez les hommes et spécialement la tranche d'âge de 15 à 34 ans.

Mots clés : Tuberculose, *Mycobactérium tuberculosis*, diagnostic, sexe, âge, saison.

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

BCG : Bacille Calmette et Guérin

MT : *Mycobacterium Tuberculosis*

BK : Bacille de koch

MNT : Mycobactéries non tuberculeuses

BAAR : Bacille Acido-alcool résistante

ITL : Infection Tuberculeuse latente

IDR : Intradermo-Réaction

PPD : Dérivé protéinique purifié

RX : Radiographie du Thorax

TPM+ : Tuberculose pulmonaire à microscope positifs

PCR : Réaction en chaîne par polymérase.

RCL : Réaction en chaîne par ligase

INH : Isonicotinyl Hydrazine

Liste des figures

Figure 1 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope électronique.

Figure 2: Schéma de l'enveloppe cellulaire des Bacille Acido-Alcolo-Résistant (BAAR).

Figure 3: Mode de transmission majeur interhumaine de mycobacterium tuberculosis.

Figure 4 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras.

Figure 5 : Radiographie du thorax d'un patient.

Figure 6 : Observation microscopique après la coloration de Ziehl Neelsen.

Figure 7 : Carte mondiale représentant les taux d'incidence estimé de la tuberculose en 2017.

Figure 8 : Distribution proportionnelle par région des cas de TB rapportés en 2016

Figure 9 : Récipient de prélèvement des expectorations bronchiques

Figure 10 : Etape de la coloration à chaud de Ziehl Neelsen

Figure 11 : Lecture de la lame après coloration de Ziehl-Neelsen

Figure 12 : Examen microscopique après la coloration de Ziehl Neelsen

Figure 13 : *Mycobacterium tuberculosis* ou (BK) sur milieu de Lowenstein – Jensen

Figure 14 : *Mycobacterium tuberculosis* ou (BK) sur milieu de Lowenstein-Jensen

Figure 15 : Proportions de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire enregistrées pendant la période 2017-2018

Figure 16 : Répartitions des cas de la tuberculose pulmonaire en fonction de l'âge durant la période 2017-2018.

Figure 17 : Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le sexe.

Figure 18 : Répartition des cas de la tuberculose pulmonaire en fonction des mois.

Sommaire

Introduction générale	1
I Définition de la tuberculose.....	3
II. Agent pathogène responsable de la tuberculose.....	3
1. Classification	3
2. Caractéristiques de la bactérie	4
3. Mode de transmission.....	5
III. Formes cliniques de la tuberculose.....	6
1. Types de la tuberculose	6
2. Symptômes de la tuberculose	7
IV. Méthodes de diagnostic de la tuberculose.....	8
1. Diagnostic de la Tuberculose latente (TL)	8
2. Diagnostic de la tuberculose maladie (TM) ou active :.....	9
1. Examen microscopique.....	10
2. Diagnostic à partir de la culture.....	11
3. Techniques d'amplification génique	11
V. Traitement de la tuberculose	12
1. Isolement	12
2. Traitement.....	12
3. Mécanismes d'action des différentes molécules	13
VI. Prévention	13
VII.Situation épidémiologique	14
1. Dans le monde	14
2. Au Maroc	15
VIII.Diagnostic biologique de la tuberculose.....	18
1. Recueil des prélèvements de type crachat	18
2. Enregistrement des échantillons	18
3. Examen Microscopique : Bacille de Koch Examen Direct (BKED).....	19
a. Préparation du frottis.....	19
b. Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud	19
c. Lecture des lames au microscope	20
d. Résultat de l'examen microscopique :	21

e. Interprétation	22
4. Examen Macroscopique : Bacille de Koch Culture (BKC).....	23
a. Culture des BK par la méthode de Petroff	24
b. Lecture et expression des résultats	24
IX. Etude des cas de la tuberculose pulmonaire dans la province de Fès	25
X. Résultats.....	27
1. Cas de Tuberculose pulmonaire par rapport aux autres formes de Tuberculose	27
2. Cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction des tranches d'âge	27
3. Cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction de sexe.....	28
4. Répartition des cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction des saisons	29
XI. Discussion.....	29
XII. Conclusion	30

Présentation de la structure d'accueil

Notre stage a été effectué au sein du Laboratoire d'Analyses Médicales Saïss de Fès, il s'agit d'un laboratoire privé situé en face de la faculté de Pharmacie et de Médecine et centre hospitalier universitaire Hassan II, ce laboratoire a été ouvert en 2011.

Le laboratoire se compose de :

- Réception
- Salle d'attente
- Deux salles de prélèvement sanguin
- Salle de prélèvement gynécologique
- Salle de prélèvement des spermes
- Salle technique de microbiologie
- Salle technique polyvalente (unité de biochimie et hématologie)
- Bureau de direction
- Vestiaires/Laverie

Ce laboratoire d'analyses médicales est polyvalent et spécialisé et il réalise une large gamme d'analyses de biologie médicale dans les différents domaines :

- Cytologie
- Hématologie
- Maladies de sang
- Bactériologie
- Parasitologie
- Nitrologie
- Biochimie
- Sérologie
- Hormonologie

Le personnel du laboratoire :

- Directeur du laboratoire : Médecin-biologiste
- Deux préleveurs
- Responsable de qualité et responsable d'achats
- Techniciens
- Deux secrétaires et deux caissières
- femmes de ménages

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse due à un agent pathogène *Mycobactérium tuberculosis*. Elle affecte habituellement les poumons, mais elle peut toucher d'autres organes.

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique de nos jours, malgré la mise en œuvre de nombreuses stratégies de lutte contre cette maladie. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose et 1,8 million en sont mortes dans le monde en 2015. Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ([WHO, 2016](#))

Actuellement, le problème de la tuberculose est loin d'être maîtrisé. Il se trouve compliqué à cause de trois principaux événements : l'endémie du sida, l'inefficacité relative du BCG et l'apparition de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes, voire multi-résistantes, aux antituberculeux ([Brosch R, 2002](#)).

Ce travail, réalisé durant la période allant du 01 avril au 21 mai de l'Année 2019, au Service de Bactériologie du Laboratoire Saiss d'Analyses Médicales à Fès, a pour objectif d'étudier le profil bactériologique de la tuberculose et de faire une étude rétrospective concernant l'analyse des cas positifs d'infection tuberculeuse dans la province de Fès.

Notre travail se divise en trois parties. Nous présenterons dans un premier temps, une revue bibliographique sur la tuberculose. Dans un deuxième temps, le matériel et méthodes utilisées pour le diagnostic de cette maladie, ensuite, les résultats de cette étude suivis d'une discussion et enfin une conclusion et des perspectives.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Définition de la tuberculose

La tuberculose est une maladie contagieuse et transmissible, provoquée par la “*Mycobactérium tuberculosis*” ou “**bacille de Koch**”, du nom du médecin allemand Robert Koch, qui l’a isolée en 1882. La bacille de Koch affecte le plus souvent les poumons, mais parfois, peut également s’attaquer à d’autres organes comme les ganglions, les os, les reins.

II. Agent pathogène responsable de la tuberculose

Les *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch sont des petits bacilles en forme de bâtonnets pouvant provoquer différentes maladies chez l’être humain.

1. Classification

Règne : Bacteria

Classe : Actinobacteria

Ordre : Actinomycetales

Famille : Mycobacteriaceae

Genre: Mycobacterium

Espèce : *Mycobacterium sp.*

Le genre *Mycobacterium* se divise en trois groupes d’espèces selon 2 critères : la vitesse de croissance et la pigmentation, selon la classification de Runyon (1954) :

a. Mycobactéries tuberculeuses :

Les espèces appartenant à ce groupe sont pathogènes obligatoires dont le réservoir est l’homme ou certains mammifères (*Mycobacterium tuberculosis* complexe) ([biomnis, 2012](#)).

- ✓ *Mycobacterium Tuberculosis* : ou « bacille de koch » est l’agent responsable de la tuberculose humaine.
- ✓ *Mycobacterium bovis* : est la bactérie responsable d’une maladie dite « tuberculose bovine » qui affecte les bovins d’élevage et sauvages.
- ✓ *Mycobacterium africanum* : est le plus souvent trouvé dans les pays d’Afrique de l’Ouest, causant jusqu’à un quart des cas de tuberculose dans des pays comme la Gambie. Il s’agit uniquement d’une infection humaine et se propage par voie aérienne.

- ✓ *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae* et *Mycobacterium pinnipedii* : sont des bactéries responsables de la tuberculose chez les rongeurs, les chèvres et les mammifères marins (Prodinger WM. *et al*, 2002).
- ✓ *Mycobacterium marinum* : agent responsable d'infection cutanéetorpides (maladie des aquariums).

b. Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ou atypiques

Sont des germes de l'environnement qui peuvent envahir un hôte et causer des infections pulmonaires, cutanées ou lymphatiques chez le sujet immunocompétent ou occasionner des infections disséminées chez le sujet immunodéprimé (Mazza-Stalder J.*et al*. 2009).

c. Mycobactéries non cultivables

M.leprae et *M. lepraemurium*, sont des agents de la lèpre (est une maladie infectieuse, transmissible, atteignant préférentiellement la peau, les muqueuses, le système nerveux périphérique, les yeux, et réalisant en fonction de l'immunité cellulaire du sujet infecté différentes formes cliniques (Pierre Aubry, B-A. Gaizère, 2018).), chez l'homme et le rat, caractérisés par leur incapacité à être cultivés in-vitro.

2. Caractéristiques de la bactérie

Les mycobactéries sont des bacilles fins, droits ou légèrement incurvés, de 1 à 10 µm de long et 0,2 à 0,6 µm de diamètre. Elles sont aérobies strictes ou micro-aérophiles, immobiles, mais ni sporulées, ni encapsulées (Clémence *et al* .,2015). La *M.tuberculosis* se multiplie plus lentement que la majorité des bactéries, avec un temps de division de 12 à 24 h.



Figure 1: *Mycobacterium tuberculosis* au microscope électronique

La propriété bien connue du *Mycobacterium tuberculosis* est la capacité de leur paroi cellulaire à résister à la décoloration avec l'acide dilué dans l'alcool après coloration, d'où le terme de bacille Acido-alcool résistant (BAAR). Une autre caractéristique des mycobactéries est leur forte teneur en lipides dans la paroi cellulaire. L'épaisseur de la paroi cellulaire est unique en son genre, elle est composée de quatre couches, dont la première est la plus inerte, est constituée de peptidoglycane (figure 2). Les 3 autres couches sont composées de lipides sous différentes formes d'acides mycoliques, de glycolipides. La paroi représente jusqu'à 60% de la matière sèche de la bactérie. Cette caractéristique de la paroi contribue à résister à l'action des agents chimiques (base et acide) et à sa nature hydrophobe qui favorise le flottement de l'organisme à la surface de milieu hydrique ([Jawetz et al.,1968](#)).

Pour obtenir une visualisation des mycobactéries au microscope, il est nécessaire de réaliser la coloration de Ziehl-Neelsen, dont le principe repose sur l'Acido-alcool-résistance de la mycobactérie, c'est-à-dire, sa capacité de résister à la décoloration par les acides et alcools après une coloration à base d'arylméthane, telle que la fuchsine de Ziehl Neelsen ([Gangadhoram, Droubi, 1981](#)).

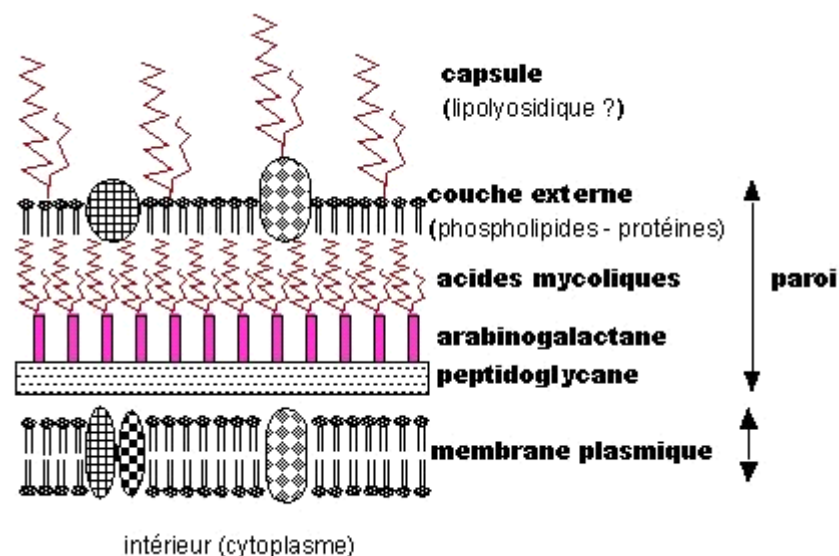


Figure 2 : Schéma de l'enveloppe cellulaire des Bacille Acido-Alcool-Résistant (BAAR).

3. Mode de transmission

La transmission la plus courante se fait par voie aérienne. Une personne contamine une autre

des gouttelettes de salives chargées de BK. Seules les personnes infectées présentant des bactéries dans leurs expectorations sont contagieuses. Cela implique donc, seulement les personnes présentant une tuberculose pulmonaire. (Hill V., 2012).

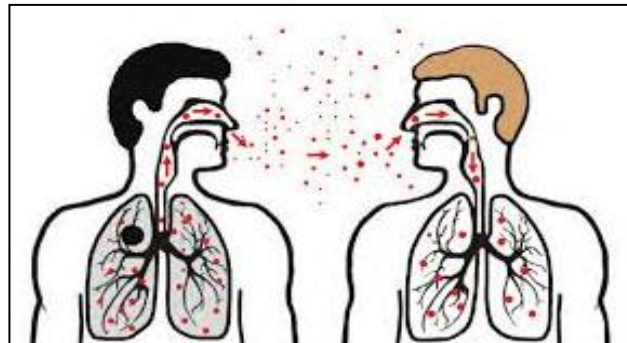


Figure 3: Mode de transmission majeur interhumaine de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. L'inoculation cutanée ou muqueuse, aussi que la contamination digestive par *M.bovis*, et qui peut survenir suite à la consommation de lait de vache sont très rare.

III. Formes cliniques de la tuberculose

1. Types de la tuberculose

1.1. Tuberculose pulmonaire

C'est la tuberculose la plus fréquente, plus de 80% des cas, aussi appelée PHTISIE par allusion au fait qu'à son atteinte, le patient se consume à petit feu. Son évolution vers la mort se fait en quelque jour d'une manière presque foudroyante, lorsque tous les signes cliniques sont réunis.

1.2. Tuberculose extra-pulmonaire

Elles représentent environ 25 % des cas déclarés. Elles peuvent être associées ou non aux formes pulmonaires. Leur incidence a diminué moins que celle de la tuberculose pulmonaire. Depuis 1995, ces localisations tuberculeuses concernent plus particulièrement les malades contaminés par VIH et atteints d'immunodéficience (Hochedez *et al.*, 2003). Ce type de tuberculose comporte plusieurs formes :

- **Tuberculose ganglionnaire** : est la localisation extra pulmonaire la plus fréquente. La lésion est en général cervicale, unilatérale et unique. Les adénopathies multiples avec des localisations extra cervicales sont considérées comme les tuberculoses les plus importantes (Gangadharam et Droubi, 1981).

- **Tuberculose osseuse** :c'estune tuberculose qui affecte les tissus osseux et qui peuvent entraîner des déformations rachidiennes, des tassements, ainsi que descompressions médullaires (Billy, Perronne, 2004). On ytrouve aussi, les « Spondylodiscitestuberculeuses » ou « Mal de pott », tuberculose qui atteint la colonne Vertébrale (Podemekimonde N., 2009).
- **Méningite tuberculeuse**:l'atteinte du système nerveux central représente environ 5 % de tous les cas de tuberculose extra-pulmonaire, est ceci aussi bien chez l'homme que chez la femme. La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5 ans. Elle est le résultat, soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux, soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux (Huchon, 1994).
- **Tuberculose digestive** :la contamination du tube digestif se fait par déglutition de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être atteint de la bouche à l'anus, avec des lésions pouvant aller de l'ulcération à la masse pseudotumérale. La maladie peut évoluer vers l'hémorragie, l'obstruction, la fistulisation, la perforation et causer des troubles sévères de mal absorption (Bouheraoua, 2013).
- **Autres localisation possibles** :la tuberculose rénale, la tuberculose hépatique, la tuberculose cutanée

2. Symptômes de la tuberculose

2.1 Infection tuberculeuse latente (ITL)

La tuberculose inactive ou latente est dite lorsque le corps est infecté par les bactéries de la tuberculose, mais où celui-ci est dormant. La personne atteinte ne présente aucun symptôme. L'infection tuberculeuse latente n'est pas contagieuse. Un traitement antibiotique préventif peut être recommandé à la personne atteinte de cette forme de tuberculose pour éviter que la maladie devienne active dans le futur. Chez 90 % des personnes atteintes, l'infection demeurera latente et ne se transformera pas en tuberculose active.

2.2 Tuberculose maladie (TM)

La tuberculose maladie ou active est un état où les bactéries de la tuberculose sont actifs

et entraînent des symptômes. Cela indique que le système immunitaire d'une personne infectée par le microbe de la tuberculose n'a pu se défendre adéquatement contre celui-ci. La maladie se

développe le plus souvent au niveau des poumons, mais d'autres organes comme les ganglions, les reins et les os peuvent aussi être atteints.

Les symptômes de la tuberculose active dépendent de la partie du corps infectée. Lorsque la tuberculose se loge dans les poumons (tuberculose pulmonaire), ses principaux symptômes sont :

- ✓ toux qui dure plus de trois semaines, souvent accompagnée de crachats
- ✓ fièvre
- ✓ grande fatigue
- ✓ perte d'appétit
- ✓ perte de poids
- ✓ sueurs nocturnes

IV. Méthodes de diagnostic de la tuberculose

1. Diagnostic de la Tuberculose latente (TL)

Tests diagnostiques immunologiques : IDR

L'IDR ou test de Mantoux a été le premier test mis au point pour le diagnostic immunologique de la tuberculose. Il consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine, dérivé protéinique purifié (PPD), obtenu à partir d'un surnageant de culture de *M.tuberculosis*. La tuberculine contient plus d'une centaine d'antigènes communs à de nombreuses espèces mycobactériennes dont *M. bovis* utilisé pour le vaccin B.C.G et toutes les mycobactéries environnementales ou non tuberculeuses (MNT) (Meyssonnie V., 2012).

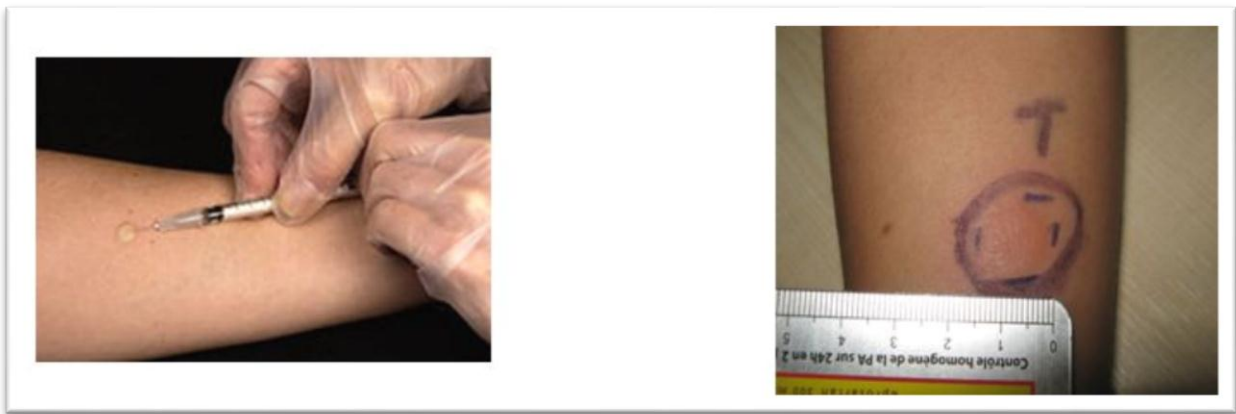


Figure 4: Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant-bras

Le résultat est lu par mesure du diamètre d'induration (en mm), selon le plus grand diamètre au point d'injection à la 72^{ème} heure après l'inoculation. La rougeur n'est pas prise en compte. Le développement de l'induration est lent (hypersensibilité retardée, elle prend 48 à 72 heures).

L'induration est liée à l'infiltration de la peau par les macrophages et les LT. La positivité de l>IDR témoigne d'un contact avec le bacille tuberculeux ou une vaccination par le BCG.

Trois situations peuvent présenter de signification clinique variable ([Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène, 2013](#)) :

< 5 mm : IDR négative

5-15 mm : IDR positive mais zone d'incertitude à interpréter en fonction de la notion de vaccination par le BCG ou la probabilité d'infection récente ou d'immunodépression.

>15 mm : IDR positive, infection certaine.

2. Diagnostic de la tuberculose maladie (TM) ou active :

a. Examen radiologique:

Cet examen repose sur la radiographie du thorax (RX) de face et profil. Chez l'adulte, les images radiologiques de la tuberculose peuvent prendre différents aspects dont certains peuvent être totalement atypiques, surtout lorsqu'il s'agit de personnes immunodéprimées.

Les anomalies visibles sur le cliché thoracique sont :

- Caverne unique ou multiple ;
- Nodule isolé (forme pseudo tumorale : tuberculose) ou multiples ;
- Infiltrats ;

Ces anomalies sont le meilleur signe prédictif d'une tuberculose et leur extension est corrélée au résultat des examens bactériologiques des expectorations ;

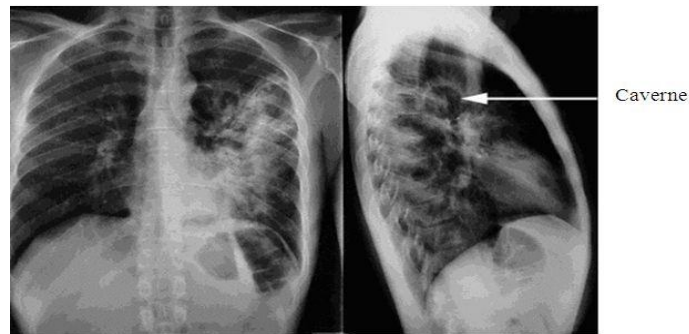


Figure 5 : Radiographie du thorax d'un patient

b. Examen bactériologique :

1. Examen microscopique

L'examen microscopique des crachats est obligatoire avant tout traitement antituberculeux. Cet examen consiste à regarder au microscope un échantillon de crachats étalé sur une lame de verre (frottis) et coloré par méthode de Ziehl-Neelsen ou par fluorescence. Si la coloration met en évidence des bacilles (couramment désignés par le terme des bacilles Acido-alcool-résistants, ou BAAR), le patient souffre d'une tuberculose à frottis positifs (encore appelée tuberculose pulmonaire à microscope positifs : TPM+).

L'examen microscopique des crachats est le seul moyen de confirmer le diagnostic de tuberculose chez la plupart des patients dans les pays à faibles revenus.

Il est important de le pratiquer, car il identifie de manière précise et efficace les cas les plus contagieux.

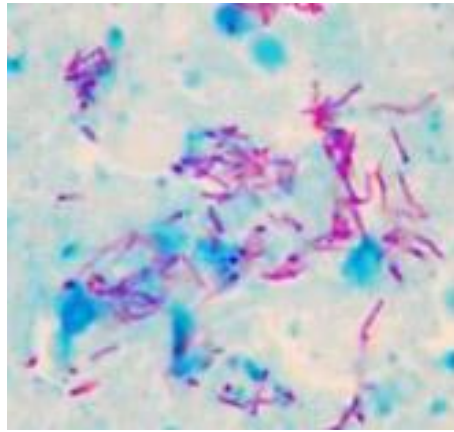


Figure 6 : Observation microscopique après la coloration de Ziehl Neelssen

2. Diagnostic à partir de la culture

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique et permet l'identification de la mycobactérie isolée, ainsi que la mesure de la sensibilité aux antibiotiques. En raison des exigences nutritives et de la croissance lente de la majorité des espèces mycobactériennes (en moyenne 20 heures pour le temps de dédoublement de *Mycobactérium tuberculosis*), il est nécessaire d'employer des milieux de culture enrichis et de décontaminer les prélèvements avant de les ensemer (Traore I., 2011)

Le milieu solide à l'œuf de Löwenstein-Jensen est le milieu le plus couramment employé. Lors de la primo culture, les colonies du *Mycobactérium tuberculosis* s'y développent en moyenne en 21 à 28 jours. Dès l'apparition des colonies constituées, après vérification microscopique de BAAR, les cultures sont déclarées positives. Les colonies sont exprimées quantitativement en nombre de colonies par tube.

3. Techniques d'amplification génique

Les techniques d'amplification génique consistent à amplifier et détecter une séquence nucléique spécifique. Ces méthodes ont la potentialité d'identifier spécifiquement les bacilles tuberculeux en quelques heures, directement dans les échantillons cliniques,

sans qu'aupréalable une culture bactérienne soit nécessaire. Elles regroupent différentes techniques. Les plus répandues sont la réaction en chaîne par polymérase (PCR), la réaction par chaîne par ligase (RCL), l'amplification isothermique d'ARN via l'intermédiaire d'ARN (TraoreI, 2011).

V. Traitement de la tuberculose

1. Isolement

Il convient d'isoler (avec ou sans hospitalisation) les patients contagieux pendant les troispremièressemaines du traitement afin de limiter les risques de transmission. La levée de l'isolement peut se faire après amélioration de l'état général du patient et l'obtention de trois examens microscopiquesdes expectorations négatifs (Bouvet, E,D, *et al*, 2003) .

2. Traitement

Le traitement standard fait appel aux antibiotiques dits de «première ligne». Ces antibiotiquessont : l'isoniazide (Nicotibine®), la rifampicine (Rifadine®), la pyrazinamide (Tebrazid®) etl'éthambutol (Myambutol®).

La durée du traitement standard est de 6 mois et comporte 2 phases successives:

- ✓ **La phase initiale** dure 2 mois et consiste en l'administration de 4 antibiotiques : l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol.
- ✓ **La deuxième phase**, appelée aussi « **phase de continuation** », dure 4 mois et consiste en unebithérapie à base d'isoniazide et d'un second antibiotique, en général larifampicine (Tattevin, P., 2007).La prise des médicaments est quotidienne par voie orale (De préférence le matin à jeun).

Il est important pour le malade de prendre tous ses médicaments régulièrement, selon le calendrier prescrit, pendant toute la durée du traitement. Sinon, la maladie risque de devenir incurable.

3. Mécanismes d'action des différentes molécules

Isoniazide : (INH) est un antituberculeux à activité bactéricide vis-à-vis du complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Rifampicine : un antibiotique bactéricide dont l'action bactéricide se situe au niveau du génome bactérien par blocage transcriptionnel. La rifampicine se lie de façon covalente à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase. La rifampicine a peu d'action sur l'ARN polymérase humaine (Cambau et al, 2003)

Pyrazinamide : un antituberculeux bactéricide sur les bacilles intracellulaires, il permet de transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, le composé actif, qui agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes du BK

Ethambutol : Antituberculeux synthétique spécifiquement actif sur les mycobactéries par inhibition de la synthèse des acides mycoliques.

VI. Prévention

Le meilleur moyen d'éviter de contracter la tuberculose consiste à avoir une bonne hygiène de vie, pour maintenir un système immunitaire fort (manger sainement, faire de l'exercice et gérer son stress).

Lorsqu'on est en contact fréquent avec des personnes qui ont la tuberculose, il faut :

1. Respecter les mesures d'hygiène lavage des mains, port d'un masque, etc.
2. Faire régulièrement des tests cutanés pour voir si l'on est porteur de la bactérie,
3. Prendre un traitement préventif (plus facile que de prendre un traitement curatif).

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est le vaccin destiné à protéger contre la tuberculose. Cette vaccination a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce.

VII. Situation épidémiologique

1. Dans le monde

Selon l'OMS, la tuberculose dans le monde révèle des chiffres toujours aussi alarmants : 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,7 million en sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH) en 2016. Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (OMS, 2018).

Ainsi on estime que 1 million d'enfants ont développé la tuberculose et 250 000 en sont morts (à l'exclusion de ceux ayant le VIH) (OMS, 2018).

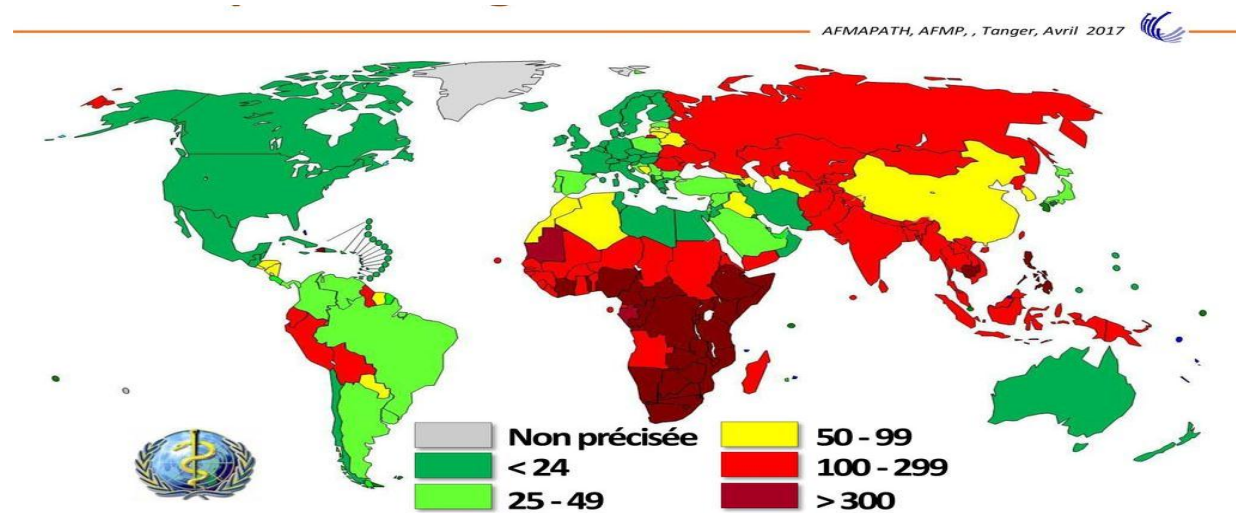


Figure 7 : Carte mondiale représentant les taux d'incidence estimé de la tuberculose en 2017
(OMS, 2018)

La distribution mondiale de la tuberculose concerne fortement les régions économiquement faibles (À bas revenus). Les régions les plus atteintes sont l'Asie du Sud Est, l'Afrique et le Pacifique Occidental. Ensemble, ces trois zones géographiques totalisent 84% des malades souffrant de tuberculose.

Environ 64% des cas sont enregistrés, dans l'ordre pour l'Inde, l'Indonésie, la Chine, Philippines, Nigéria, Pakistan et l'Afrique du Sud.

2. Au Maroc

Selon les estimations de l'OMS pour l'année 2016, le nombre annuel de cas incidents de la tuberculose au Maroc était d'environ 36.000 (vs 37.000 pour l'année 2015), soit une incidence de 103 nouveaux épisodes de tuberculose pour 100.000 habitants (vs 107 en 2015). Pour la même année la mortalité liée à cette maladie a été estimée à 3.300 pour 100.000 décès (vs 3.200 en 2015), soit un taux de mortalité de 9,3 pour 100.000 habitants (vs 9,4 en 2015).

Le PNLAT (**Programme National de Lutte Antituberculeuse**) a enregistré 31.542 nouveaux épisodes de tuberculose, toutes formes, pour l'année 2016 (vs 30.636 en 2015), dont 29.726, soit 94,2%, nouveaux cas jamais traités (vs. 28.955 en 2015) et 1816 cas de rechutes tuberculeuses (vs. 1681 en 2015).

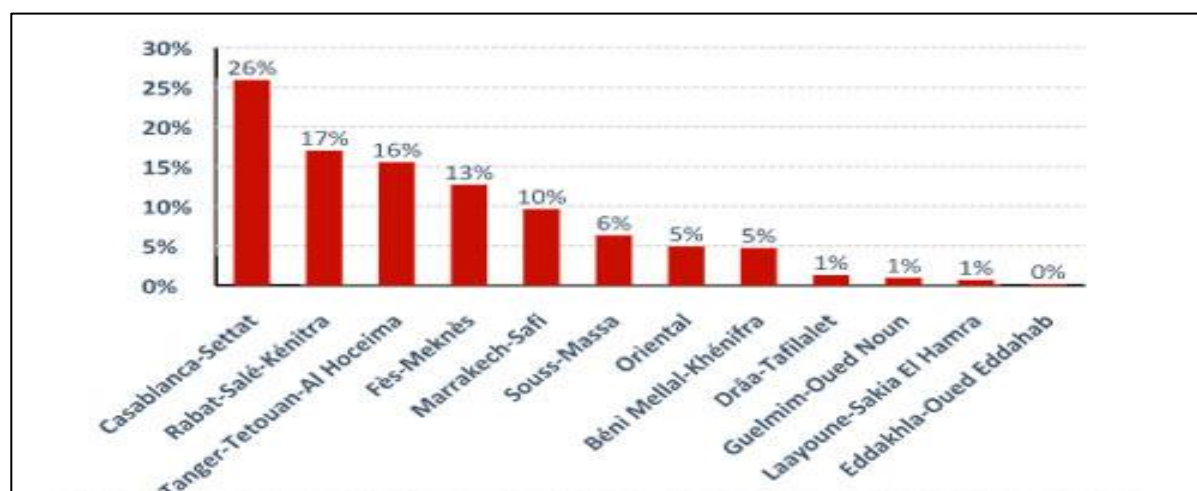


Figure 8 : Distribution proportionnelle par région des cas de TB rapportés en 2016
(OMS, 2018)

Plus de 85% des nouveaux cas de tuberculose sont notifiés dans 6 régions administratives où vit 75% de la population ; par ailleurs, un peu plus de 70% des cas le sont dans seulement quatre régions (Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kénitra, Tanger-Tétouan-Al Hoceima et Fès-Meknès) qui représentent 56% de la population totale (Figure 5).

L'incidence notifiée varie entre les 12 régions administratives ; en 2016, la plus élevée a été enregistrée dans la Région de Casablanca-Settat (133 nouveaux épisodes pour 100.000 habitants) et la plus basse dans la Région de Eddakhla-Oued Eddahab (25 nouveaux cas pour 100.000 habitants). Huit préfectures urbaines ont enregistré une incidence notifiée

supérieure à 140 nouveaux cas pour 100.000 habitants ; parmi ces dernières, deux ont des incidences de plus de 170 nouveaux cas pour 100.000 habitants (Préfectures de Tanger-Asilah et Casa-El Fida-DerbSoltan).

L'analyse de la situation épidémiologique de la tuberculose et de sa dynamique au Maroc confirme l'influence importante des déterminants socio-économiques sur l'incidence de cette maladie. Etant intimement liée à la pauvreté, à la précarité, à la malnutrition, à l'habitat insalubre et à la promiscuité, la tuberculose est fortement concentrée au niveau des zones périurbaines des grandes agglomérations.

Partie II : Matériel et méthodes

VIII. Diagnostic biologique de la tuberculose

1. Recueil des prélèvements de type crachat

Notre étude a portée sur l'ensemble des échantillons provenant des patients suspectés d'être atteints de la tuberculose pulmonaire. L'échantillon recueilli des patients est une expectoration bronchique (les crachats) qui est un amas de sécrétion provenant des bronches émis par un effort de toux vigoureux précédé d'une inspiration profonde.

Les expectorations sont recueillies le matin à jeun, dans un flacon conforme au laboratoire. Pour chaque patient suspect de tuberculose pulmonaire, trois échantillons de crachat sont collectés en 2 jours :

- ✓ Le premier échantillon est recueilli le jour de consultation,
- ✓ Le deuxième échantillon est recueilli le lendemain par le malade lui-même au réveil, à jeun,
- ✓ Le troisième échantillon est recueilli au laboratoire au moment où le patient ramène son deuxième crachat du matin.



Figure 9: Récipient de prélèvement des expectorations bronchiques

2. Enregistrement des échantillons

Les échantillons réceptionnés au niveau du laboratoire doivent être transportés dans des récipients spécifiques appelés crachoirs (figure 9). Ces derniers doivent être en matière plastique avec une large ouverture et un capuchon à vis pour éviter les contaminations.

Ils doivent également être identifiés par une étiquette collée sur le crachoir, portant le nom, le prénom du patient, et la date du recueil.

Sur le registre du laboratoire et sur la feuille de renseignement, des informations correspondant à chaque échantillon sont enregistrées : date de réception de l'échantillon, nature de l'échantillon, numéro de série du laboratoire, nom, prénom, sexe, âge et adresse du patient, examen demandé. (Annexe 1).

3. Examen Microscopique : Bacille de Koch Examen Direct (BKED)

Pour assurer une manipulation correcte et parfaite, il faut tout d'abord avant de commencer la manipulation :

- Porter des gants stériles,
- Fermer les portes et les fenêtres du laboratoire pour limiter les contaminations liées au courant d'air
- Manipuler près d'un bec bunsen pour éviter la contamination des échantillons,
- Stériliser l'anse,
- Placer le matériel nécessaire à la confection du frottis sur la paillasse, près du bec bunsen.

a. Préparation du frottis

La préparation des frottis s'effectue sur des lames neuves, propres et près d'un bec bunsen (dans un rayon de 20 cm). À l'aide d'un crayon diamant, et sur l'extrémité de la lame on marque le numéro du prélèvement.

Une parcelle purulente ou hémorragique du crachat est étalée en couche mince, sous forme circulaire au centre de la lame, sur une surface rectangulaire de 2 cm /1 cm. Le frottis est séché à l'air pendant 15 à 20 mn. Une fois sèche, le frottis est fixé par trois passages rapides sur la flamme rouge du bec bunsen. Puis, les lames sont placées sur un support en métal bien équilibré horizontalement.

b. Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud

La coloration de **Ziehl-Neelsen** est une méthode de coloration permettant l'identification des mycobactéries au microscope. Elle fait partie des colorations qui mettent en évidence l'**Acido-alcool-résistance**, caractère fondamental des mycobactéries, en prenant en compte

la difficulté de pénétration des colorants. Ce type de coloration comporte trois temps :

1^{er} temps : Coloration

Cette étape donne une coloration rouge brique au Bacille.

On recouvre la lame en totalité avec le **fuchsine** pendant **5 minutes** tout en chauffant doucement (2 à 3 fois) jusqu'à l'émission de vapeur au moyen de la flamme d'un coton monté sur une tige, trempé dans l'alcool à brûler et flambé, en évitant l'ébullition et le dessèchement du colorant. Après 5 minutes les lames sont rincées à l'eau du robinet.

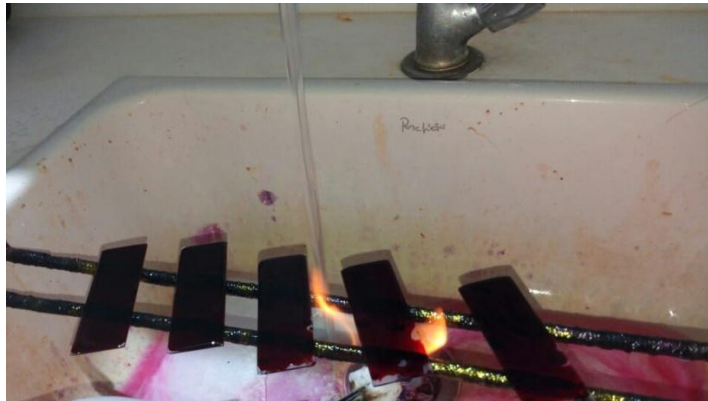


Figure 10: Etape de la coloration à chaud de Ziehl Neelsen

2^{ème} temps : Décoloration

Le but de cette étape est de relever l'excès de la fuchsine.

La lame est recouverte avec le mélange **d'acide-alcool** pendant **3 minutes**, puis, rincée abondamment à l'eau. Le frottis est alors incolore ou légèrement teinté en rose.

3^{ème} temps : Contre coloration :

Cette étape donne un fond bleu à la lame.

Les frottis sont recolorés par une solution de **bleu de méthylène** pendant **1 minute**, rincés à l'eau du robinet, et séchés à l'étuve à 37°C avant leur lecture au microscope.

c. Lecture des lames au microscope

L'examen des lames se fait sous microscope optique à l'objectif (x100).

Après la mise en point, nous avons déplacés la lame d'une manière systématique

du gauche vers la droite en examinant successivement les cents champs microscopiques (100 champs) (AitKhaled et Enarson, 1999).

Lorsque les champs situés sur la première longueur de la lame sont examinés, on déplace d'avant en arrière le chariot de quelques millimètres et on recommence à parcourir une nouvelle longueur de la lame de droite à gauche (figure 11). Si le frottis est toujours négatif, la lecture est poursuivie sur une 3^{ème} longueur (Boulahbal et al., 1990).

L'ensemble correspond environ 300 champs microscopiques, soit 100 champs environ par longueur.

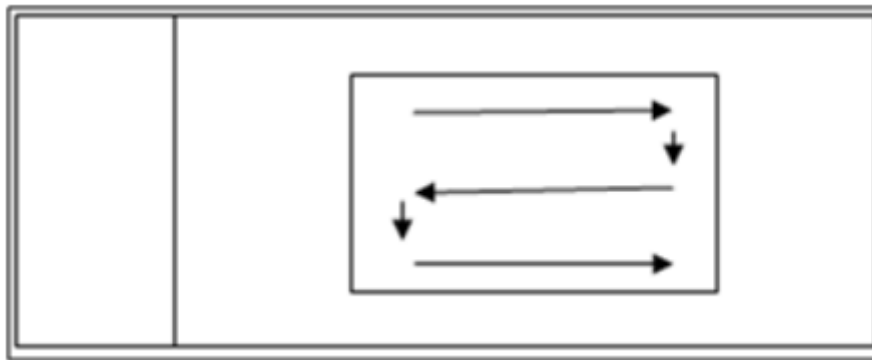


Figure 11: La lecture de la lame après coloration de Ziehl-Neelsen

d. Résultat de l'examen microscopique :

Après coloration de Ziehl-Neelsen et l'examen microscopique, on note deux cas :

Les lames à bacilloscopies positives : présence de fins bacilles **rouge** qui apparaissent nettement sur un fond bleu (figure 12). Les bacilles sont légèrement incurvés, isolés ou regroupés en paires ou en amas.

Les bacilles retiennent le colorant de la fuchsine malgré l'action décolorante de l'acide et de l'alcool : c'est l'Acido-alcool-résistance. Cette propriété permet la détection des BAAR au microscope sur des frottis de produits pathologiques. Elle est considérée comme un critère d'identification du genre *Mycobacterium* grâce à la composition particulière et complexe de leur paroi riche en lipides.

Les lames à Bacilloscopies négatifs : absence des BAAR dans les lames.

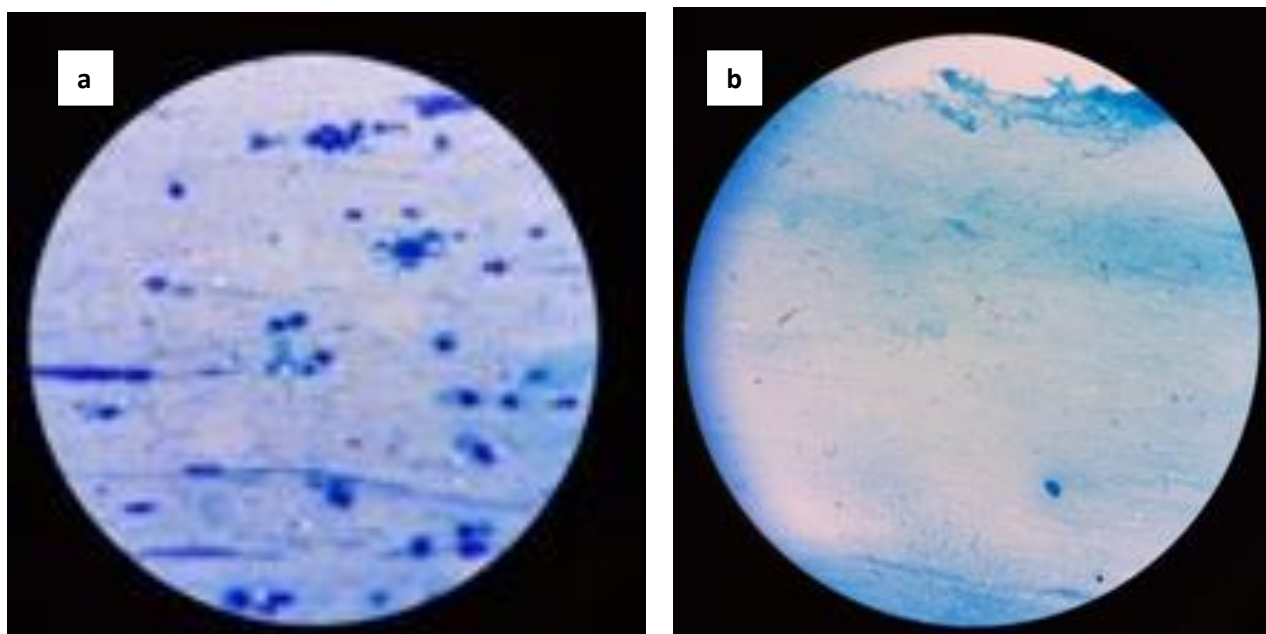


Figure 12: Examen microscopique après la coloration de Zeihl Neelsen
(a) : Lame négative (b) : Lame positive

e. Interprétation

- Si aucun BAAR n'a été observé dans les 300 champs de la lame, on déclare la négativité de la lame.
- Si la lame présente des BAAR, on compte tous les bacilles ainsi observés sur 10, 20 ou 100 champs, selon que le frottis est très riche (fortement positif +++), moyennement riche (moyennement positif ++), pauvre (faiblement positif +) ou lame douteuse ($\pm$, et donc l'examen est à refaire). En effet, le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un malade est en relation directe avec son degré de contagiosité. Pour cette raison, le résultat est exprimé de façon quantitative ([AitKhaled et Enarson, 1999](#)).

Tableau 1: Notation des résultats (Ministère de la santé publique, 2001)

Nombre des BAAR	Réponse	Signification
Pas de BAAR au moins dans 100 champs	—	Lame négative
1 à 9 BAAR au moins dans 100 champs	+	Lame douteuse (refaire l'examen)
10 à 99 BAAR pour 100 champs	++	Lame faiblement positive
1 à 9 BAAR par champ	+++	Lame moyennement positive
10 à 99 BAAR par champ	++++	Lame fortement positive
Plus de 100 BAAR par champ	+++++	Lame fortement positive

Une fois la lecture est terminée, les résultats sont reportés sur le registre, sur la ligne correspondant au numéro d'ordre interne des patients, puis sur les feuilles de réponse rendu au médecin traitant.

4. Examen Macroscopique : Bacille de Koch Culture (BKC)

La culture est plus sensible que l'examen direct, permet d'améliorer le diagnostic et par conséquent le dépistage de la tuberculose.

Pour confirmer le diagnostic de TB et de réaliser un antibiogramme de la bactérie isolée, une culture de celle-ci est réalisée selon la méthode de **Petroff** utilisant le milieu **Lowenstein-Jensen**. Le délai d'obtention de la culture est d'environ 3 à 4 semaines en milieu solides, et de 10 à 15 jours en milieu liquide. Ce délai est d'autant plus réduit que le prélèvement mis en culture est riche en bacilles.

La culture est pratiquée pour :

- ✓ Assurer que les BAAR vus au microscope sont bien des mycobactéries.
- ✓ Effectuer l'identification biochimique de la souche cultivée.

- ✓ Réaliser des tests de sensibilité à l'anti-bacillaire.

a. Culture des BK par la méthode de Petroff

Etape 1 : Fluidification –décontamination

Nous mettons 2 à 3 ml de crachat avec 2 fois le volume du crachat en hydroxyde de sodium (Na OH) à 4%, dans un tube à centrifuger de 50ml stérile. Puis, Nous ajoutons quelques gouttes d'indicateur pH avant d'agiter à l'aide d'un vortex. Après, l'échantillon est porté à l'étuve à 37°C pendant 20 à 30 min (ne jamais dépasser 30 min).

Etape 2 : Neutralisation

Neutraliser à l'aide d'une solution d'acide sulfurique à 4%. La neutralisation est atteinte lorsque la solution vire au jaune.

Etape 3 : Centrifugation

Centrifuger à 3000t /mn pendant 20mn. Puis, éliminer le surnageant et récupérer le culot pour réaliser la culture.

Etape 4 : Ensemencement

La totalité du culot est ensemencé sur le milieu Lowenstein-Jansen

Etape 5 : incubation

Les tubes ensemencés sont incubés en position inclinée, bouchons débloqués dans l'étuve à 37°C

b. Lecture et expression des résultats

La lecture se fait une fois par semaine pendant les 42 jours,

➤ Culture positive

Les cultures sont déclarées positives dès l'apparition de colonies.

Ce sont de petites colonies rondes opaques, de couleur crème. En se développant, elles prennent un aspect rugueux verruqueux en « choux fleurs » de couleur crème beige.

➤ Culture négative

Les cultures sont déclarées provisoirement négatives à partir du 30 jour ; ce résultat est confirmé si les cultures restent stériles jusqu'au 60^{ème} jour.

Les cultures positives sont envoyées systématiquement au laboratoire national de référence de la tuberculose à l'institut national d'hygiène pour identification, et sur la demande du médecin, pour la réalisation d'un test de sensibilité aux anti-bacillaires.

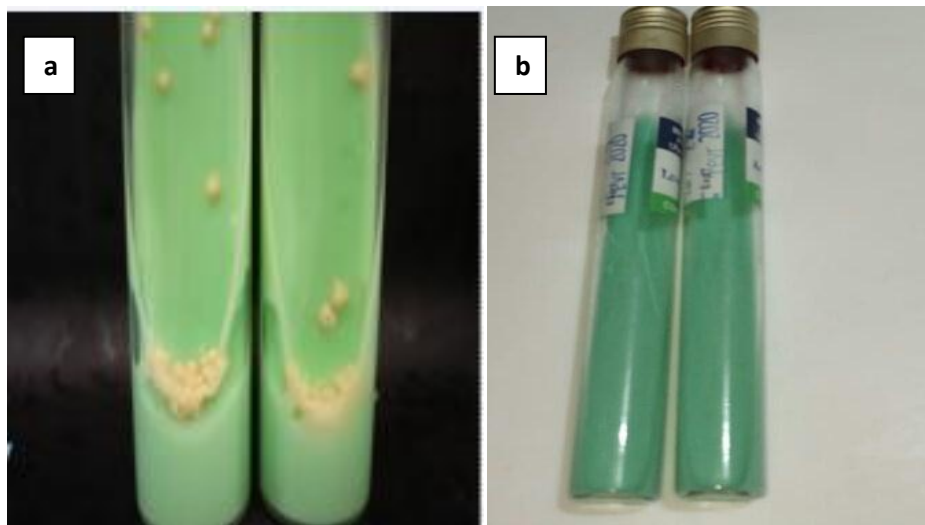


Figure 13 : *Mycobacterium tuberculosis* ou (BK) sur milieu de Lowenstein– Jensen.
(a) : culture positive ; (b) : culture négative

IX. Etude des cas de la tuberculose pulmonaire dans la province de Fès

Il s'agit d'une étude, réalisée au Centre de Diagnostic Spécifique de la Tuberculose (CDST) de Fès, sur les cas atteints par la tuberculose pulmonaire dans la province de Fès. Cette étude s'étale sur une période de deux ans (2017-2018), les paramètres étudiés sont : âge, sexe et saison.

Toutes les informations ont été recueillies en consultant le registre des résultats du Centre Diagnostic Spécifique de la Tuberculose (CDST).

Partie III : Résultats et discussion

X. Résultats

1. Cas de Tuberculose pulmonaire par rapport aux autres formes de Tuberculose

Notre étude sur la période 2017-2018, a montré que la tuberculose pulmonaire est la forme la plus courante de tuberculose dans la région de Fès (figure 14). En effet, 53.46% des cas sont atteints de la tuberculose pulmonaire. Les autres formes de tuberculose (tuberculose extra-pulmonaire), représentent 48,20%.

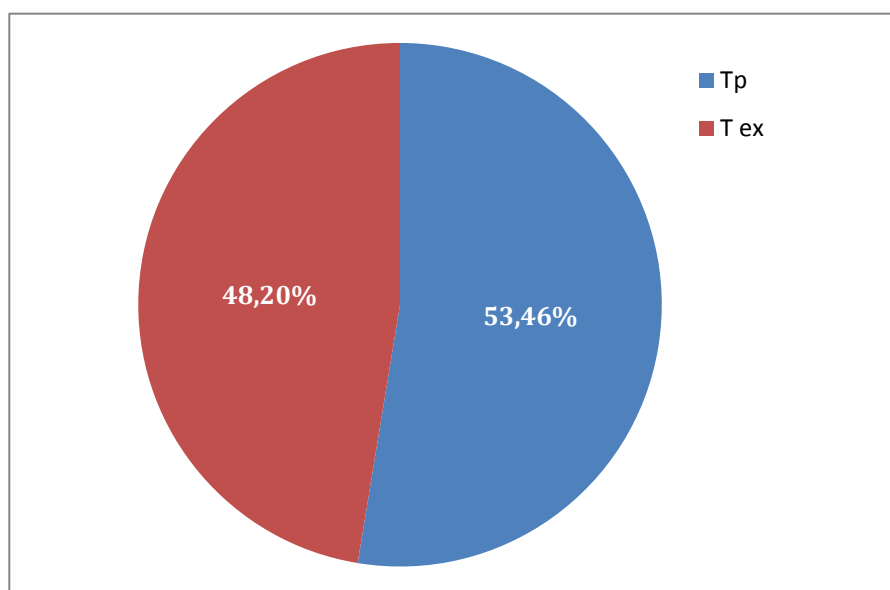


Figure 14 : Proportions de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire Enregistrées pendant la période 2017-2018.

2. Cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction des tranches d'âge

Les résultats de notre étude montrent que les sujets âgés de 15 à 25 ans et de 25 à 34 ans ont été les plus touchés par la tuberculose pulmonaire durant la période de notre étude. Cette tranche d'âge, constitue la force la plus active de la population.

Nous avons constaté que les enfants moins de 14 ans, ont été les moins touchés, cela pourrait être due à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que, la vaccination par le BCG (figure 15).

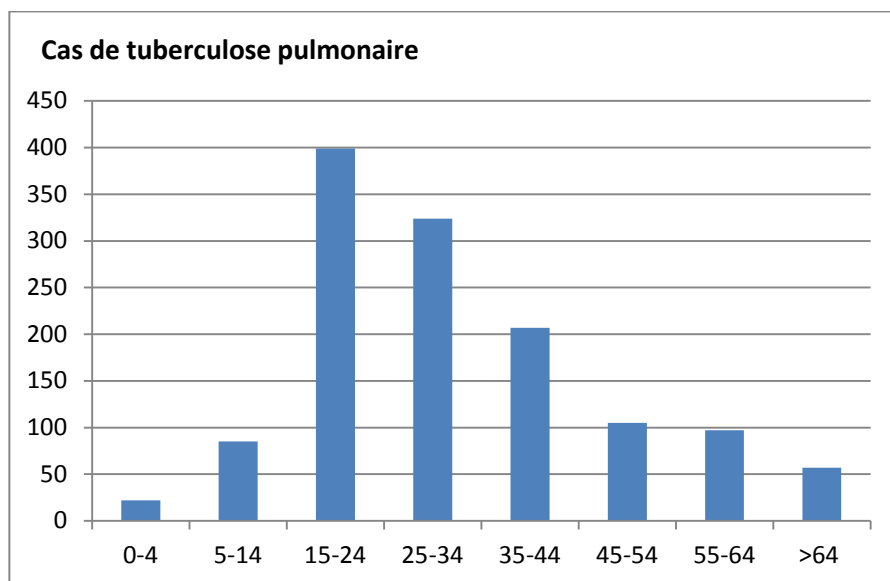


Figure 15 : Répartition des cas de la tuberculose pulmonaire en fonction de l'âge durant la période 2017-2018

3. Cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction de sexe

La figure 16 montre que 60,37% des cas atteints par la tuberculose pulmonaire sont de sexe masculin, contre 39,63% du sexe féminin. Donc, nous pouvons conclure que les hommes sont plus touchés par la tuberculose pulmonaire que les femmes.

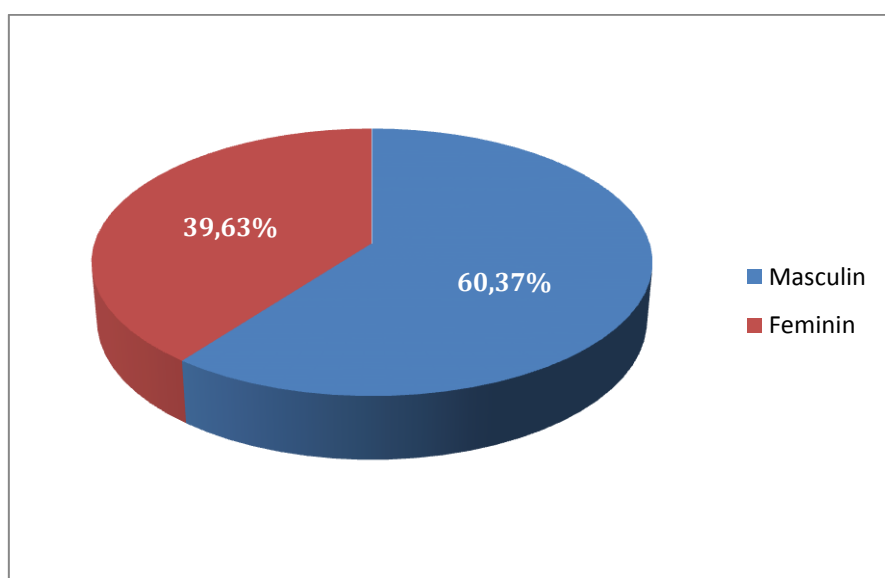


Figure 16 : Répartition de la tuberculose pulmonaire selon le sexe

4. Répartition des cas de la Tuberculose pulmonaire en fonction des saisons

Durant la période 2017-2018, nous avons enregistré une augmentation des cas infectés par la maladie de la tuberculose. Le nombre des cas infectés a passé de 59 dans le premier trimestre de 2017 à une valeur maximale 145 dans le premier trimestre de l'année 2018, correspondant à la saison hivernale (figure 17). Mais généralement, nous constatons que la tuberculose est présente durant toutes les saisons de l'année.

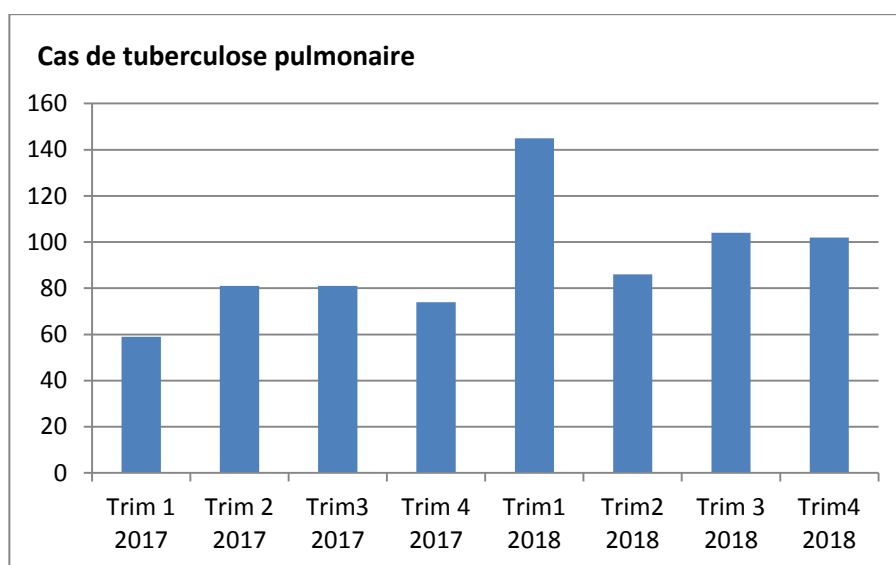


Figure 27: Répartition des cas de la tuberculose pulmonaire en fonction des mois

XI. Discussion

Malgré les efforts du ministre de la santé pour lutter contre la tuberculose, en utilisant divers moyens à savoir l'amélioration de la capacité de diagnostic, la prise en charge de l'infection latente, l'optimisation de l'approche vaccinale... , on constate que cette maladie ne cesse de se propager, surtout la forme pulmonaire.

Au cours de la période étudiée (2017-2018), nous avons enregistré que les sujets les plus touchés par cette maladie appartiennent à la tranche d'âge entre 15 et 34 ans. Des résultats similaires ont été rapportés par Christiane *et al.* (2014) dans la zone de santé de Lubumbashi, qui signalé que la majorité des patients infectés par la tuberculose pulmonaire appartiennent à la tranche d'âge entre 21 et 40 ans. Ceci pourrait être expliqué par le fait que ces derniers constitue la population la plus active, possédant plus d'interaction avec le milieu extérieure.

La tuberculose est également fréquente chez les jeunes immunodéprimés VIH et non-VIH. On estime 10 millions de sujets co-infectés VIH/tuberculose dans le monde. Par ailleurs, l'infection VIH accélère la tuberculose.

Dans cette étude, nous avons trouvé que la tuberculose pulmonaire touche plus les hommes, avec un pourcentage de 60,37 %, contre 39,63 % des cas du sexe féminin. Nacer L. et Lakhel N. (2018) ont rapporté des résultats similaires au sein du Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine. Ils ont remarqué que 63,86 % des cas tuberculeux sont des hommes contre 36,14 % des femmes. La prédominance masculine pourrait être expliquée par l'exposition des hommes aux facteurs de risques tels que, l'antécédent de tabagisme, alcoolisme, consommation de drogues et des maladies respiratoires professionnelles.

XII. Conclusion

La tuberculose est un problème de santé publique causée par le *Mycobacterium tuberculosis*. Le traitement de la tuberculose reste une contrainte pour les patients et une lourde charge pour le système de santé.

D'après notre étude effectuée au sein du Laboratoire d'Analyses Saiss, et les données du Centre Diagnostic Spécifique de la Tuberculose de Fès (CDST), nous avons pu souligner que cette maladie est belle et bien présente dans la région de Fès et que le nombre des cas infectés ne cesse d'augmenter. Nous avons marqué que la tuberculose pulmonaire est la plus fréquente par rapport aux autres formes extra-pulmonaires et que les hommes sont plus touchés par cette maladie, et spécialement la tranche d'âge de 15 à 34 ans.

Les résultats obtenus de notre étude nous permettent d'envisager les perspectives suivantes :

- Elargir une telle étude dans les autres villes pour avoir des données sur cette maladie à l'échelle nationale.
- Etudier le rôle de d'autres paramètres dans les infections tuberculeuses, à savoir, l'alimentation, l'hygiène et les facteurs socioéconomique. Cette étude est utile pour prendre des mesures préventives des infections tuberculeuses chez les sujets prédisposés.

Références bibliographiques

- Ait-Khaled N. et D-A. Enarson, 1999. Tuberculose. Manuel pour les étudiants en médecine. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires :Organisation Mondiale de la Santé.
- Aubry P, Gauzère B-A, 2018. Lèpre ou maladie de Hansen actualités 2018, Diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien.
- Billy C, Perronne C, 2004. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EncyclMédChir, Mal Inf.* ;1(2):81-98.
- Biomnis, 2012. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.
- Bouheraoua H, 2013. La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de Fresnes (EPSNF). Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en médecine : Médecine générale. Paris : Université de Diderot-Paris 7, P 124.
- Bouhbal F, Chaulet P, 2004. La tuberculose en Afrique. *Épidémiologie et mesures de lutte. MédecineTropicale*, 64 (N° 3), 224-228.
- Brosch R, A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2002);99(6):3684–89.
- Clémence M, Boireau L, 2015. Etude des caractéristiques intrinsèque du test interféron Gamma utilisé en série suite à une intradermotuberculation dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine en France et enquête sociologique auprès des acteurs locaux. Thèse pour le Doctorat vétérinaire. La faculté de médecine de Créteil.
- Gangadharam, P. R, A. J. Droubi, 1981. Identification of mycobacteria by smear examination of the culture. *Tubercle* 62: 123-127.
- Hill V, 2012. Phylogéographie mondiale des bacilles tuberculeux: contribution des outils moléculaires et bioinformatiques, et caractérisation des lignées génotypiques pour des études épidémiologiques et phylogénétiques. Thèse

pour l'obtention du grade de docteur de L'Université des ANTILLES et de la GUYANE .P:228.

- Hochedez P, Zeller V, Truffot C, Ansart S, Coumes E, Tubiana R, et al, 2003. Caractéristiques chimiques ,biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. Elsevier, pathologie biologie 496-502.
- Huchon G, 1994. Tuberculose. Paris : ESTEM. P 119. Huchon G, 1994. Tuberculose. Paris : ESTEM. P 119.
- Jawetz E., Melnick J.L. Adelberg E.A, 1968. Review of medical microbiology. 10V.
- Jesica Mazza-Stalder, LaurentNicod, Katia Jatton-Ogay, 2009. Mycobactéries non tuberculeuses : Quoi de neuf ? , revue médicale suisse ; 5 ,2344-50.
- KakisingiNgamaCh, ManikaMuteya M, Yves Isango Idi Lukusha, MatandaKapend S, MundongoTshamba H, Makinko P.I, MwambaMulumba C, et Kapend a Kalala L ? Profile épidémiologique et clinique de la tuberculose dans la zone de santé de Lubumbashi(DR Congo). 10.11604/pamj.2014.17.70.2445.
- Meyssonnier V, 2012. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI. Français, NNT : 2012PAO66665
- Nacer L, Lakhel N, 2018. Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au Laboratoire d'Hygiène de la Wilaya de Constantine. Mémoire Master. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, sp : 71.
- OMS, 2018. Plan strategique national pour la prevention et le controle de la tuberculose au maroc 2018-2021, epidemiologie de la tuberculose au maroc.
- PodemeKimonde N, 2008. Niveau de connaissance de la population du quartier ngombe-kinkuse sur les mesures preventives de la tuberculose. Université pedagogique national-gradué en science de la santé.
- Prodinger WM; eigentler A, Allergier F, Schonbauer M, Glawischnig W,2002. Infection of red deer cattle, and humans with Mycobacterium bovis subsp. Caprae in western Austria . J clinMicrobiol, 40: 2270-2272.

Tattevin, P., 2007. Tuberculosis treatment in 2007. *Med Mal Infect* 37: 617-628.

Traore I, 2011. Evaluation de la prise en charge de la tuberculose dans le district sanitaire de segou. Thèse de médecine. Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

World Health Organization, 2016. Global tuberculosis control. Report.

Annexe 1 : La fiche de paillasse