

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Science Biologique

Spécialité/Option: Immunologie Appliquée

**Profils descriptive et épidémiologique des cas de tuberculose dans la wilaya de Guelma et étude
des relations hôte-pathogène lors de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis***

Présenté par:

BENCHAABEN Khouloud

FENAZ Amira

LOUAAR Marwa

Devant le jury composé de:

Président: BAALI. S	M.A.A	Université de Guelma
Examineur: HEMICI. A	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur: BOUKEMARA. H	M.C.B	Université de Guelma

Juin 2022

Remerciements

Au terme de ce travail de mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements.

Nous tenons à remercier vivement le DIEU le tout puissant qui à éclairer nos chemin et pour la patience et la force qu'il nous a données afin de réaliser ce modeste travail.

*A notre encadreur : **Mme Boukemara Hanane**, pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant de diriger ce modeste travail, pour ses multiples conseils judicieux, son soutien, son encouragement et surtout sa gentillesse, pour les connaissances que vous nous avez apporté Veillez croire en mon profond respect.*

*Nous tenons aussi à remercier **Mr Baali salim** qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Nous remercions également **Mr Hemici Ahmed**. D'avoir accepté d'Examiner ce modeste travail.*

*N'omettons pas de remercier le directeur d'établissement de santé publique Said Bedjaoui Pour nous avoir permis d'effectuer notre stage pratique ainsi que **Dr Boudjamaa Namoune**.*

*Nos reconnaissances, nos vives gratitude et nos sincères remerciements vont aussi aux personnels de service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) de Quelma et particulièrement **Boussaha Amina, Zitouni Hanen, et Abdelghani Wafa**, pour leur aide, leurs conseils et pour les moyens qu'ils ont mis à notre disposition, et leur assistance à la réalisation de ce stage.*

Enfin, nous souhaitons adresser tous nos profonds remerciements à tous ceux qui de près ou de loin se sont associés pour l'élaboration de ce modeste travail.



Dédicace



Avant tout, nous remercions « ALLAH » le tout puissant pour nous avoir donné la force et la patience pour mener à terme ce travail Alhamdoulilah.

Je dédie cet événement marquant de ma vie à :

A celle qui a tout sacrifier tout fait et était avec moi pas par pas dès je suis venu dans ce monde et pour que je suis la aujourd'hui ma chère mère. « SOUAD EIMNASRI »

Mon père j'ai fait de mon mieux pour que tu gardes la tête haute fière de moi.

« ABD ELHAK BENCHABANE »

Ma sœur « KHAOULA » et son mari « SEBTI » un frère d'une autre mère les deux qui m'a toujours encouragé d'avancer et me pousse de faire mieux.

Mon frère « ABD ELMOUMEN » et Ma sœur « KHALIDA » la lumière de ma vie si vous n'étiez pas je ne serais jamais.

L'homme de ma vie « BASSEM SEHAILIA » mon seul et unique, mon soutien, le cadeau que la vie m'a offert qu'était à mes côtés dans les hauts et les bas

Merci d'être toi d'être toujours là.

Mes neveux « IBERAHIM » et « ABD ARAHMANE » mon âme qui changeaient ma vie depuis leur naissance.

Ma compagne d'étude et dans ma vie quotidienne, tu es ma sœur dans toute la vie, et que Dieu t'accorde le succès dans ce que tu demandes et espère « RAYEN LAMOURI ».

A ma grand -mère, toute la famille, mes proches et a ceux qui donnent de l'amour et la vivacité « SOUHILA, WISSAL KATER ELNNADA, WEJDEN, MALAK ».

A mes chers amis qui ont partagées les bons et horribles moments durant ces années « IBTISSEM, ZINEB, AMEL, RAYEN G, DJOUMANA, RANIA, DOUNIA AMANI, MANAL, HAWA, Ferail, KHAOULA, Bouthaiena, YOUSSEFA, Marwa, Amira, Marwa, Amani Asia »

En fin je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Khouloud



Dédicace



Je remercie tout d'abord, **Allah**, Le tout puissant e clément de m'avoir inspiré et m'avoir guidé dans le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenue.

Je dédie ce modeste travail aux

A mon très cher père l'homme de ma vie **AHMED**, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, pour sa confiance, ses encouragements et son soutien. Durant tout mon cursus universitaire, de ma tendre enfance jusqu'à nos jours. Le meilleur papa du monde.

chère mère **RAZIKA**, la lumière de ma vie, pour sa confiance, sa patience et son encouragement durant toutes ces années. Les prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te souhaite une vie pleine de joie, de santé et de bonheur. Que Dieu te garde pour moi.

À mes belles sœurs et mes chers frères: **lamia**, **Nourdine**, **bilale**, qui a été toujours présente pour moi, Je te souhaite une vie pleine de bonheur et une carrière pleine de gloire.

Mon grand-père et ma grand-mère: **ahmed athmani**, **rachida chirouf**, **Gania fenaz**.

A la fille de ma sœur **mereime albatoul** et son mari **MOUHEMED**

À tout ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

Tous les enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon parcours éducatif.

À tous mes amies et en particulier: **Aya**, **kenza**, **marwa**, **malak**, **Assil**, **meriem**.

Khouloud, **karima**, **choukran**, **yousra**, **Bouthaina**, **Nesrin**, **Chahra**, **Mofida**, **Wassila**.....

Merci à tous

Amira



Dédicace



Je remercie Allah le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie cet événement marquant de ma vie à:

A ma très chère mère

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous être une mère formidable. Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix " Père Exemplaire ".

Mon Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

À mes sœurs: Chaima, Ahlem et mon frère Sami.

À mon mari Djamel qui m'a remonté le moral et s'est tenu à mes côtés.

Tous les enseignants qui m'ont suivi tout au long de mon parcours scolaire, en particulier Ms. Maftah.

A tous mes amis et en particulier: Amira, Khouloud, Sarah, Zeyneb, Manel et Marwa.

En fin je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Marwa

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
Figure 1	Structure interne d'une mycobactérie tuberculeuse au microscope électronique	7
Figure 2	Colonies de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en forme de chou fleur	8
Figure 3	Radiographie d'un tuberculeux pulmonaire	14
Figure 4	BAAR à la coloration de Ziehl	16
Figure 5	Schéma récapitulatif des PRR impliqués dans la reconnaissance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	26
Figure 6	Principales caractéristique des nombres de la famille IL-22 et leurs effets dans la cellule réponse aux maladies infectieuses mycobactériennes.	37
Figure 7	Le facteur de nécrose tumorale est impliqué à plusieurs étapes dans la réponses antibactériennes et inflammatoires à l'infection a <i>M. tuberculosis</i> .	41
Figure 8	Les différentes interleukine-17 et leurs récepteurs.	42
Figure 9	Situation géographique de l'état de Guelma	46
Figure 10	Confection du frottis à partir d'un crachat	47
Figure 11	La fixation du frottis par le passage de chaleur.	48
Figure 12	La coloration des frottis a la phischine phéniquée.	48
Figure 13	Flambage des lames.	49
Figure 14	Rinçage des lames avec la fuchsine.	49
Figure 15	Rinçage des lames avec le l'eau.	49

Figure 16	La décoloration des frottis a l'acide sulfurique.	50
Figure 17	La contre coloration au bleu de méthylène.	50
Figure 18	Lecture en créneau de la lame.	51
Figure 19	Résultats de l'examen microscopique des frottis après coloration de Ziehl-Nelson grossissement $\times 100$.	52
Figure 20	La localisation de la tuberculose depuis l'année 2017 jusqu'à l'année 2021	54
Figure 21	Répartition des patients selon le sexe	54
Figure 22	Répartition des cas de la tuberculose selon l'âge	55
Figure 23	Répartition de la tuberculose dans les années (2017-2021).	56

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
Tableau 1	Les 05 groupes d'antituberculeux de la lire et la 2eme ligne	19
Tableau 2	Expression des résultats de l'examen microscopique Solon le nombre de bacilles observés par champs microscopique au grossissement 100. Proposition de l'OMS	53
Tableau 3	Répartition des cas de tuberculose selon la localisation aux l'années 2017 à l'année 2021.	53
Tableau 4	Répartition des patients selon le sexe	54
Tableau 5	Répartition des cas de la tuberculose selon l'âge	55
Tableau 6	Répartition de la tuberculose durant les 5 ans étudiés (2017-2021)	55

Liste des abréviations

- ADN:** Acide Désoxyribonucléique.
- AIM:** Absent in Melnoma
- APCs:** Antigen-presenting cell.
- BAAR:** Bacilles Acido-alcool-résistants.
- BCG:** Bacille de Calmette et Guérin.
- BK:** Bacilli de Koch.
- CD:** Cellule Dentritique.
- CFP-10:** 10 KDa Culture Filtrate antigen.
- cGAS:** cGAMP synthase.
- CLR:** C-type Lectins Receptors.
- CMH:** Cellules Majeur d'Histocompatibilité.
- CR:** Récepteur du Complément.
- CXCL:** Chemokine (C-X-C motif) Ligand.
- E:** Ethambutol.
- ESAT-6:** 6KD-Early Secreted Antigenic Target.
- ESX-1:** ESAT-6 Secretion system-1.
- GMP-AMP:** Cyclique synthase.
- IDR:** Intradermoréaction.
- IFN:** Interféron.
- IL:** Interleukine.
- IL-1RAcP:** IL-1 Receptor Accessory Protein.
- INH ou H:** Isoniazide.
- iNOS:** inducible Nitric Oxide Synthase.
- IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique
- LED:** Light Emitting Diode.
- LRR:** Leucine Rich Repeat.

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein 1.

MMP-9: Matrix Metalloprotease 9.

Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*.

MyD88: Myeloid Differentiation response protein 88.

NF- κ B: Nuclear Factor-Kappa B.

NK: Natural Killer.

NOD: Domaine Oligomérisation de liaison aux Nucléotides.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

ONS: Office National des Statistiques.

PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns.

PGL-1: Phenolic Glycolipid 1.

PIB: Produit intérieur brut.

PRR: Pattern Recognition Receptors.

R: Rifampicine.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

SR: Scavenger Receptors.

TB: Tuberculose.

TEP: Tuberculose extra pulmonaire.

Th: T helper.

TIR8: Toll/IL-1 Receptor 8.

TLR: Toll like Receptor.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

TP: Tuberculose pulmonaire.

VIH: Virus d'immunodéficience humaine.

Z: Pyrazinamide.

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
I. Généralité sur la tuberculose	
1. Définition de la tuberculose.....	3
2. Historique et dates marquantes de la tuberculose.....	3
3. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde	4
3.1. Agent pathogènes	4
3.1.1. Taxonomie des mycobactéries	4
3.1.2. Classification des mycobactéries.....	5
3.1.2.1. Le complexe Mycobacterium tuberculosis (M. typiques).....	5
3.1.2.2. Mycobactéries non tuberculeuses (M. atypiques).....	6
3.1.2.3. Mycobactérium lèpreux: ou bacille de Hansen.....	6
3.1.3. Caractère de la mycobactérie.....	6
3.1.3.1. Caractère morphologique	6
3.1.3.2. Caractère culturels.....	7
3.1.3.3. Caractère biochimique	8
3.1.3.4. Caractère génétique	8
3.1.3.5. Habitat	9
3.2. Mode de transmission.....	9
3.3. Facteur favorisants.....	10
3.4. Distribution géographique et incidence	10
3.4.1. Dans le monde	10
3.4.2. Dans l'Afrique.....	10
3.4.3. Dans l'Algérie	11
4. Les facteurs de risque	12
4.1. Les facteurs de risque individuel.....	12
4.1.1. Le sexe.....	12
4.1.2. L'âge	12
4.2. Les facteurs de risque sociaux ou collectif.....	12
5. physiopathologie.....	13

6. Diagnostic.....	13
6.1. Diagnostic présomptif clinique.....	13
6.1.1. Signes fonctionnels respiratoires	14
6.1.2. Signes généraux	14
6.1.3. Signes cliniques	14
6.2. Diagnostic radiologique du thorax de face et profil	14
6.2.1. L'infiltrat	15
6.2.2. Les nodules	15
6.2.3. Le tuberculome	15
6.2.4. Les cavernes	15
6.3. Diagnostic certitude examens bactériologiques des l'expectoration	15
6.3.1. Examen des frottis d'expectoration	15
6.3.1.1. Recueil des prélèvements	15
6.3.1.2. L'examen microscopique direct.....	16
6.4. La culture.....	17
6.5. Tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose.....	17
6.6. Intradermoréaction.....	17
7. traitements	18
7-1- Approche thérapeutique	18
7-1-2- Choix d'antibiothérapie.....	19
7.1.2. Durée de l'antibiotique.....	20
7.1.3. Sensibilité aux antibiotiques.....	20
7.1.4. Résistance aux anti -bacillaires.....	21
7.2. Stratégies préventives	21
7.2.1. Isolement	21
7.2.2. Tuberculose et infection à VIH	22
7.2.3. Vaccination.....	22
7.2.4. Tuberculose latente.....	22
7.2.5. Surveillance et prévention	23
7.2.5.1. Surveillance	23
7.2.5.2. Prévention.....	24
II. La réponse de l'hôte a <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
1. La réponse de l'hôte à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	25
1.1. La réponse immunitaire innée	25
1.1.1. Motifs mycobactériens et récepteurs de l'immunité	25

a) Les lectines de type C.....	26
b) Les récepteurs Toll-like.....	27
c) Nouveau senseur de l'immunité : cGAS/STING	28
d) Polymorphismes chez l'homme.....	29
2. Les cellules impliquées dans la réponse innée et formation du granulome.....	29
a) Les macrophage.....	30
b) Les neutrophiles	30
c) Cellules dendritique.....	31
d) Initiation du granulome	31
B. Immunité adaptative et maintien actif des granulomes.....	32
C. Les médiateurs de l'immunité	34
1. La famille de l'interleukine -12 et l'interféron- γ	34
a) L'interleukine-12 et l'interféron- γ	35
b) L'interleukine-23	37
2. La famille de l'interleukine-1.....	38
a) L'interleukine-1 α et l'interleukine-1 β	38
b) L'interleukine-36.....	39
3. Le facteur de nécrose tumorale.....	40
4. L'interleukine-17 et L'interleukine-22.....	41
III. Exploitation du système immunitaire de l'hôte par <i>M. tuberculosis</i>	43
Partie pratique	
Matériel et méthodes	
I. Cadre d'étude	45
II. Objectifs d'étude.....	45
III. Région d'étude.....	45
1. Présentation de la ville de Guelma	45
2. Situation géographique privilégiée.....	45
3. Le climat de Guelma.....	46
IV. des méthodes d'études	47
1. La nature et la durée d'étude	47
2. Documents consultés	47
3. Technique de l'examen microscopique.....	47
3.1. Confection du frottis à partir d'un crachat	47
3.2. Fixation du frottis	48
3.3. Coloration de Ziehl Neelsen	48

a) Coloration	48
b) Décoloration	49
c) Contre coloration	50
3.4. Lecture et interprétation des résultats	50
a) Mise au point	51
b) Lecture en créneau	51

Résultats et Discussion

V. Résultats	52
1. Observation microscopique des lames après coloration de Ziehl-Nelson.....	52
2. Localisation de la tuberculose	53
3. Répartition par Sexe	54
4. Répartition selon l'âge.....	55
5. Répartition de la tuberculose selon l'année.....	55
Discussion	57
Conclusion	59
Référence bibliographique.....	57

Résumé

Abstract

ملخص

Introduction

Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse contagieuse qui constitue un problème majeur de santé publique dans le monde, la transmission de la tuberculose est interhumaine et se fait par voie aérienne (**Bentajer, 2020**). La TB humaine est due principalement à un nombre limité de variant d'une espèce de Mycobactéries regroupés sous l'appellation de « Complexe *Mycobacterium tuberculosis* » (MTBC) dont la plus importante est *Mycobacterium tuberculosis* connue aussi sous l'appellation de BK pour « Bacille de Koch ». Cette dernière cause la majorité des cas de TB humaine (**Togo, 2011**). En effet, plus d'un tiers de la population mondiale est infecté par le BK. L'homme demeure actuellement le principal réservoir naturel de *Mycobacterium tuberculosis*, mais la maladie touche également de nombreuses espèces animales. Les poumons qui constitue la localisation la plus fréquente de BK sont à la fois la porte d'entrée des bacilles tuberculeux et l'organe de prédilection pour le développement de la maladie. La tuberculose pulmonaire est la seule forme contagieuse de la maladie. (**Botella, 2011; Ratovonirina, 2017**).

L'agent pathogène humain, *Mycobacterium tuberculosis* est capable de survivre à l'intérieur des cellules hôtes et de résister à la clairance immunitaire. Cette bactérie est capable d'inhiber la fonction des macrophages, cellules du système immunitaire inné dont le rôle est de reconnaître et de tuer les microorganismes infectieux (**Blanc et al., 2017**). Le diagnostic précoce des sujets atteints est un élément majeur afin de limiter la transmission de la tuberculose et donc de lutter contre la tuberculose (**Olivier, 2003**), diagnostic est important. La mise en évidence du bacille de koch requiert des moyens divers dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter grâce aux progrès technologiques. Les investigations de diagnostic doivent être adaptées en fonction du type de tuberculose suspecté mais il faut toujours demander un examen bactériologique qui est le seul à permettre la confirmation de la maladie. Si la tuberculose suspectée n'est pas confirmée, le patient doit être référé à un spécialiste. Le traitement adéquat des patients constitue un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose. L'isolement des cas contagieux contribue également à limiter la transmission (**Jabri et al., 2016**).

La lutte contre la TB dépend aussi de la vaccination par le BCG. Celle-ci a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de tuberculose précoce, méningites et miliaries tuberculeuses en particulier (**Bara, 2008**). La vaccination permet ainsi d'éviter entre 2 à 3 millions de décès par an dans le monde (**Curtis, 2015**), l'OMS maintient ses recommandations concernant la vaccination systématique des enfants dès la naissance (**El Hamdaui, 2022**).

L'objectif de ce travail est d'évaluer le profil épidémiologique, et évolutif de la tuberculose dans la région de Guelma à travers des cas rassemblés au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (S.C.T.M.R.) de la Wilaya de Guelma et d'identifier suite à une étude théorique les relations hôte-pathogène lors de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* et situation épidémiologique de la tuberculose.

Notre travail est subdivisé en deux grandes parties: une partie théorique et une partie pratique.

Dans la partie théorique, nous rapportant les connaissances actuelles sur la tuberculose. Ainsi que, un diagnostic présomptif clinique dans le quel nous parlerons de traitement. Dans la partie pratique, nous essaierons d'évalue Interconnexion de *Mycobacterium tuberculosis* avec le système immunitaire de l'hôte.

Ce travail est aussi enrichi par une partie pratique dans laquelle on a effectué une étude statistique rétrospective sur l'évolution de la tuberculose aux cours des années (2017– 2021) à Guelma.

I. Généralité de la tuberculose

1. Définition de la tuberculose

La tuberculose (TB) est une maladie bactérienne contagieuse, endémo-épidémique, à transmission essentiellement interhumaine due au complexe *Mycobactérium tuberculosis* (*Mtb*) incluant *Mycobactérium tuberculosis hominis*, *Mycobactérium bovis* et *Mycobactérium africanum* (Koné *et al.*, 2021), commune à l'homme et à certains animaux et caractérisée par la formation de TB inflammatoires (BA, 2020). Cette maladie est mortelle mais curable qui constitue jusqu'à nos jours l'une des maladies les plus meurtrières dans le monde et particulièrement dans les pays en voie de développement (Ratovonirina, 2017).

La transmission de la maladie est aérienne. Les vecteurs sont les résidus de condensation de sécrétions respiratoires aérosolisées émises par un patient contagieux. En cas d'infection pérenne, celle-ci est d'abord latente puis évolue facultativement vers une tuberculose (maladie) après quelques mois à quelques années (Maillet *et al.*, 2020). L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission, mais le bacille peut atteindre d'autres organes, réalisant la tuberculose extra-pulmonaire (TEP) (Koné *et al.*, 2021).

2. Historique et dates marquantes de la tuberculose

L'histoire de la TB est difficile à exposer de manière systématique et synthétique. Elle porte en effet sur une infection dont les origines semblent remonter à celle du genre humain et de la vie en société. L'unité nosologique et la cause effective n'ont été connues qu'à partir du XIX siècle (Guedenon, 2008). Jadis appelée phthisie, ce qui signifiait "dépérissement (Briand, 2016).

En 1882 Koch découvre le bacille tuberculeux humains: tuberculosis et réussit sa culture sur le sérum de coagulé en 1884 (Sango, 2006). En 1890 aussi, la tuberculine est mise au point par Robert Kock et plusieurs auteurs, Koch et Gutmann proposent de l'utiliser pour le diagnostic de la TB en 1891 (Bendadda, 2003). En 1892, l'État préconise d'éliminer les animaux réagissant positivement à la tuberculine (Bendadda, 2003). La tuberculine ne sera utilisée par la suite qu'en 1909 pour mettre en évidence l'allergie à cette substance.

En 1921, Le médecin Albert Calmette et le vétérinaire Camille Guérin mettent au point le BCG, vaccin contre la souche bovine (Guedenon, 2008). Les premières thérapies médicamenteuses commencèrent en 1944. Cette étape marqua une étape très importante dans l'histoire de la TB. Des composés tels que le sanocrysin (sel D'or proposé par Robert Koch)

La vitamine D, des sulfonamides dont les efficacités n'ont jamais été prouvées ont été testées au tout début des thérapies antituberculeuses (**Ratovonirina, 2017**).

En 1990, la TB est reconnue comme un des problèmes majeurs de santé publique, en 1998 le génome de *Mtb* est identifié et en 2013 la TB multirésistante est responsable de 1,5 million de décès dans le monde (**Lekehal, 2017**). L'année 2007 a vu un changement majeur dans la stratégie de lutte contre la TB avec la suspension de l'obligation vaccinale au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés. Cette décision a été prise devant la constatation d'une diminution progressive de l'incidence de la maladie depuis 40 ans (**Appia, 2013**).

3. Epidémiologie de la tuberculose dans le monde

3.1. Agent pathogènes

3.1.1. Taxonomie des mycobactéries

La taxonomie classe les cellules du complexe *Mtb* dans le règne des procaryotes (Bacteria), à l'embranchement ou phylum et à la classe des Actinobacteria, la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Actinomycetales, le sous-ordre des Corynebacterineae, à la famille des Mycobacteriaceae et au genre Mycobactérium (**Emane, 2016**). Les mycobactéries comprennent plus de 100 espèces (**Bouklata, 2016**).

Certaines mycobactéries sont responsables d'autre forme de maladie, ainsi on distingue entre autre (**Sylvester, 2011**):

- *Mycobactérium Africana*
- *Mycobacterium bovis*
- *Mycobactérium leprae*

Le genre Mycobactérium est défini par 3 critères (**Deschaseaux, 2005**):

- *L'acido-alcool-résistance*

L'acido-alcool-résistance est une propriété liée à la richesse de la paroi bactérienne en lipides et entraîne une imperméabilité aux colorants usuels ainsi qu'une résistance à la décoloration par un traitement acide/alcool. En revanche, la paroi fixe de façon intense les colorants alcalins tels que la fuchsine basique, Seules des techniques dérivées de la méthode

de Ziehl-Neelsen permettent leur détection par coloration (**Hocquaut, 2018**), cette technique est utilisée pour la réalisation de l'examen microscopique (**Deschaseaux, 2005**).

- La composition en acides mycoliques (**Diande, 2010**):

La composition en acides mycoliques est en outre un élément essentiel pour la caractérisation des différents genres du groupe "*généra mycolata*" et des espèces *mycobactériennes*. D'autres lipides (acides gras courts ou polyméthylramifiés, alcools gras, phénolglycolipides, peptidoglycolipides) constituent des marqueurs chimiotaxonomiques remarquables pour l'identification de nombreuses espèces.

- Le contenu de l'acide désoxyribonucléique en Guanine et Cytosine (**Kolia, 2018**):

Une valeur élevée de la teneur en guanine-cytosine (61 % à 71 %) de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des *Mycobactérium* à l'exclusion de *Mycobactérium lepres* (54-57 %).

3.1.2. Classification des mycobactéries

Le genre *Mycobactérium* renferme des espèces réputées pathogènes aussi bien pour l'homme que pour l'animal, ainsi que des espèces opportunistes et saprophytes généralement qualifiées d'atypiques, anonymes ou encore, espèces non tuberculeuses et la TB et la lèpre (**Bendadda, 2003**):

3.1.2.1. Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (M. typiques):

Le complexe *Mtp* est l'agent principalement responsable des cas de TB rencontrés chez l'Homme. Cet pathogène spécifique de l'homme est aussi capable d'infecter certaines espèces animales vivantes (Chien, chat) (**Bagayoko, 2011**). Dans certains cas, la TB humaine peut être causée par d'autres mycobactéries (**Briand, 2016**):

- *Mycobactérium bovis* qui est retrouvé dans la TB des bovidés (**Hocquaut, 2018**).
- *Mycobactérium africanum* est responsable des TB humaines en Afrique, cette espèce est plus rare en Europe.
- *Mycobactérium microti* est une espèce très peu pathogène pour l'homme qui infecte les rongeurs et les bovins (**frotta et al, 2004**).
- *Mycobactérium Canetti* est rarement responsable de TB, ces cas ont été décrits en Afrique (**Deschaseaux, 2005**).

3.1.2.2. *Mycobactéries non tuberculeuses* (M. atypiques):

Les *Mycobactéries non tuberculeuses* (M. atypiques) sont présentées dans l'environnement et chez les animaux et se comportent chez l'homme comme des opportunistes. Elles sont la cause de mycobactérioses, en particulier en cas de déficience des défenses immunitaires. Cependant seul un petit nombre de ces bactéries jouent un rôle significatif en pathologie humaine (**Briand, 2016**). Notons, par exemple (**Mathys, 2010**):

- *Mycobacterium avium*-intracellulaire: agent responsable de maladies respiratoires.
- *Mycobacterium ulcerans*: agent responsable de l'ulcère de Buruli (nécroses Chroniques de la peau et des tissus mous).
- *Mycobacterium marinum*: agent responsable d'infections cutanées torpides (maladie des aquariums).
- *Mycobacterium abscessus*: agent responsable d'infections cutanées et pulmonaires (notamment chez les patients mucoviscidosiques).

3.1.2.3. *Mycobactérium lèpres*: ou bacille de Hansen:

Mycobactérium lèpres est un parasite intracellulaire obligé. Il est responsable de la lèpre chez l'homme et se confine majoritairement dans les cellules de la peau, les testicules et les nerfs périphériques (**Engohang-Ndong, 2003**).

3.1.3. Caractère de la mycobactérie

3.1.3.1. Caractère morphologique

Mycobacterium tuberculosis se présente sous la forme d'un fin bâtonnet, de 1 à 10µm de long et de 0,2 à 0,6 µm de large, d'où le nom de « bacille » (**Fig. 1**). Les bacilles tuberculeux sont rectilignes ou légèrement incurvés, aérobies ou microaérophiles, non sporulants et dépourvus de capsule. La croissance de *Mtb* est particulièrement lente avec un temps de génération moyen de 20 h (**Harshey et Ramakrishnan, 1977**).

L'enveloppe mycobactérienne est constituée de trois éléments majeurs: la membrane cytoplasmique (assemblage de lipides associés à des protéines pour former une bicouche lipidique asymétrique) entourée d'une paroi cellulaire riche en lipides et en sucres, elle-même encerclée d'une capsule de polysaccharides, de protéines et d'une faible quantité de lipides. Ainsi, du cytoplasme vers l'extérieur de la bactérie, on distingue: le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques (**Koumba Yoya, 2010**).

Une des caractéristiques majeures de ces mycobactéries est la richesse de la paroi en lipides (60%) et en particulier, en acides mycoliques (acides gras à longue chaîne). Ce qui les rend imperméables aux colorants basiques. Pour observer 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, d'où l'appellation de bacille acido-alcool-résistant ou BAAR (**Razafimahatratre, 2017**).

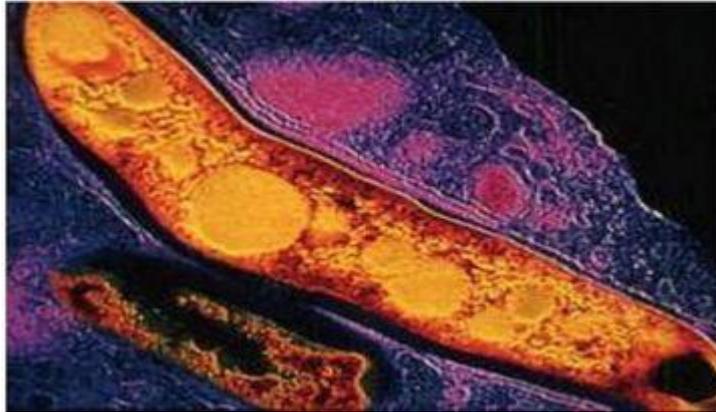


Figure1: Structure interne d'une mycobactérie tuberculeuse au microscope électronique (**Koumba Yoya, 2010**).

3.1.3.2. Caractère culturaux

Les mycobactéries se différencient de la plupart des autres germes par leurs exigences métaboliques. Elles se caractérisent par une croissance lente, avec un temps de génération de 2 à 20 heures selon les espèces. Lors de l'isolement, les bacilles tuberculeux se développent très lentement, en quelques semaines à quelques mois. Lors de leur repiquage, la culture est plus rapide: elle apparaît une dizaine de jours (**Bendadda, 2003**).

Mycobacterium tuberculosis est aérobic stricte, cultive entre 30 et 40°C avec une température optimale à 35°-37°C et à pH 6,7-6,9. Son isolement sur milieu de Löwenstein-Jensen additionné de 0,75 % de glycérine est très lente (multiplication toutes les 20 heures en moyenne). Sur ce milieu, les colonies qui se développent en 3 à 4 semaines ont un aspect caractéristique (**fig. 2**). Si le milieu est bien aéré (ni humide, ni desséché), elles sont sèches, verruqueuses (rugueuses), en « chou-fleur ». Elles peuvent atteindre 5 à 10 mm de diamètre d'où elles sont dites eugéniques. Elles sont de couleur crème, se détachent facilement du milieu de culture et se dispersent mal dans l'eau après coloration du bacille par la méthode de Ziehl-Neelsen, il se présente comme un bâtonnet rouge de 1µm de long sur 0,2 µm de

large, légèrement incurvé, à extrémités arrondies si le frottis a été confectionné avec une culture en milieu liquide, après coloration les bacilles se présentent sous forme d'amas formant un aspect de corde ou de moustache (**Diande, 2010**).



Figure 2: Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* en forme de chou fleur (**Diande, 2010**).

3.1.3.3. Caractère biochimique

Le bacille de Koch (BK) est aérobic strict, d'où sa localisation préférentielle dans les poumons et a un métabolisme oxydatif (**Gayout, 2015**). Sont sensibles à la chaleur (détruites après une exposition de vingt minutes à 60°C ou vingt secondes à 75°C) à la lumière (**Matrat, 2014**), l'identification des mycobactéries repose alors sur une batterie d'épreuves biochimiques (**BA, 2020**):

- Présence de la catalase à 22°C
- Présence de la peroxydase, de glucosidase, d'uréase et d'aryle-sulfate
- Réduction des nitrates
- Production d'acide nicotinique
- Transformation du citrate en fer ammoniacal

La catalase décompose l'eau oxygénée. Toutes les mycobactéries synthétisent de la catalase à 22°C exceptées certaines souches isoniazido-résistantes de *M. bovis* et *Mtb*. Les souches de *Mtb* produisent une importante quantité de d'acide nicotinique dont la présence est relevée par le bromure de cyanogène à 10% et l'aniline. Elles présentent aussi une enzyme permettant de réduire les nitrates.

3.1.3.4. Caractère génétique

Le génome de la souche *Mtb* a été entièrement séquencé, il comprend plus de 4.4 méga bases correspondant à 4000 gènes des protéines et 50 gènes codant des acides ribonucléiques

(Nacer et Lakhel, 2018). Les espèces du complexe *Mtb* ont de fortes similarités de séquence ADN (>99,9%) (Garnier et al., 2003 ; Smith et al., 2009), des séquences d'ARNT 16S des régions intergéniques 16S-23S très conservées entre les différentes souches (Frothingham et al., 1994), malgré cette similarité génétique, un important polymorphisme est observé dans les séquences répétées et dans certaines régions mobiles du génome (Razafimahatratre, 2017).

La stabilité génétique est remarquable avec un niveau de variation allélique très faible (Waaziz, 2015).

3.1.3.5. Habitat

Ces mycobactéries sont présentes dans l'environnement et avec une particulière fréquence dans les systèmes de distribution d'eau chaude. La pénétration des mycobactéries dans l'organisme se fait principalement par colonisation digestive ou éventuellement respiratoire. Il n'y a pas de contamination interhumaine documentée (Chassagnol, 2005).

3.2. Mode de transmission

La tuberculose se transmet par vole aérienne. La contamination se fait par inhalation de gouttelettes infectantes ou « gouttelettes de Flügge » de taille inférieure à 5 µm émises sous forme d'aérosol par un patient avec une TB pulmonaire en phase active, en toussant, en crachant, en parlant ou en éternuant (Ratovonirina, 2017).

Ce sont des particules de 2 à 5 µm qui représentent le véhicule majeur de transmission. Chacune de ces particules renferme de 1 à 10 bacilles. Ces particules restent en suspension dans l'air ambiant. 99 % des particules sont inactivées dès leur émission et seule une fraction de 1 % survit pendant quelques (Chassagnol, 2005).

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents l'inoculation muqueuse ou cutanée est rare, toutefois des cas ont été observés chez des personnels de laboratoire. La contamination digestive par *M. bovis* peut survenir par la consommation de lait de vache. Une personne exposée à un patient contagieux n'est nécessairement infectée, la probabilité de la contamination par *Mtb* dépend de 3 facteurs (Waaziz, 2015):

- La contagiosité du patient source: statut bactériologique positif. Virulence des bactéries (certaines souches sont hautement transmissibles).
- L'environnement de l'exposition Les petites pièces non ventilées sont les conditions favorables de la transmission. La proximité du patient source.
- La durée d'exposition: les personnes en contact étroit avec les patients.

3.3. Facteur favorisants

Tout sujet peut développer une tuberculose pulmonaire (TP), mais certaines conditions majorent ce risque (**Bagayoko, 2011**):

- Infection à virus d'immunodéficience humaine (VIH)
- Migration des populations originaires de pays à fortes endémies tuberculeuses
- Problèmes sociaux (précarité et promiscuité)
- Immunodépression autre que le VIH (Diabète, Cancer, Hémopathie maligne, corticothérapie)
- Toxicomanie
- Profession de santé en raison du contact avec des sujets tuberculeux très contagieux

3.4. Distribution géographique et incidence

3.4.1. Dans le monde

La tuberculose représente encore de nos jours un problème de santé publique majeur. En 2014, on estime que cette maladie a provoqué le décès d'1,5 million d'individus à travers le monde dont 0,4 million présentant une co-infection avec ne VIH (**Troegler, 2016**).

A l'échelle mondiale, 14 millions de personnes ont une co-infection TB/VIH et 70 % d'entre elles vivent en Afrique. Dans la plus grande partie de l'Afrique orientale et de l'Afrique australe, où les taux de prévalence de la co-infection TB/VIH sont les plus élevés du monde. La moitié de tous les nouveaux cas de TB enregistrés chaque année dans le monde (4,5 millions sur 9 millions) se produisent dans 6 pays d'Asie: le Bangladesh, la Chine, l'Inde, l'Indonésie, le Pakistan et les Philippines. Dans l'ensemble de l'Afrique, le nombre de tuberculeux augmente au rythme très soutenu de 4 % par an. La TB est à l'origine d'au moins 11 % des décès par SIDA, voire peut-être de 50 %. Si l'on ne fait rien contre la tuberculose au cours des 20 prochaines années, près d'un milliard de personnes seront infectées, 200 millions contracteront la maladie et 35 millions en mourront (**N'Dao, 2008**).

3.4.2. Dans l'Afrique

En Afrique du Nord, l'aire de distribution géographique est dissociée en trois parties: le Maroc, le nord de l'Algérie et la Tunisie à l'est, l'est égyptien (couloir le long du Nil), et une zone centrale dans le sud-ouest de la Libye, juste au-dessus du tropique du Capricorne (**Molez et Baudon, 1987**).

L'Afrique subsaharienne qui représentait en 2002, 11 % de la population mondiale, a notifié cette même année, 24 % des cas de tuberculose toutes formes et 26 % des cas de Tuberculose pulmonaire contagieuse. L'incidence estimée de la TB contagieuse est de 63 pour 100 000 habitants en moyenne mondiale, en Afrique subsaharienne, elle atteint 149 pour 100 000 habitants. Malgré l'existence de mesures spécifiques efficaces: chimiothérapie et vaccination, la TB ne cesse de progresser dans le monde.

D'après les estimations de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), l'incidence annuelle est passée de 7,3 millions en 1996 à 8,8 millions de cas en 2002. On prévoit 9 millions de cas en 2005 et 10 millions de cas (**Boulahbal et Chaulet, 2004**).

3.4.3. Dans l'Algérie

L'Algérie est située au nord de l'Afrique, c'est un État du Maghreb bordé au nord par la mer Méditerranée, à l'est par la Tunisie et la Libye, au sud-est par le Niger, au sud-ouest par le Mali et la Mauritanie, à l'ouest par le Maroc et le Sahara occidental Sur le continent africain, l'Algérie est le premier pays par sa superficie (2 381 741 km²), dont les quatre cinquièmes sont occupés par le Sahara. La population Algérienne, était estimée à environ t, 1 millions habitants au leur Janvier 2012 (Source ONS: office national des statistiques). Elle est concentrée dans le Nord du pays, la zone littorale compte à elle seule plus de 40 % de la population totale. Sur le plan administratif, l'Algérie comprend 48wilayas, divisées en 160 daïras et 1541 communes (**Lekehal, 2017**).

L'Algérie étant un pays à forte prévalence de TB, L'état Algérien reconnaît dès 1964 la TB comme problème prioritaire de santé publique. Le programme national anti tuberculeux est mis en place en 1969, année de lancement d'une grande campagne de vaccination de masse au BCG qui dure jusqu'en 1972. Lors de cette même année, la gratuité totale des soins pour TB est instituée, et la vaccination BCG rendue obligatoire (**Boudjedjou et Guerni, 2018**).

La répartition géographique de la maladie montre un gradient Nord/Sud de l'incidence, avec 72 cas/100000 habitants au nord, 48 cas/100000 habitants au niveau des hauts plateaux, et 27,08 cas/100000 habitants seulement au Sud. Les taux les plus forts d'incidence sont observés à Oran (109 cas/100000 habitants), Blida (107 cas 100000 habitants), Mostaganem (100 cas/100000 habitants), Relizane (94 cas/100000) et Mascara (83 cas/100000). La tuberculose sévit tout au long de l'année avec une répartition des cas plus ou moins régulière, l'incidence mensuelle oscille entre 4 à 6 cas/T00000 habitants avec un léger pic en mois de mai (**Benbetka, 2016**).

En général, dans les territoires où la population urbaine est majoritaire, on constate une incidence déclarée plus élevée que celle des territoires où la population rurale est majoritaire. L'incidence déclarée est plus élevée dans la région Ouest du pays que dans l'autre région (**Houni et Sassi, 2013**).

4. Les facteurs de risque

Les facteurs favorisant le risque de contamination respiratoire sont les suivants (**Benzaroua, 2018**).

4.1. Les facteurs de risque individuel

4.1.1. Le sexe

Dans la plupart des pays, la TB est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (**Tanne, 2009**). Cette différence est observée à tous les âges, sauf chez les jeunes enfants de moins de 14 ans, ce qui suggère une implication des hormones stéroïdes dans l'immunité antituberculeuse. D'autres facteurs pourraient contribuer à la plus grande résistance des femmes contre l'infection, des facteurs génétiques et métaboliques (**Benbetka, 2016**).

4.1.2. L'âge

L'âge est un paramètre important à considérer: le taux d'incidence augmente avec l'âge et atteint 22,1 pour 100 000 habitants chez les personnes de plus de 75 ans. L'âge médian est de 44 ans et près de 60 % de cas sont de sexe masculin. Parallèlement, l'âge des sujets pour lesquels les cas sont déclarés recule. Par ailleurs, parmi les cas déclarés 278 cas de TB concernent enfants des moins de 15 ans, parmi lesquels 77 % vaccinés par le BCG (**Deschaseaux, 2005**).

4.2. Les facteurs de risque sociaux ou collectif

La tuberculose touche principalement les pays en développement et est officiellement considérée comme une maladie « de la pauvreté ». Son incidence est étroitement associée à l'impact de l'infection par le VIH et/ou au PIB (produit intérieur brut) par habitant et à la stabilité socio-économique des pays concernés (**Tanne, 2009**).

En effet, la malnutrition et des conditions de vie insalubres qui leur sont liées sont propices au développement de la maladie. En effet, la malnutrition cause une diminution de l'efficacité des défenses immunitaires et il a été observé une forte prévalence de maladies

infectieuses chez les personnes souffrant de malnutrition. Cependant il faut tenir compte du fait que la tuberculose provoque une perte de poids, une déficience du système immunitaire et autres signes s'apparentant à une malnutrition, et lors de études, il est impossible de déterminer l'état nutritionnel dans lequel se trouvait le patient avant le développement de la maladie (**Botella, 2011**).

5. physiopathologie

La pathogénie physiopathologie commence par la contamination le plus souvent aérienne, parfois digestive (**Coulibaly, 2018**), l'infection tuberculeuse se transmet essentiellement par voie aérienne. La lésion primaire (ou nodule primaire) dans le parenchyme pulmonaire va souvent disparaître, parfois en se calcifiant. Plus rarement, elle va augmenter de taille et s'étendre au parenchyme et/ou à la plèvre adjacente, expliquant la survenue d'épanchements pleuraux dans les primo-infections de l'enfant (**Waaziz, 2015**).

Lors de la primo-infection les particules véhiculent les germes qui vont être inhalées et généralement parvenir au niveau des alvéoles pulmonaire. Comme un premier pas (**Behnas et Salem, 2018**), il est reconnu grâce a des constituants de sa Paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires: les macrophages alvéolaires, les cellules Dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigène et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules Constituent la 1ere barrière de défense non spécifique (immunité innée). Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires (**Mahamat et Traore, 2016**).

Toutefois, des BK peuvent persister à l'état quiescent dans les macrophages sous un mode réplicatif lent ou non. Une TB peut survenir lors d'une baisse de l'immunité cellulaire ou lors d'une réinfection dans 10 % des cas (**Briand, 2016**), et En l'absence de traitement, la TB est mortelle dans la moitié des cas (**Doumbia, 2013**).

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic présomptif clinique

Le diagnostic Le diagnostic de la TB est évoqué par les signes cliniques de la maladie (**Razafimahatratra, 2017**), il peut être porté à l'occasion d'une radiographie thoracique systématique (**Camara, 2008**).

6.1.1. Signes fonctionnels respiratoires

Il peut s'agir d'une toux (signe le plus fréquent) d'abord sèche puis productive, une hémoptysie (Camara, 2008).

6.1.2. Signes généraux

Anorexie, amaigrissement, fièvre vespérale ou vespéro- nocturne sont généralement présents (Camara, 2008).

6.1.3. Signes cliniques

L'examen physique du thorax est en général pauvre. La progression des lésions parenchymateuses ou pleurales peut expliquer une dyspnée; d'abord à l'effort puis permanente (Camara, 2008).

6.2. Diagnostic radiologique du thorax de face et profil

L'imagerie reste un moyen très important dans le dépistage le diagnostic et le suivi de la TB. (El hamdaui, 2022). Elle peut être utilisée comme un filtre permettant d'identifier parmi les malades qui ont des symptômes respiratoires ceux qui ont des images évocatrices de tuberculose pulmonaire active et ceux qui ont des images d'autres maladies ou une image thoracique normale, les aspects radiologiques permettant d'évoquer une tuberculose pulmonaire active (fig. 3) (Sall, 2008).

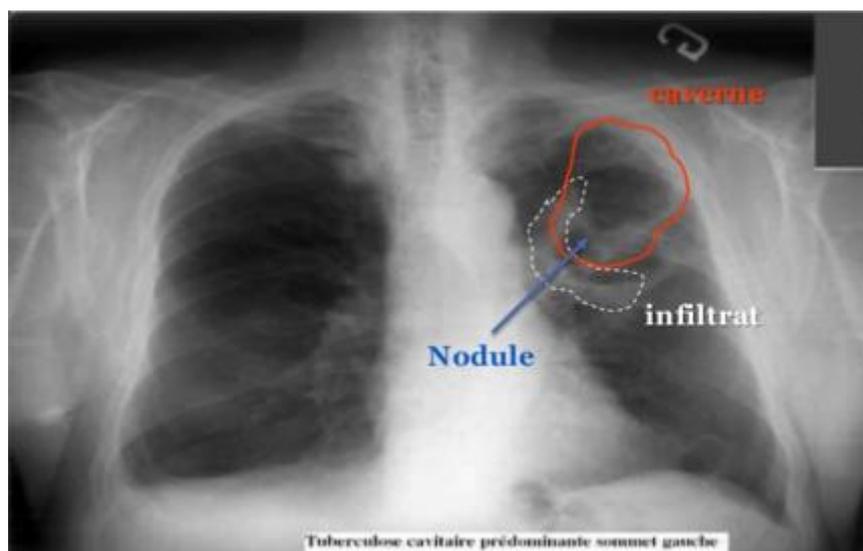


Figure 3: Radiographie d'un tuberculeux pulmonaire (Ratvonirina, 2017).

6.2.1. L'infiltrat

Se traduit comme des lésions débutantes de l'infection. Il se manifeste comme une partie peu opaque, hétérogène et étendue de l'imagerie radiographique (**Ratovonirina, 2017**).

6.2.2. Les nodules

Ils sont très fréquents, de taille variable (1-2 mm jusqu'à cm) isolés ou confluents à limites plus ou moins floues. Ils siègent surtout dans les sommets régions sous-claviculaires, souvent des deux côtés (**Sanou, 2020**).

6.2.3. Le tuberculome

Le tuberculome est un nodule isolé pseudo-tumoral (**Ratovonirina, 2017**).

6.2.4. Les cavernes

Les cavernes sont des lésions à parois épaisses et bordures irrégulières, souvent observés dans des TB de stades avancés, elles peuvent contenir en leurs centres des mycobactéries latentes ou actives (**Songo, 2019**).

6.3. Diagnostic certitude examens bactériologiques des l'expectoration

La mise en évidence de la présence de *Mtb* dans des prélèvements biologiques constitue le véritable diagnostic. En cas de TP, les examens bactériologiques seront avant tout traitement sur l'expectoration du malade trois jours, suite. Ils peuvent aussi être pratiqués sur des tubages gastriques des aspirations bronchiques, Pour les patients chez qui une localisation extra-pulmonaire de TB est suspectée, les prélèvements seront faits en fonction de la localisation de la maladie (**Miliet, 2011**).

6.3.1. Examen des frottis d'expectoration

La preuve d'une TP ne peut être apportée que par l'examen bactériologique de l'expectoration pour tout malade suspect de tuberculose (**Sidibe, 2009**).

6.3.1.1. Recueil des prélèvements

Si une tuberculose pulmonaire est suspectée, des crachats sont recueillis Tôt le matin. Les chances de trouver des bacilles BAAR dans les crachats sont plus élevées trois échantillons plus grands que deux ou un échantillon (**Dembele, 2005**).

La procédure de recueil des échantillons est la suivante (**Dembele, 2005**):

- 1er jour: échantillon n°1: le malade fournit sous surveillance et sur place un échantillon lorsqu'il se présente au laboratoire, et on lui remet un crachoir pour l'échantillon du lendemain.
- 2eme jour: le malade apporte l'échantillon no 2 au laboratoire et on lui remet un crachoir pour le 3e échantillon.
- 3eme jour: échantillon n°3.

6.3.1.2. L'examen microscopique direct

La technique la plus efficace est l'examen direct des crachats et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen (**fig. 4**), avec une lecture à l'objectif x 100 du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence (abréviation M0 si négatif, M+ si positif). Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. L'examen direct est la technique ayant le meilleur rapport coût/efficacité en milieu tropical. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes lumineuses LED qui facilite le travail et le rendement. L'examen direct doit être réalisé au minimum sur deux crachats, avec un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis est important à noter car il correspond à la contagiosité du malade. Un examen direct positif correspond à au moins 104 BAAR/ml (**Aba et al., 2016**).

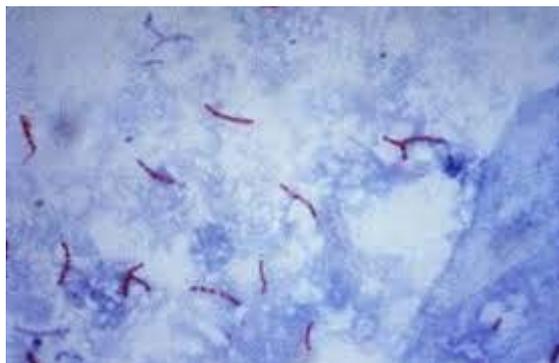


Figure 4: BAAR à la coloration de Ziehl (**Aba et al., 2016**).

6.4. La culture

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou gold standard. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 %. Elle permet le diagnostic des TB à microscopie négative notamment la tuberculose extrapulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme. Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et sur milieu liquide (**Jabri et al., 2016**), et sur le milieu solide le Lowenstein-Jensen, les colonies sont détectées en moyenne en 3 à quatre semaines (**Bentajer, 2020**), et avec les milieux de culture liquides comme le Il a une sensibilité d'environ 10 % supérieure à celle du milieu solide. Il a permis de réduire le délai diagnostique en moyenne à 10-14 jours et d'avoir rapidement un antibiogramme pour les antibacillaires de première ligne soit en 2 à 8 jours. Cependant ce type de culture expose à un risque élevé de contamination et le coût reste élevé. L'idéal serait de combiner les deux cultures sur milieux liquide et solide (**Aazri, 2018**).

6.5. Tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et, depuis les années 2000, les tests à libération d'interféron gamma sont des tests qui visent à mettre en évidence une mémoire immunitaire (**Briand, 2015**).

6.6. Intradermoréaction

L'intradermoréaction mise au point par Charles Mantoux en 1907 (**Briand, 2015**). C'est un processus qui fait intervenir essentiellement l'immunité cellulaire, et réalise une réaction dite d'hypersensibilité retardée et reste l'outil de première ligne. L'importance de la réactivité tuberculinique est étroitement corrélée au risque de tuberculose maladie ultérieure, y compris en population vaccinée par le BCG (**Sanou, 2020**).

La réalisation technique de l'IDR consiste en l'injection d'un volume exact de 0,1 mL de la solution liquide de tuberculine dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras. La validité du test d'interprétation nécessite une technique parfaite (**Bouheraoua, 2013**). Lecture réalisée 72 heures plus tard et mesure du diamètre transversal le plus grand de l'induration en millimètres (**Yombi et olinga, 2003**).

Une infiltration localisée de la peau provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés apparaît dans les 24 à 72 heures suivant l'injection. La lecture de l'IDR se fait idéalement à la 72ème heure, bien qu'elle puisse être différée jusqu'au 5ème jour

chez les sujets âgés pour lesquels la réaction peut se développer plus lentement (**Bouheraoua., 2013**).

Une IDR positive traduit une tuberculose infection, une tuberculose maladie ou une primo-infection. Un résultat positif peut aussi signifier un antécédent de vaccination par le BCG ou chez les sujets ayant des infections à mycobactérie non tuberculose (**Lamri, 2014**).

Une IDR négative traduit généralement une absence de contagion. Des résultats faussement négatifs sont possibles lors d'états d'immunodépression. L'IDR, en cas de résultats fortement positifs ou d'aspect phlycténulaire, est en faveur d'une évolution vers une tuberculose maladie symptomatique (**Lamri, 2014**).

7. traitements

Le traitement de la TB fait appel à plusieurs antibiotiques antituberculeux administrés simultanément, à distance des repas, chaque jour et pour une durée déterminée. Le traitement standard est constitué d'une phase d'attaque comportant 4 antituberculeux (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol durant 2 mois), puis d'une phase d'entretien avec 2 antituberculeux (isoniazide et rifampicine durant 4 mois). Les conditions de son succès sont une prescription conforme, une observance suffisante favorisée par l'éducation thérapeutique et la disponibilité continue des traitements. L'avis d'un spécialiste est recommandé. La prise en charge des effets indésirables des antituberculeux a été détaillée dans une revue récente. Dans certaines populations, le traitement ne peut pas être standard du fait des modifications de la pharmacocinétique des antituberculeux, d'effets indésirables attendus ou aléatoires ou encore de résistances (**Fraisse et al., 2012**).

7.1. Approche thérapeutique

Les traitements antituberculeux actuels sont obligatoirement basés sur une multi-thérapie sur plusieurs mois. Généralement la multi-thérapie est une quadrithérapie comprenant: rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (**Songo, 2019**).

Pour être efficace, le traitement de la TB doit être actif sur les bacilles extra- mais aussi intracellulaires. Il comporte toujours une association de plusieurs antibiotiques afin de prévenir la sélection de mutants résistants. Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas (1 demi-heure avant ou 2 heures après) (**Billy et Perronne, 2004**).

7.1.2. Choix d'antibiothérapie

La tuberculose se traite par antibiotiques. Les médicaments les plus importants du traitement de la tuberculose pharmacosensible sont l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E) (**Dlodlo et al., 2019**). H et R sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de bacilles. S est efficace contre les germes en multiplication rapide. L'E est bactériostatique. La purazinamide est actif en milieu acide contre les bacilles intracellulaires (**Geneviève et al., 2003**).

Médicaments antituberculeux sont regroupés en cinq groupes en fonction de l'efficacité, de la puissance, de l'expérience d'utilisation et de la classe des médicaments (**tableau 1**). Les médicaments du groupe 1 «première ligne» sont ceux recommandés pour le traitement de la tuberculose susceptible d'être sensible. Les médicaments «de deuxième ligne» (groupes 2, 3, 4) sont généralement réservés à la TB résistante aux médicaments. Les médicaments de troisième intention (Groupe 5) ont une efficacité peu claire et / ou un rôle peu clair dans le traitement de la TB, bien que pour certains médicaments du groupe 5, cela reflète davantage une lacune dans notre connaissance que les insuffisances des médicaments eux-mêmes (**TimouyASas, 2017**).

Tableau 1: Les 05 groupes d'antituberculeux de la 1ère et la 2ème ligne (**Briand, 2016 ; Zeghoudi, 2017**).

Nom du groupe	Antibiotiques antituberculeux
Groupe 1 : 1ère ligne per os (os)	Isoniazide Rifampicine Éthambutol Pyrazinamide
Groupe 2 : 2ème ligne par voie parentérale	Kanamycine Amikacine Capréomycine Streptomycine
Groupe 3 :Fluoroquinolones	Lévofloxacine Moxifloxacine Ofloxacine

Groupe 4 : bactériostatique	Éthionamide Prothionamide Cyclosérine Térizidone Para-aminosalicylate
Groupe 5 : activité douteuse (non recommandés par l’OMS)	Thioacétazone Clofazimine Linézolide Clarithromycine Amoxicilline/acide clavulanique Imipénème/cilastatine Isoniazide à forte dose (16 -20 mg/kg/j)

7.1.2. Durée de l'antibiotique

La durée du traitement est de 6 mois pour les TP ainsi que pour les tuberculoses extrapulmonaires, excepté dans les TB neuroméningées où elle est de 9 à 12 mois. Pour les TB ostéo-articulaires, il y a discussion entre un traitement conventionnel de 6 mois versus un traitement de 9 à 12 mois (**Yombi et Olinga 2015**).

7.1.3. Sensibilité aux antibiotiques

Les bacilles de la TB sont naturellement résistants aux antibiotiques actifs sur la majorité des espèces bactériennes rencontrées, à l'exception des aminosides, des rifamycines et des fluoroquinolones. Leur paroi représente une importante barrière imperméable, principale raison de cette résistance. De plus, les mycobactéries sont des bactéries à croissance intracellulaire, restreignant encore l'éventail des antibiotiques utilisables en thérapeutique (**Gayout, 2015**).

La détermination de la sensibilité des souches aux antituberculeux majeurs nécessite qu'un antibiogramme soit systématiquement entrepris dès l'isolement et l'identification de la souche. Les cinq antituberculeux majeurs seront toujours testés: Isoniazide, Ethambutol, Streptomycine et Pyrazinamide. Quand il existe des résistances aux antituberculeux, elles sont dues à des mutations chromosomiques, la résistance à la Rifampicine étant la plus fréquente et

souvent associée une résistance à l'Isoniazide. L'antibiogramme s'effectue selon la méthode des proportions et consiste à détecter le pourcentage de mutants résistants dans la population de bacilles isolés chez comparaison à une culture témoin sans antibiotique. Si on observe plus de 1% de mutants résistants, on considère qu'il existe un risque d'échec du traitement. Cette méthode classiquement pratiquée en milieu solide, sur des milieux de Loewenstein-Jensen, également été adaptée aux milieux liquides (**Deschaseaux, 2005**).

7.1.4. Résistance aux anti -bacillaires

La résistance d'une souche de *Mtb* (**Timouyas, 2017**), On dispose actuellement de cinq anti bacillaires: l'isoniazide, la streptomycine, la rifampicine, l'ethambutol, Le pyrazinamide (**El Boukhari. 2008**). Elle qui n'ont jamais été en contact avec des antibiotiques antituberculeux contiennent spontanément une faible proportion de bacilles ou mutants résistants (environ 1 bacille résis- tant pour 10 bacilles sensibles) à chacun des antibiotiques. En raison de l'indépendance des mutations, les mutants antibiotiques. C'est pour éviter de les sélectionner que le plusieurs antibiotiques, chacun d'entre eux agissant sur les résistants à un antibiotique restent sensibles aux autres traitements de la TB repose sur une association de mutants résistants aux autres (**Wyplosz et al., 1997**). La résistance apparaît quand les médicaments antituberculeux, La résistance apparaît quand les médicaments antituberculeux ne sont pas utilisés comme il faut, du fait de prescriptions incorrectes de la part des professionnels de la santé, de médicaments de mauvaise qualité ou des patients qui interrompent prématurément leur traitement (**Tayebi, 2017**). TB provoque un certain nombre d'effets secondaires. Ils surviennent généralement lors du premier trimestre du traitement (**El Mejjati, 2019**).

7.2. Stratégies préventives

7.2.1. Isolement

Il faut se rappeler que le degré de contagion de la TB peut être estimé à partir de la positivité des différents examens microbiologiques qui évaluent la charge bactérienne. Plus celle-ci est importante, plus la contagion est grande (**Yombi et Olinga, 2015**).

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

Les critères permettant la levée de l'isolement sont l'amélioration clinique (disparition de la fièvre, diminution de la toux), et/ou la négativation de l'examen direct des expectorations en microscopie (**Lekehal, 2017**).

7.2.2. Tuberculose et infection à VIH

Immunosuppression de tout type est un facteur prédisposant au développement de la tuberculose (**Zumla et al., 2000**), elle pose un défi majeur aux programmes de lutte contre la tuberculose dans le monde entier. La TB est l'une des principales causes de décès évitables chez les personnes vivant avec le VIH (**Vidor, 2017**). Les règles générales thérapeutiques sont les mêmes que pour un malade non infecté par le VIH. Une durée totale de traitement de 6 à 9 mois est recommandée, Cette durée doit être prolongée 12 voire 18 mois en cas d'interruption du traitement, de mauvaise observance, ou d'impossibilité d'utiliser certains antituberculeux majeurs. Les sujets infectés par le VIH ont un risque accru d'allergie aux antituberculeux: fièvre médicamenteuse, éruption cutanée, cytolyse hépatique (**Abiteboul et al., 2008**).

7.2.3. Vaccination

Le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) est un vaccin bactérien vivant, atténué par 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée, préparé à partir de *Mtb*. Il se présente sous la forme de poudre lyophilisée. Le vaccin doit être conservé au froid et utilisé dans les 3 à 4 heures qui suivent. Les vaccins dont les normes de qualité sont reconnues par l'OMS et actuellement disponibles sont le vaccin Pasteur de Paris et celui de Tokyo (**Coulbaly, 2011**).

7.2.4. Tuberculose latente

L'infection tuberculeuse latente correspond à une infection par le *Mtb* sans signes cliniques et radiologiques de maladie (**Fourcade, 2014**), et un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *Mtb* sans signes cliniques manifestes d'une TB (**OMS, 2018**).

Ce risque est plus élevé chez les enfants (45 % chez les enfants de moins d'un an, 25 % chez ceux de moins de 5 ans et 10 à 15 % chez les adolescents dans les deux ans suivant la contamination). Ainsi que chez les adultes immunodéprimés (30 % dans l'année suivant l'infection par le BK chez les patients atteints d'infection à VIH).

D'autre part le risque de développer chez l'enfant une tuberculose compliquée (méningée) reste plus élevé que chez les adultes (**Fourcade, 2014**).

7.2.5. Surveillance et prévention

7.2.5.1. Surveillance

Elle a pour objectifs (**Dembele, 2005**):

- de s'assurer de l'observance thérapeutique.
- d'adapter la posologie en fonction du poids et des données biologiques.
- de détecter les éventuels effets secondaires.
- d'apprécier l'efficacité du traitement.

La surveillance des cas de TB dans chaque établissement est indispensable et sera réalisée par la confrontation des données de la déclaration obligatoire, qu'il faut stimuler localement, et de celles du laboratoire de bactériologie (**Abiteboul et al., 2003**). La surveillance d'un malade sous traitement antibacillaire doit être clinique, radiologique, bactériologique et biologique (**Aicha, 2011**):

✓ Clinique

La clinique reste l'élément principal d'évaluation de l'efficacité du traitement antituberculeux au cours des consultations, notamment l'amélioration des signes neurologiques et des signes généraux en particulier la reprise du poids et la disparition de la fièvre, cette dernière peut persister même 10 jours sous traitement efficace (**El Mejjati, 2019**).

✓ Bactériologique

Peut être basée sur la courbe de décroissance des bacilles dénombrés sur les expectorations successive, la diminution progressive du nombre de bacilles étant en faveur de l'efficacité du traitement (**El Mouatassim, 2011**).

✓ Biologique

Biologique par le dosage des métabolites de l'INH, l'uricémie à la recherche d'une hyperuricémie présente dans 60 à 80 % des cas témoignant d'une prise régulière de pyrazinamide (**Diall, 2014**).

✓ Radiologique

Radiologiquement par la régression des images radiologiques (**El Baraka, 2015**), et l'imagerie est indiquée en cas d'une stagnation ou d'une dégradation neurologique et en fin de traitement.

L'IRM reste plus sensible que la tomodensitométrie surtout pour les lésions parenchymateuses (**El Mejjati, 2019**).

La surveillance de l'observance du traitement: le manque d'adhésion du malade est la première cause des échecs thérapeutiques. Il est aussi en partie responsable de l'émergence de souches bacillaires résistantes aux antituberculeux (**El Baraka, 2015**).

7.2.5.2. Prévention

La priorité de la prévention repose sur

- Le diagnostic précoce des malades dont l'expectoration est bacilloscopie et se rassurer que les patients suivent le traitement efficace jusqu'au bout.

- La stérilisation des expectorations en les exposant au soleil qui tue les BK en cinq minutes (ceux-ci vivants pendant des années à l'ombre), en utilisant l'hypochlorite de soude 1 % qui liquéfie l'expectoration et tue le BK, la chaleur à 60 degrés en 20 minutes ou à 70° C en 5 minutes tue les BK en brûlant les mouchoirs en papiers après usage.

- Sur l'hygiène de l'environnement : dans le but de réduire le risque de contamination provenant de l'expectoration des malades contagieux diagnostiqués.

- La lutte contre le tabac et l'alcool.

- La préconisation d'une bonne nutrition.

- D'insister sur la prévention primaire qui est le vaccin.

- Amélioration des conditions de vie sociales et économiques (**Malga, 2012**).

- Education pour la santé (**Prombo, 2014**).

- Chimio prophylaxie à l'isoniazide: Ce traitement préventif repose sur l'un des trois schémas suivants: INH (5 mg/kg/jour) pendant 6 mois, INH (4 mg/kg/jour) + rifampicine (10 mg/kg/jour) pendant 3 mois.

- Vaccination par le BCG: Le BCG est le bacille de Calmette et Guérin. Il s'agit d'une souche de vivante de *Mycobactérium bovis* dont la virulence a été atténuée par passages successifs en culture. Le BCG est fortement recommandé, dès le premier mois de vie et au plus tard jusqu'à l'âge de 15ans. Il reste actuellement obligatoire pour les professionnels de santé.

- Dépistage autour d'un cas: l'entourage d'un malade atteint d'une TB bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique avec examen clinique, IDR ou test Igra, bacilloscopie, éventuellement radiographie thoracique. Si l'IDR est négative, le test doit être refait trois mois

plus tard afin de dépister un virage (défini par une augmentation du diamètre de L'IDR d'au moins 10 mm) (**Prombo, 2014**).

***II. La réponse de l'hôte
à Mycobacterium
tuberculosis***

1. La réponse de l'hôte à *Mycobacterium tuberculosis*

Bien qu'un tiers de la population mondiale soit infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, 90 % des personnes développent une réponse immunitaire efficace permettant de contrôler l'infection, et le pathogène est maintenu au niveau du site de primo-infection. La maladie est asymptomatique et est qualifiée de TB latente. Parmi les cas de tuberculose latente, seule une faible proportion (5-10 %) de patients va développer une tuberculose évolutive: la bactérie est ainsi capable de persister dans l'hôte sans créer de pathologie et de se réactiver lors d'un déficit immunitaire induit par une infection ou par un traitement (Segueni, 2015).

Mycobacterium tuberculosis est transmis par les voies aériennes via l'inhalation de microgouttelettes présentes dans l'air (Passemar, 2013). Les gouttelettes infectées par la mycobactérie (*Mtb*) sont inhalées et les bacilles atteignent à prédominance les lobes supérieurs des poumons (Togo, 2011). Une fois inhalées, les mycobactéries sont localisées au niveau pulmonaire où elles vont interagir avec les cellules environnantes et déclencher la réponse immunitaire de l'hôte, le cycle infectieux caractéristique de *Mtb* est rythmé par cette réponse immunitaire ainsi que par les mécanismes mis en place par les mycobactéries pour le déjouer. Les macrophages, acteurs principaux de cette interaction, sont au carrefour entre les réponses immunitaires innée (réponse immunitaire rapide, non spécifique et de courte durée) et adaptative (réponse immunitaire tardive, spécifique et durable), faisant d'eux la cible des mécanismes de résistances mycobactériens (Passemar, 2013).

1.1. La réponse immunitaire innée

1.1.1. Motifs mycobactériens et récepteurs de l'immunité

Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense contre l'invasion de pathogènes. La réponse générée par une stimulation de l'immunité innée est rapide et non-spécifique et est coordonnée par un ensemble de cellules immunes et non immunes, de molécules de communication et de récepteurs. L'activation de l'immunité innée est déclenchée par la reconnaissance de motifs conservés sur les pathogènes appelés PAMPs, pour «Pathogen-associated molecular patterns». Ces PAMPs sont reconnus par les cellules immunitaires via des «Pattern recognition receptors» (PRR) (Mathieu, 2012).

La tuberculose est une infection bactérienne qui a reconnu depuis longtemps et est resté une préoccupation importante de la santé mondiale à ce jour. Le l'organisme responsable de cette infection est appelé *Mtb* (El-masry, 2021), après inhalation, les premières cellules

myéloïdes. En effet, les CLR myéloïdes contiennent souvent des motifs d'internalisation distincts dans leurs queues cytoplasmiques, y compris des triades d'acides aminés acides, des motifs dileucine et des motifs à base de tyrosine, qui peuvent diriger à la fois le ligand l'absorption et le tri ultérieur du récepteur et de sa cargaison (**Robinson et al., 2006**).

Les récepteurs au Mannose, le récepteur au complément 3 (CR3), DC-SIGN, MINCLE et Dectine-1 sont impliqués dans la reconnaissance de *Mtb* dans le poumon, les polysaccharides présents dans la capsule de *Mtb* permettent l'adhésion au CR3. Le "Phenolic Glycolipid 1" (PGL-1) permet aux mycobactéries de rentrer plus efficacement dans les macrophages via le CR3 ce qui semble lui permettre de persister à l'intérieur du phagosome. Dectine-1 et MINCLE, en synergie avec les TLR2/1 et 4 permettent la production d'une cytokine immunosuppressive par les PNN murins, l'IL-10 (**Lonbard, 2013**).

b) Les récepteurs Toll-like

Les récepteur Toll-like (TLR) ont d'abord été décrits chez drosophile melanogaster pour leur rôle dans l'orientation dorso-ventrale des organes pendant l'embryogénèse. En effet, les insectes dépourvus du gène toll codant pour cette protéine présentaient des anomalies du positionnement des organes. Environ 10 ans plus tard, en 1996 (**Mussard, 2015**), il est également nécessaire pour la formation et la résistance aux antimicrobiens (**Muzio et Mantovani, 2001**), après l'identification de Toll comme récepteur essentiel dans la reconnaissance immunitaire innée chez la drosophile, une homologie la recherche de bases de données a conduit à la découverte d'un homologue de Toll chez l'homme (**Thada et al., 2013**).

Les membres de la famille des TLR répondant aux modèles moléculaires associés aux agents pathogènes exprimés par un groupe diversifié de micro-organismes infectieux (**Takeshita et al, 2001**), les macrophages jouent un rôle important l'immunité résidents sont les premières cellules sentinelles à détecter les agents infectieux grâce à un large répertoire de récepteurs de surface, les Pathogène Recognition Receptors (PRRS) qui reconnaissent des motifs présents à la surface des PAMP (**Delaby, 2011**).

Les récepteur Toll-like sont des protéines transmembranaires de type 1 qui sont regroupés dans la même famille de gène (**Muzio et Mantovani, 2001**), il comportant: un domaine extracellulaire en forme de fer à cheval, récepteur du signal de danger, riche en leucine. Un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire permettant la transduction du signal d'activation (**Lombard, 2013**), Les TLRs diffèrent essentiellement par

leur domaine extracellulaire, c'est-à-dire la partie directement impliquée dans la reconnaissance et la fixation du PAMP. Ainsi, TLR2 et TLR4, qui sont deux récepteurs majeurs dans la défense antibactérienne, ne possèdent que 24 % d'homologie au niveau de leurs domaines extracellulaires (**Huet et al., 2004**).

Activation des récepteurs TLRs Conjointement aux récepteurs de la phagocytose, d'autres récepteurs vont permettre la reconnaissance de *Mtb* ou des produits mycobactériens et induire l'activation des macrophages. Il s'agit des récepteurs TLR et du récepteur CD14. Ce dernier n'a pas de rôle direct dans l'activation mais possède un rôle dans la liaison des mycobactéries à la membrane cellulaire. Deux récepteurs TLR, le TLR2 et le TLR4, sont essentiels à l'activation cellulaire. Cependant, d'autres TLRs peuvent être impliqués comme le TLR6 et TLR1, qui nécessitent une hétérodimérisation avec TLR2 et le TLR9 qui fixe les motifs CpG de l'ADN bactérien (**Haoues et Essafi, 2012**), TLR1 contribue à la reconnaissance des triacylés lipopeptides et lipoarabinomannane, alors que TLR6 contribue à la détection des lipopeptides diacylés (**Drage, 2009**), TLR-2 est un facteur clé dans l'initiation de la réponse immunitaire innée contre *Mtb* (**Da Silva, 2018**).

c) Nouveau senseur de l'immunité : cGAS/STING

La présence d'ADN dans le cytoplasme des cellules de mammifères est un signal de danger qui déclenche l'hôte réponses immunitaires telles que la production d'interférons de type I (IFN). L'ADN cytosolique induit l'IFN par la production de GMP-AMP cyclique (cGAMP), qui se lie à l'adaptateur et l'active protéine STING. Grâce au fractionnement biochimique et à la spectrométrie de masse quantitative, nous ont identifié une cGAMP synthase (cGAS), qui appartient à la famille des nucléotidyltransférases. La surexpression de cGAS a activé le facteur de transcription IRF3 et induit l'IFN β de manière dépendante de STING. Knockdown de cGAS a inhibé l'activation d'IRF3 et l'induction d'IFN β par l'ADN transfection ou infection par un virus à ADN. cGAS lié à l'ADN dans le cytoplasme et catalysé cGAMP synthèse. Ces résultats indiquent que cGAS est un capteur d'ADN cytosolique qui induit des interférons en produisant le second messenger cGAMP (**Sun et al., 2013**).

Mycobacterium tuberculosis a longtemps été considéré comme un pathogène uniquement vacuolaire. Des études récentes ont cependant pu établir que la bactérie est capable de s'échapper du phagosome pour rejoindre le cytoplasme de la cellule. De ce fait, la bactérie peut être reconnue par des senseurs intracellulaires, comme les protéines riches en

motif LRR (Leucine rich repeat) telles que NODs et AIM2 ou encore des senseurs cytosoliques important dans l'induction de la réponse aux IFN de type I comme cGAS Lors de l'infection, il a été montré que l'ADN de *Mtb* co-localise avec le senseur d'ADN double brin AIM2 dans les cellules ayant internalisé la bactérie. AIM2 est connue pour être un fort inducteur de l'inflammasome (Troegeler, 2016).

d) Polymorphismes chez l'homme

Polymorphismes dans certains gènes codant pour les récepteurs de l'immunité innée ont été associés avec une susceptibilité à la TB chez l'homme: ainsi, les Single Nucléotide Polymorphisme (SNPs) Arg753Gln et Arg677Trp situés sur le gène codant pour le TLR2 ont été associés avec une susceptibilité à la TB (Ben-Ali *et al.*, 2004). Nous supposons également que certains Les souches de *Mtb* sont plus susceptibles de provoquer des maladies que les autres il peut être associé à des polymorphismes dans les gènes de l'hôte responsables de la réponse immunitaire innée à l'infection (Caws, 2008).

La propagation de la TB de la race humaine Un temps prolongé indique des périodes de fortes pressions évolutives Dans les interactions entre les génomes de l'hôte et du pathogène, En raison de l'accès facile au génome microbien. Il est également important de comprendre que l'adaptation génétique conduit à Résister à l'hôte ne se fait pas sans coût. Par exemple, Les maladies liées au CMH peuvent être le prix payé pour l'efficacité La réponse immunitaire. De même, les mêmes polymorphismes confèrent une résistance partielle à l'infection par *Mtb* par exemple, des variantes inductibles du TNF et du NRAMP qui augmentent Résistance - à l'inverse améliore les réactions auto-immunes. Tome L'association entre la prévalence de la tuberculose en raison de l'urbanisation humaine (Azad *et al.*, 2012).

2. Les cellules impliquées dans la réponse innée et formation du granulome

Les principales cellules de l'immunité innée impliquées dans le contrôle de l'infection par *Mtb* regroupent les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles, les NK et les cellules du système inné non conventionnelles. De plus, plusieurs autres types de cellules (comme les cellules épithéliales des voies aériennes, les mastocytes, etc), qui ne sont pas classiquement définies comme des cellules immunitaires, participent à la réponse contre l'infection. L'importance de ces différentes cellules innées dans la protection contre l'infection par *Mtb*, ainsi que leur rôle dans la pathogénèse et les mécanismes utilisés par la bactérie pour manipuler ces cellules sont décrits dans cette partie (Coupet, 2018). Ce premier contact avec le pathogène est crucial pour établir une réponse immunitaire coordonnée entre les différents

types cellulaires impliqués qui aboutira à la formation et la structuration du granulome tuberculeux (Segueni, 2015).

a) Les macrophage

Les macrophages, semblent jouer un rôle clef dans l'initiation et l'orientation de la réponse adaptative dirigée contre les mycobactéries, grâce à leur capacité à présenter l'antigène, leur activité Co-stimulatrice et leur production de cytokines et chimiokines (Driss, 2008), Les macrophages alvéolaires occupent une position stratégique et jouent un rôle important dans la défense contre la tuberculose. Ils ne fournissent pas seulement un mécanisme de défense, naturel, agressif et efficace, mais déclenchent aussi la branche afférente de la réponse immunitaire. Les bacilles inhales sont transportés dans les ganglions lymphatiques régionaux, la rate et d'autres organes, Ofu s'accomplissent le traitement et le transfert des antigènes aux lymphocytes dotés de récepteurs spécifiques. La plupart des antigènes (T-dépendants) exigent une interaction macrophages-lymphocytes T pour que soit déclenchée une réponse immunitaire et que soit stimulée une réponse en anticorps chez les lymphocytes B. Un petit nombre d'antigènes, principalement polyosidiques ou lipopolyosidiques (T-indépendants) sont susceptibles de ne pas exiger l'intervention de lymphocytes T. L'aboutissement net de la réponse immunitaire, C'est-à-dire l'apparition éventuelle d'une anergie, dépendra d'un certain nombre de facteurs comprenant la quantité de bacilles inhales et leur virulence, la constitution génétique des cellules hôtes et leur aptitude à reconnaître l'antigène, ainsi que la présence d'une immunité antérieure et L'activation des macrophages dépendant largement des activités des lymphocytes T (Chaparas, 1982).

b) Les neutrophiles

Le rôle des neutrophiles dans la TB est encore controversé. Certaines études suggèrent un rôle préjudiciable pour l'hôte de ces cellules dans la pathologie TB, notamment lorsque l'on compare la réponse des neutrophiles entre des souris génétiquement résistantes ou non à l'infection par *Mtb*. En effet, des souris sensibles à *Mtb* accumulent davantage de neutrophiles dans les poumons que des souris résistantes. Compte tenu de la faible capacité des neutrophiles à contrôler l'infection, cette accumulation entrainerait plutôt un développement de l'infection au détriment de l'hôte (Eruslanov *et al.*, 2005). il a été montré que chez des patients ayant une TB active, les difficultés respiratoires et la mortalité sont associés à un excès du taux circulant de neutrophiles dans le sang, Cependant, d'autres études ont démontré que les neutrophiles présents dans les poumons contribuaient à l'activation des lymphocytes T

CD4⁺ naïfs, conduisant à une meilleure initiation de la réponse Th, pro-inflammatoire, par les CD_s (Cellule Dendritique) (Troegeler, 2016).

Les neutrophiles sont capables de libérer un certain nombre de molécules effectrices anti-mycobactériennes, comme les défensines et les protéases, nécessaires pour tuer les macrophages infectés par des mycobactéries. Les macrophages pourraient internaliser les granules neutrophiliques contenant différents médiateurs, toxiques pour les mycobactéries, en plus de leur rôle microbicide direct, les neutrophiles synthétisent des chimiokines (IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha\beta$) et des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) en réponse aux bactéries (Driss, 2008).

c) Cellules dendritique

Les interactions entre les cellules dendritique et les agents pathogènes sont primordiales pour établir une réponse immunitaire (Bodnar, 2001).

On suppose que la réponse immunitaire qui limite et arrête l'infection au cours de la TB primaire Commencé lorsque, lors de l'exposition à la tuberculose, la capture d'antigène immature est efficace Les CD sont converties en CD matures qui stimulent les lymphocytes T, qui migrent avec efficacité de vidange du lymphatique drainants. Dans ces parties, la capacité de stimulation des centres matures Cela conduit finalement à la différenciation des lymphocytes T effecteurs et à l'expansion des lymphocytes T mémoire, qui à leur tour, Confère une protection contre la *Mtb* dans les poumons (Arko-Mensah, 2008).

d) Initiation du granulome

Le granulome est une collection de cellules immunitaires présentes dans les tissus solides (Delaby, 2011).

Le granulome se forme dans un premier temps par la concentration de macrophages autour d'un macrophage infecté par *Mtb*. Ces cellules peuvent se différencier en cellules épithélioïdes, macrophages spumeux ou fusionner en cellules multinucléées géantes. Ce foyer inflammatoire est également enrichi de neutrophiles, de cellules dendritiques et des autres cellules du système immunitaire inné. On considère que l'arrivée des lymphocytes T permet de structurer le granulome, et se retrouvent progressivement à la périphérie, formant une ceinture enrichie en lymphocyte T et lymphocyte B. L'initiation du granulome est sous contrôle principal du MMP-9 (matrix metalloproteinase 9), produit par les cellules épithéliales

et les macrophages, qui est responsable de la modification du tissu pulmonaire et de la sécrétion de nombreuses chimiokines attirant les cellules myéloïdes. L'initiation du granulome est aussi commandée par la *Mtb*, la région ESX-1/RD-1, et plus précisément la protéine ESAT-6 induisant la sécrétion du MMP-9 (Coupet, 2018).

B. Immunité adaptative et maintien actif des granulomes

Dans la majorité des cas, la réponse innée à elle seule ne suffit pas à contrôler l'infection. Lorsque les cellules dendritiques ont phagocyté un élément étranger, elles migrent vers les ganglions lymphatiques locaux afin de présenter les antigènes aux lymphocytes naïfs et permettre le développement de la réponse adaptative (Botella, 2011).

Les lymphocytes T CD4 + et leurs cytokines dérivées sont cruciales dans la défense et la protection contre *Mtb*. Cellules T CD4 + reconnaissent les peptides antigéniques dans le contexte des produits de gènes codés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. La fréquence de l'IFN- γ produire des cellules T CD4 + a été largement utilisé en tant que corrélation de protection contre *Mtb*. Le rôle de l'IFN- γ dans la protection contre la tuberculose a été clairement démontré chez des souris avec un gène perturbé IFN- γ chez les êtres humains et des mutations dans les gènes impliqués dans l'IL-12 et IFN- γ voies. En outre, des souris déficientes en CD4 ou soit des molécules du CMH II ont montré une augmentation de la sensibilité à *Mtb* (Chuquimia Flores, 2011).

Ces cellules peuvent phagocyter *Mtb* mais également des neutrophiles morts contenant la bactérie ou encore des vésicules apoptotiques suite à la mort de macrophages infectés. Les Lymphocyte T CD4+ soutiennent l'action des macrophages infectés par la sécrétion d'IFN- γ , une cytokine majeure qui agit en synergie avec le TNF pour maintenir l'état d'activation des macrophages. L'IFN- γ permet notamment l'induction de l'iNOS, un enzyme présent dans les macrophages et permettant la génération de radicaux azotés bactéricides. Les Lymphocyte T CD8+ contribuent aussi à la sécrétion d'IFN- γ dans une moindre proportion, et sécrètent des toxines, la perforine et la granulysine qui agissent en synergie pour détruire *Mtb* à l'intérieur des macrophages (Gouzy, 2013).

Cellules T CD8 + et l'infection à *Mycobacterium*. Lymphocytes T CD8 + sont un autre sous-ensemble impliqué dans la réponse immunitaire à pathogènes intracellulaire. Le rôle de *Mtb* spécifiques lymphocytes T CD8 + a été confirmée par leur apparition dans la lumière des voies respiratoires au début de l'infection. Les fonctions effectrices des lymphocytes T CD8 + infection during *Mtb* sont représentés par la capacité à des cellules lyseinfected que les

macrophages et CD; pour produire de l'IFN-g, bien que dans une moindre mesure que les cellules T CD4 +; et pour tuer les bactéries intracellulaires directement par la production de granzymes et perforins. Il est important de noter que le développement à long terme et la fonction de CD8 + T réponse des lymphocytes, en *Mtb*, ainsi que dans d'autres agents infecting individuals, est étroitement lié aux montants et profil (Th1) de mémoire CD4 + T celles (**Matucci et al., 2014**).

Les cellules B à l'heure actuelle, il y a un nombre croissant de preuves démontrant que les cellules B ont une contribution plus grande à l'immunité TB qu'on ne le pensait, et jouent un rôle important dans l'optimisation de la réponse de l'hôte contre l'infection de *Mycobacterium*. Par exemple, l'identification des structures folliculaires comme cellules B dominantes au sein de la tuberculose infecté les poumons de l'homme a suggéré que les cellules B peuvent jouer un rôle dans l'immunité précédemment incompris local. De plus, les résultats d'études antérieures suggèrent que les cellules B influencent la progression inflammatoire dans les poumons lors de l'infection de *Mtb*. Chez la souris, une cellule à une carence en cellule B a abouti à une réduction du recrutement des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T CD8 + dans les poumons, ce qui suggère un rôle pour les cellules B dans la régulation de chimiokines et / ou des molécules d'adhésion. Un rôle pour les cellules B dans la protection contre l'infection de *Mtb*. A été suggéré en raison de la charge bactérienne élevée dans les organes de souris déficientes en cellules B. Un rôle supplémentaire pour les cellules B comme APCs a également été suggéré (**Arko-Mensah, 2008**).

Même si la réponse immunitaire adaptative liée à *Mtb* est clairement de type Th1, plusieurs populations de lymphocytes différentes sont impliquées. Ainsi, les lymphocytes Th17, producteurs d'IL-17 et d'IL-22, sont également induits par l'IL-23 produite par les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques. L'IL-23 et l'IL-12 étant toutes deux sécrétées par les cellules dendritiques infectées, il existe un véritable équilibre Th1/Th17. Les effets et le rôle de l'IL-17 produite par ce type cellulaire dans la réponse immunitaire à *Mtb* seront discutés dans la partie II, C, 4 (**Segueni, 2015**).

Granulome est une structure organisée (taille - 1-2 mm) formé par les cellules immunitaires hautement différenciés, pour fournir un abri pour les bactéries (**Silva Maranda et al., 2012**). La partie centrale du granulome est entouré par les macrophages infectés et mousseuse, d'autres phagocytes mononucléaires et entouré par les lymphocytes (**Russell et al., 2009**). Il fournit une réponse immunitaire de l'hôte échoue qui restreint mais incapable de

contrôler l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis* Granulome considéré comme une caractéristique pathologique classique de la tuberculose et fournissent également un microenvironnement dans lequel l'immunologie bactérienne peut se développer ou conserver comme état latent atteindre donc le succès d'établir une relation mutuelle (**Ramakrishna et al., 2012**). Formation de granulome est un processus séquentiel qui complète dans essentiellement quatre étapes: des cellules présentant l'antigène telles que les macrophages et les CD déclenchent l'activation de T - cellules les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes activés commencent à libérer des cytokines et chimiokines (petites protéines sécrétées par des cellules qui influent sur le système immunitaire les cytokines sécrétées et chimiokines stabilisent l'accumulation progressive des cellules immunocompétentes (cellules matures B et T) et l'émergence de la structure organisée connue sous le nom granulome; la fibrose est la dernière étape de la formation de granulomes (**Kumar et al., 2020**). La croissance bactérienne excessive ou étapes de réplication en continu des fils de bactérie à la génération d'état compromis (nécrose et l'apoptose des macrophages *Mtb* contenant) qui favorise alors la rupture du granulome. Ces séries d'événements entraînés par granulome y compris la nécrose et l'apoptose des macrophages mène à un passage de la tuberculose latente à l'infection par la TB active (**Boudehen, 2020**).

Enfin, le granulome mature est scellé par l'action du TNF- α et la lymphotoxine - a qui génère la formation par des fibroblastes d'une pellicule fibreuse faite de collagène et de matrice extracellulaire (**Boudehen, 2020**).

C. Les médiateurs de l'immunité

L'interaction entre *Mtb* et les cellules du système inné et le système immunitaire adaptatif entraîne la sécrétion de chimiokines et cytokines (**Kleinnijenhuis et al., 2011**). Les cellules du système immunitaire communiquent entre elles par l'intermédiaire de cytokines, messagers nécessaires à l'activation, la différenciation et l'homéostasie des cellules ces médiateurs et cytokines sont impliqués à la fois dans l'induction d'une réponse inflammatoire (**Hauvespre, 2012**).

1. La famille de l'interleukine-12 et l'interféron- γ

L'IL-12 est reconnue comme une cytokine importante qui relie l'immunité innée et adaptative. À l'heure actuelle, il a été rapporté que la famille des cytokines IL-12, qui est liée de manière évolutive à la superfamille des cytokines IL-6, est composée d'IL-12, d'IL-23, d'IL-27 et de l'IL-35 nouvellement identifié (**Méndez samperio, 2010**).

a) L'interleukine-12 et l'interféron- γ

La littérature actuelle indique que l'importance de l'IL-12 la famille des cytokines dans l'immunité contre les mycobactéries a été prouvé par le fait que l'absence d'IL-12p40 ou de l'IL-12Rb1 a un impact important sur l'incidence de la TB. Dans ce contexte, un rôle pour l'IL-12p40 en tant qu'inducteur de la migration des cellules dendritiques à la périphérie du défi mycobactérien a été démontré. (**Khader et al., 2006**). Ces données sont étayées par une publication qui a démontré que les cellules dendritiques exprimant l'IL-12p40 sont plus efficaces pour migrer vers le ganglion lymphatique drainant et stimuler les réponses des lymphocytes T que les cellules dendritiques qui ne produisent pas d'IL-12p40. En outre, a montré que pendant l'infection par le vaccin atténué *M. bovis* BCG, l'administration des souris déficientes en l'IL-12p80 à IL-12p40 restaure le type retardé hypersensibilité et les réponses antibactériennes au niveau observé dans l'IL-12p35. Plus récemment, les données de Khader et al., ont indiqué que l'IL-23 compense l'absence d'IL-12p70 et que ce membre de la famille des cytokines IL-12 est essentiel pour l'IL-12 réponse pendant la TB. Cette observation a été appuyée par le fait que la présence continue d'IL-12 est nécessaire pour le maintien de la fonction effectrice pulmonaire Th1 dans la maladie chronique TB. Des études antérieures ont indiqué que dans l'infection *Mtb*, la clairance est provoquée par les cellules T productrices d'IFN- γ . De plus, dans cette infection mycobactérienne, les souris p35 / souris ont présenté des réponses immunitaires spécifiques à l'antigène cependant, ces souris n'étaient pas aussi en mesure de contrôler l'infection que les souris de type sauvage. De plus, la vaccination provoque une réponse protectrice chez les types sauvages. Et les souris p35 / souris, caractérisées par une sécrétion accrue d'IFN- γ et IL-17. À l'heure actuelle, il a été rapporté que chez les patients atteints de susceptibilité mendélienne à la maladie mycobactérienne, la maladie est causée par un déficit en IL-12b1 et EN IL-12p40 (**Filipe et al., 2006**). En outre, ont montré que *M. bovis* BCG déclenche l'axe IL-12/IFN- γ par le modulateur essentiel NF- κ B (NEMO) gène. Plus récemment, les données de Filipe-Santos et al., ont indiqué le rôle important de l'induction médiée par NEMO/NF- κ B d'IL-12 dans la protection immunitaire contre les mycobactéries (**Filipe et al., 2006**).

À l'heure actuelle, l'importance de l'IL-23 dans l'immunité protectrice contre l'infection mycobactérienne a été démontrée à partir de l'analyse de souris déficientes en IL-23. Dans ce contexte, il a été démontré que les souris déficientes en IL-12/IL-23 sont plus sensibles à l'infection que les souris déficientes en IL-12. Cependant, des résultats récents ont indiqué que les souris déficientes en IL-23 présentent une protection normale immunitaire à

l'infection à *Mtb*. Ces données contradictoires peuvent s'expliquer par la suppression du développement Th17 par IFN- γ (**Cruz et al., 2006**).

Il a également été démontré que l'administration du gène IL-23 augmente l'immunité cellulaire et contrôle la croissance des mycobactéries dans le poumon. Des résultats récents indiquent que l'induction des cellules IL-17 est très importante au cours d'une infection mycobactérienne, et que Th17 les cellules peuvent être importantes dans la protection contre *Mtb* infection. Les cellules Th17 peuvent jouer un rôle indirect dans l'infection à *Mtb*, car il a été démontré que les cellules mémoire Th17 induite par un nouveau vaccin antituberculeux initie le recrutement de Th1 cellules au poumon en régulant à la hausse les chimiokines CXCL9, CXCL10, et CXCL11 (**Khader et al., 2007**). L'IL-17 peut également déclencher le recrutement de neutrophiles pour le poumon et faciliter la formation de granulomes. Les résultats récents ont précisé que les vaccins à ADN exprimant l'IL-12 ou l'IL-23 peut reconstituer la prolifération, les réponses IFN- γ et partiellement restaurer l'immunité protectrice contre l'infection à mycobactéries sur vaccination (**Wozniak et al., 2006 ; Yoshida et al., 2006**). De plus, Okada *et al.*, ont montré que l'utilisation de l'IL-12 comme adjuvant avec le vaccin à ADN a entraîné une amélioration de la protection par rapport au BCG chez le singe cynomolgus modèle. Pour améliorer les vaccins actuels contre la tuberculose, un des travaux récents ont démontré une amélioration significative de la protection avec l'utilisation de microsphères encapsulées à l'IL-12 livrées avec un Monophosphoryl lipide a, adjuvant contenant de la saponine dans les tubercules vaccination par sous-unité de l'antigène (**Ha et al., 2006**).

En outre, l'exigence relative à l'IL-23 dans la génération d'une IL-17 résidente pulmonaire produisant de la mémoire de lymphocytes T, ce qui est important pour la protection induite par le vaccin l'immunité contre l'infection mycobactérienne a également été démontrée (**Khader et al., 2007**). En revanche, des études récentes ont démontré que l'absence de la voie IL-23 est un mécanisme par lequel les réponses immunitaires à les infections mycobactériennes ne sont pas limitées (**Chackerian et al., 2006**). Ces données contradictoires peut s'expliquer par le fait que dans cette étude un vaccin vivant plutôt qu'un vaccin sous-unitaire dans un modèle de provocation systémique a été utilisé. Prises ensemble, ces données indiquent un rôle important de l'IL-12 et IL-23 pour le rôle protecteur des réponses Th1 aux mycobactéries (**Fig. 6**). En ce qui concerne le rôle de l'IL-27 dans la réponse immunitaire contre infections mycobactériennes, le contrôle amélioré des mycobactériens la croissance dans les poumons de souris dépourvues de signalisation du récepteur IL-27 a ont

également été démontrés (Pearl *et al.*, 2004 ; Holscher *et al.*, 2005). A signalé que cette un contrôle accru de la charge mycobactérienne est corrélé avec des réponses inflammatoires des cytokines dans les poumons. Plus récemment, il a été reconnu que l'IL-27 régleme négativement le développement de cellules de type Th17 au cours d'une inflammation chronique. Il a été démontré que l'infection à *Mtb* induit une réponse Th17 spécifique à l'antigène, et que ces cellules partagent relation développementale et fonctionnelle avec l'expression de Foxp3 les cellules Treg, qui servent à contrôler la croissance mycobactérienne. A constaté que l'infection à *Mtb* induit une IL-17 produire une population de lymphocytes T $\gamma\delta$, ce qui est important pour moduler formation de granulomes. De plus), démontré un rôle anti-inflammatoire pour les lymphocytes T $\gamma\delta$ dans les immunités à *Mtb*, suggérant que ces cellules peuvent fournir un mécanisme par lequel l'IL-17 modère l'inflammation dans TB (D'Souza *et al.*, 1997).

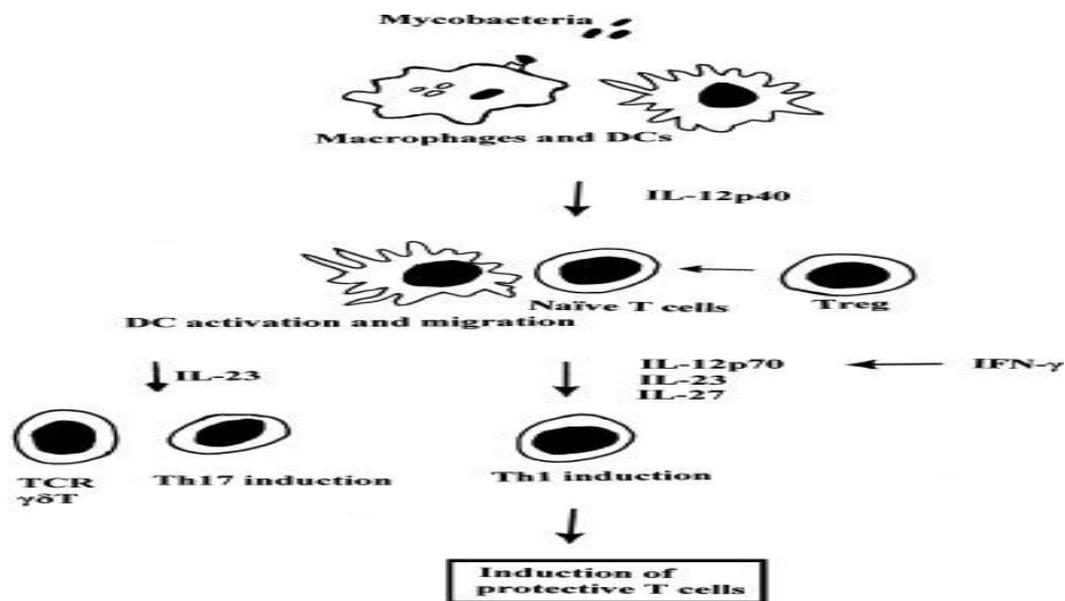


Figure 6: Principales caractéristiques des membres de la famille IL-12 et leurs effets dans la cellule réponse aux maladies infectieuses mycobactériennes (Mendez-Samperio, 2010).

b) L'interleukine-23

L'interleukine-23 (IL-23) est une cytokine pro-inflammatoire qui est étroitement liée à la structure de l'IL-12; ils partagent tous deux la sous-unité β qui est capable de construire un pont disulfure complexe avec la sous-unité α pour former la molécule biologiquement active. Le complexe p40-p19 est principalement sécrétée par les cellules présentant l'antigène

activées intestinales, telles que les CD et les monocytes. Similaire à la signalisation de l'IL-12, IL-12R B1 est nécessaire pour une forte affinité de liaison à p40 (**Therwa *et al.*, 2010**).

Le rôle principal de l'IL-23 implique la stimulation des cellules Th17 pour produire IL-17; Il induit également la prolifération des cellules T de mémoire. Contrairement à l'IL-12, IL-23 n'induit pas une production significative de l'IFN- γ et en l'absence de la production IL-23, la production IFN- γ et la différenciation TH1 sont toujours jugées normales (**Therwa *et al.*, 2010**).

2. La famille de l'interleukine-1

L'interleukine-1 (IL-1) est un médiateur central de l'immunité innée et de l'inflammation. La famille IL-1 comprend 7 ligands à activité agoniste (IL-1 α et β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β , γ), trois récepteurs antagonistes (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) et une cytokine anti-inflammatoire (IL-37). Membres de La famille des récepteurs IL-1 (IL-1R) comprend 6 chaînes de récepteurs formant 4 complexes de récepteurs de signalisation, deux récepteurs leurres (IL-1R2, IL-18BP) et deux régulateurs négatifs (TIR8 ou SIGIRR, IL-1RAcPb). Une régulation stricte via des antagonistes des récepteurs, des récepteurs leurres et des inhibiteurs de signalisation assure un équilibre entre l'amplification de l'immunité innée et l'inflammation incontrôlée. Tout les cellules du système immunitaire inné expriment et/ou sont affectées par des membres de la famille IL-1. En outre, Les membres de la famille IL-1 jouent un rôle clé dans la différenciation et la fonction des polarisations innées et polarisées. Cellules lymphoïdes adaptatives. Ici, nous passerons en revue les propriétés clés des membres de la famille IL-1 (**Garlanda *et al.*, 2013**).

a) L'interleukine-1 α et l'interleukine-1 β

En défense innée contre la bactérie (**Fremont *et al.*, 2004 ; Scanga *et al.*, 2004**). Néanmoins, il y a eu des controverses quant à savoir si l'exigence pour MyD88 reflète l'implication d'un seul ou plusieurs TLR ou à la place la signalisation des cytokines via IL-1R ou IL-18R (**Bafica *et al.*, 2005 ; Reiling *et al.*, 2008**). Malgré convaincant des preuves de l'importance des interactions TLR/TLR-ligand dans la réponse à *Mtb* in vitro, un certain nombre d'études ont indiqué que la signalisation de l'IL-1R1 peut jouer un rôle plus dominant dans la résistance in vivo dépendante de MyD88 (**Yamada *et al.*, 2000; Fremont *et al.*, 2007**). Les deux ligands connus pour l'IL-1R1 sont l'IL-1 α et l'IL-1 β . Ces cytokines, bien que les deux induites par des voies dépendantes de NF-K β , ont un traitement post-traductionnel différent Exigences. L'expression de la cytokine il-1 β hautement pro-inflammatoire est

étroitement contrôlée par la combinaison de deux déclencheurs distincts: le signal 1 qui induit l'expression de pro-IL-1 β et signal 2 qui entraîne la maturation de la protéine IL-1 β via la caspase-1 (Mariathasan *et al.*, 2007). Signal 1 implique généralement un déclenchement par un ligand TLR et IL-1 lui-même peut servir de rétroaction positive régulateur de cette voie. Le signal 2, en revanche, implique un certain nombre des événements de reconnaissance qui mènent à l'assemblage d'un complexe protéique connu sous le nom d'inflammasome qui active la caspase-1, clivant ainsi la proforme d'IL-1 β en mature IL-1 β (Dinarello *et al.*, 2009).

b) L'interleukine-36

La famille des cytokines IL-1 est au cœur de l'immunité et de la défense de l'hôte. Les cytokines IL-36 sont membres de la superfamille IL-1 et comprennent trois agonistes et deux antagonistes (Segueni *et al.*, 2015).

Les agonistes de l'IL-36 (IL-36 α , IL-36 β et IL-36 γ) Les agonistes de l'IL-36 se lient à l'IL-36R et déclenchent des réponses immunitaires pro-inflammatoires, y compris la production de cytokines/chimiokines, la maturation des cellules dendritiques et la différenciation des lymphocytes T et que l'IL-36 stimule la production de plusieurs cytokines par DC, y compris TNF- γ , IL-1, IL-12 et IL-23, ainsi que la maturation de DC avec une expression améliorée de 2 molécules et Co-stimulatrices. Les lymphocytes T humains n'expriment pas l'IL-36R et ne répondent pas directement à l'IL-36. En association avec l'IL-12, l'IL-36 a nettement stimulé la polarisation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 in vitro, et l'injection intradermique d'IL-36 dans un protocole d'immunisation a pu induire des réponses Th1 in vivo) (Ngo *et al.*, 2020).

Récemment, il a été rapporté que l'augmentation de l'IL-36 dans les macrophages lors de l'infection à *Mtb* induisait plusieurs types de cellule présentatrice d'antigène et limitait la croissance intracellulaire de *Mtb*, Alors que de tels effets étaient atténués dans les macrophages d'élimination de l'IL-36R, démontrant l'importance de l'IL-36 dans le contrôle de *Mtb*. Par conséquent, l'induction de l'expression de l'IL-36 est importante dans la résistance de l'hôte à *Mtb*, avec des mécanismes fonctionnels non élucidés (Ahsan *et al.*, 2016).

3. Le facteur de nécrose tumorale

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est une cytokine pléiotrope qui est principalement produit par les macrophages activés et les lymphocytes, mais est également exprimé dans les cellules endothéliales et d'autres types de cellules. Le TNF représente un médiateur majeur des réactions inflammatoires, immunologiques et physiopathologiques (Grell *et al.*, 1995), mais est également un facteur clé dans la pathogenèse de la maladie rhumatoïde l'arthrite et d'autres maladies auto-immunes (Harris, 2008). Le TNF est une cytokine produite principalement par les macrophages dans réponse aux stimuli activant les récepteurs de type Toll-Like, mais peut également être exprimé par les cellules T activées, Les cellules B et les cellules NK (Ehlers, 2003).

Le TNF joue un rôle majeur dans le contrôle initial et à long terme de la TB (Lin, 2007), TNF se présente sous forme de trimère, à la fois soluble et transmembranaire facteur. Les récepteurs homotrimériques TNFRp55 et TNFRp75 sont impliqués dans la liaison et la transduction du signal à TNF soluble et transmembranaire. Cependant, le TNF soluble se lie préférentiellement au TNFRp55, alors que la membrane forme associée se lie principalement à TNFRp75. La fonction les conséquences du déclenchement du TNFRp55 l'emportent de loin sur celles initié par la liaison au TNFRp75 (Ehlers, 2003). La cytokine pro-inflammatoire TNF- α (TNF) est une cytokine centrale, contributeur multiforme à la réponse immunitaire dans l'infection à *Mtb* produite par les macrophages activés et la T pro-inflammatoire cellules. Le rôle du TNF est d'intérêt clinique en raison de l'association de médicaments anti-inflammatoires bloquant le TNF avec la réactivation de la tuberculose latente chez l'homme (fig. 7) (Ray, 2009). La production d'IFN γ par les lymphocytes Th1 et d'autres cellules est induite par l'action combinée de deux cytokines produites par les cellules dendritiques, l'IL-12 et l'IL-18. Ces deux cytokines agissent en synergie pour amplifier la production d'IFN- γ (Miossec, 2018).

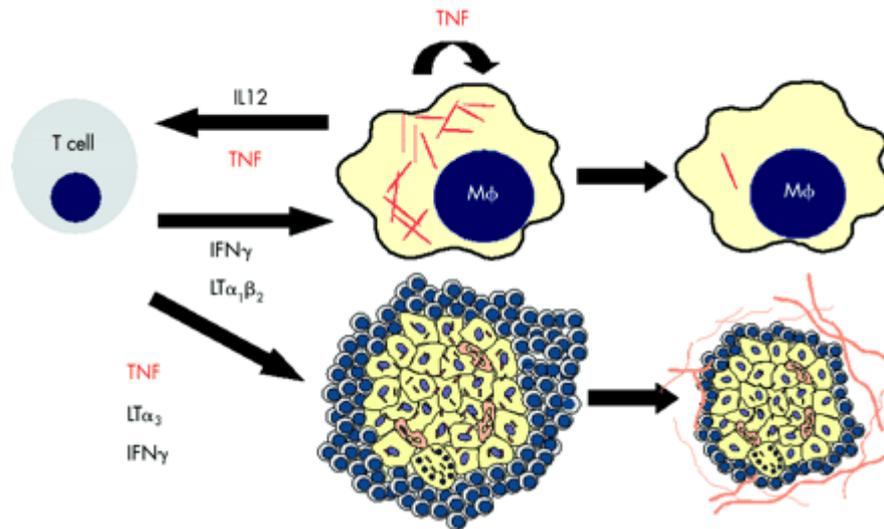


Figure 7: Le facteur de nécrose tumorale est impliqué à plusieurs étapes dans les réponses antibactériennes et inflammatoires à l'infection à *M. tuberculosis* [1].

4. L'interleukine-17 et L'interleukine-22

Les cytokines de la famille de l'IL-17 sont au nombre de six: IL-17 (ou IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (ou IL-25) et IL-17F (**Jin et Dong, 2013**), L'IL-17A (**fig. 8**), qui est la cytokine prototypique, partage la plus forte homologie de séquence avec l'IL-17F, Toutes deux possèdent des activités biologiques distinctes mais qui se chevauchent et sont en grande partie pro-inflammatoires (**Kebir, 2018**). Le potentiel d'IL-17 à médiation immunitaire pathologie comme on le voit dans les maladies auto-immunes et modèles d'infection, suggère que l'IL-17 peut avoir un effet néfaste dans bactérienne chronique des infections telles que la TB (**Torrado and Coope, 2010**). Suite à l'activation du récepteur par l'IL-17A, il y a une activation d'un programme d'expression génique hautement pro-inflammatoire (**Fuselier, 2021**). Et protège contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques, au niveau de l'épithélium et des muqueuses (**Miossec, 2016**). L'IL-17 s'est initialement avéré être sécrété par un sous-ensemble de CD4 + Cellules T appelées cellules Th17 (**Valeri et Raffatellu, 2016**). Le rôle des cytokines Th17 dans la TB a récemment été enquêté. L'IL-17 joue un rôle clé dans les réponses inflammatoires pulmonaires précoces médiées par les neutrophiles, la production d'IFN- γ médiée par les lymphocytes T et la formation de granulomes dans le poumon en réponse à une infection par le BCG. Études sur les déficients en IL-23 et IL-12/23 souris ont mis en évidence l'importance du rôle joué par la voie IL-23/Th17 dans les réponses immunitaires contre l'infection mycobactérienne. De plus, l'IL-17 accélère Réponses Th1 mémoire chez des souris vaccinées infectées ultérieurement par *Mtb* (**Cowan et al., 2012**).

IL-22 est un membre de la famille des cytokines IL-10 (Treerat *et al.*, 2017), produit principalement par Th-17, Th22 et NK cellules. IL-22 est fortement exprimé par IL-17-cellules productrices, appelées cellules Th17. En plus de Cellules Th17, cellules Th22, un sous-ensemble de CD4 cellules T qui expriment spécifiquement l'IL-22 et se trouvent principalement dans les tissus (Pan *et al.*, 2014), l'IL-22 semble être pathogène (Wilson *et al.*, 2010). Certaines études suggèrent que l'IL-22 joue un rôle dans le développement de maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies inflammatoires intestinales. D'autres études impliquent que l'IL-22 pourrait protéger contre les lésions cellulaires et agir sur l'IL-22R pour faciliter l'immunité innée contre les bactéries et les champignons extracellulaires infections (Zeng *et al.*, 2011).

Pour mieux comprendre l'implication des cellules Th17, nous les niveaux basaux mesurés de IL-17 / IL-22 exprimant lymphocytes et les granulocytes et la sécrétion de pro-inflammatoire y compris les cytokines IL-17 et IL-22 dans la circulation et comme suit cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) stimulation avec des antigènes mycobactériennes chez les individus avec les deux stades latents et actifs de la maladie. Nos résultats montrent une induction différentielle de l'IFN- γ , IL-17 et IL-22 production de cellules T CD4 +, IL-22 produisant cytes granulo et cytokines pro-inflammatoires en circulation et après une stimulation antigénique pendant latent et actif tuberculose (Cowan *et al.*, 2012).

La réponse inflammatoire à *Mtb* au site de la maladie est dirigée par Th1. On ne sait pas si les cytokines Th17, IL-17 et IL-22, contribuent à cette réponse chez l'homme. Nous ont émis l'hypothèse que l'IL-17 et l'IL-22 contribuent à la réponse inflammatoire dans la plèvre et le péricarde. sites pathologiques de la TB humaine (Matthews *et al.*, 2011).

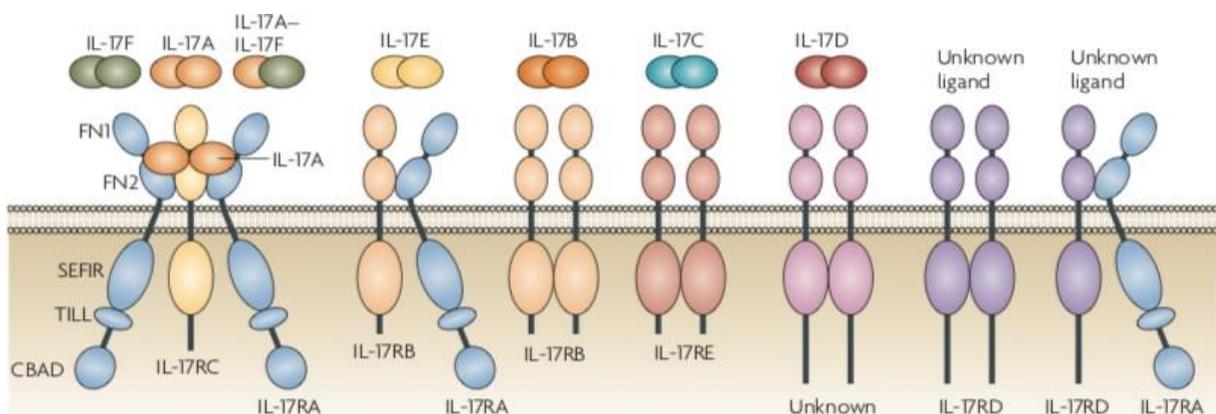


Figure 8: Les différentes interleukine-17 et leurs récepteurs (Fuselier, 2021).

III. Exploitation du système immunitaire de l'hôte par *M. tuberculosis*

L'histoire naturelle de la tuberculose montre que la plupart des humains sont résistants, vraisemblablement à cause d'une capacité à générer une réponse immunitaire efficace contre l'infection à *Mtb* (**Arko-Mensah, 2008**). *Mtb* survit et se multiplie à l'intérieur des macrophages humains en subversion des mécanismes immunitaires. Bien que ces stratégies d'évasion immunitaire soient bien caractérisées fonctionnellement, les mécanismes moléculaires sous-jacents sont mal compris (**Von Both, 2017**). La porte d'entrée unique de *Mycobacterium tuberculosis* est le tractus respiratoire. Le corps étranger inhalé comme les microgouttelettes contenant *Mtb* pure arrivent jusqu'aux poumons (**Boudehen, 2020**). Les mycobactéries possèdent une paroi lipoprotéique épaisse qui a un double rôle. Tout d'abord cette paroi rend le microorganisme imperméable et le protège d'un environnement nocif. Deuxièmement, les constituants de la paroi cellulaire participent à l'induction de certaines activités dont les unes aident l'hôte à contenir la progression de la maladie, tandis que d'autres entraînent la destruction tissulaire et d'autres encore ont les deux effets (**Chabaras, 1982**).

Les mycobactéries sont des pathogènes intracellulaires absorbés par hébergent des macrophages alvéolaires, Les macrophages sont les cellules immunitaires les plus abondantes au sein du parenchyme pulmonaire sain. Leur fonction est de phagocyter les cellules apoptotiques et les débris cellulaires, processus appelé éférocytose. Ils ont également un rôle au sein de l'initiation de la réponse immunitaire adaptative, puisqu'ils sont capables de phagocyter les pathogènes, au sein des phagosomes qui fusionnent avec les lysosomes pour former les phagolysosomes, organites essentiels pour la destruction intracellulaire du pathogène dans lesquels ils sont soit tués ou survivre. Les bacilles survivants commencent à proliférer et sont libérés, conduisant à l'infection de cellules hôtes supplémentaires. Apoptose des Macrophage alvéolaires pourrait être une arme efficace pour tuer ou inhiber la croissance des mycobactéries intracellulaires. Plusieurs résultats suggèrent que l'apoptose macrophages alvéolaires joue un rôle important dans la tuberculose (**Leemans et al., 2001 ; Fuselier, 2021**).

Macrophages sont en interaction directe avec *Mtb*. Ces phagocytes professionnels, spécialisés dans l'élimination des corps étrangers, possèdent tout un arsenal de mécanismes moléculaires bactéricides mis en œuvre suite à la phagocytose. La particularité des bactéries pathogènes intracellulaires comme *Mtb* est leur capacité d'adaptation face aux agressions de l'hôte. Evoluant dans cette niche particulière, *Mtb* s'est adapté à sa cellule hôte, le macrophage humain, afin d'échapper aux mécanismes bactéricides (**Boudehen, 2020**).

Le système de sécrétion alternatif ESX-1 chez *Mtb* est un déterminant majeur de la virulence (Stanley, 2007). Le système de sécrétion ESX-1 aurait un rôle central dans le processus de translocation de *Mtb* du phagosome vers le cytosol. Ce système permet, en outre, la sécrétion des protéines antigéniques ESAT-6 (6kDa early secreted antigenic target) et CFP-10 (10 kDa culture filtrate protein) sont également des antigènes majeurs de la réponse immunitaire anti-mycobactérienne. Le rôle d'ESAT-6 dans la virulence et la pathogénicité de *Mtb* est multiple. ESAT-6 est impliqué dans l'inhibition de la maturation des phagosomes et la translocation de *Mtb* du phagosome au cytosol, via la formation de pores membranaires (Jamet, 2015; Coupet, 2018).

Ainsi, ESAT-6 et CFP-10 sont capables d'induire la perforation de la membrane du phagosome conduisant à l'exposition de l'ADN mycobactérien au système de surveillance cytosolique cGas/STING, ceci aboutit à la rupture complète du phagosome et à la présence des mycobactéries dans le cytosol qui corrèle avec la mort de la cellule hôte. *Mtb* est également connu pour réduire l'expression du CMH II sur les cellules présentatrices d'antigène (Segueni, 2015).

La réponse immunitaire dirigée contre *Mtb* conduit à la formation du granulome tuberculeux, communément considéré comme une stratégie protectrice de l'hôte limitant la réplication bacillaire et prévenant la dissémination de l'infection (Jabote-hanin, 2017), les lymphocytes produisent de l'IFN γ , activant les propriétés bactéricides des macrophages, du TNF α qui joue un rôle primordial dans la formation du granulome, et des perforines et granzymes qui provoquent la lyse des cellules et la destruction des bactéries intracellulaire (Ndishimye, 2016).

Ainsi, tous les mécanismes mis en œuvre par *Mtb* pour survivre à son hôte sont intimement corrélés aux manœuvres du système immunitaire visant à l'éradication de son pathogène. La compréhension toujours croissante de ces relations hôte-Pathogène permettra l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques de plus en plus efficace (Segueni, 2015).

Partie pratique

Matériel et méthodes

I. Cadre d'étude

Ce travail a été mené à partir de l'étude des dossiers des patients hospitalisés au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoire (S.C.T.M.R.) de la wilaya de Guelma sur une période de 5 ans (de l'année 2017 jusqu'à l'année 2021).

II. Objectifs d'étude

Après le rappel des connaissances actuelles sur la tuberculose élaboré dans la partie théorique, il convient d'aborder l'objectif principal de ce travail qui est l'appréciation de la situation épidémiologique de la maladie dans la région de Guelma en recensant les cas positifs durant la période qui s'écoule entre l'année 2017 et 2021 et l'identification des tranche d'âge et du sexe touchés par la BK et donc avoir une idée sur l'influent de ces deux facteurs (âge et sexe) sur l'apparition ou l'exacerbation de la maladie. En plus de ça, une comparaison statistique sur la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire a été réalisée afin de savoir quel type de BK est le plus répondu à la wilaya de Guelma.

III. Région d'étude

1. Présentation de la ville de Guelma

La ville de Guelma se présente aujourd'hui comme une ville moyenne de l'Est Algérien, carrefour stratégique reliant le Sud aux grandes métropoles de l'Est, et chef-lieu de Wilaya à vocation agricole par excellence. Elle est limitée au Sud par une chaîne de montagnes (Mahouna et Djebel Halouf) et le périmètre d'irrigation au Nord, longeant à l'Est les limites de la commune de Belkheir, et au Nord les plaines de l'Oued Seybouse.

2. Situation géographique privilégiée

La Wilaya de Guelma se situe au Nord-est de l'Algérie. Elle occupe une position géographique stratégique, en sa qualité de carrefour dans cette région (Nord- Est de l'Algérie), reliant le littoral des Wilaya de Annaba, El Tarf et Skikda, aux régions intérieures telles que les Wilaya de Constantine, Oum El Bouagui et Souk Ahras, elle s'étend sur une superficie de 4125 km². Elle est limitrophe aux Wilayas d' Annaba, au Nord; El Taref, au Nord-est; Souk Ahras, à l'Est; Oum El- Bouagui, au Sud; Constantine, à l'Ouest; Skikda, au Nord-ouest (**Fig. 9**).



Figure 9: Situation géographique de l'état de Guelma [2].

3. Le climat de Guelma

Le territoire de la Wilaya se caractérise par un climat sub-humide au centre et au Nord et semi-aride vers le Sud. Ce climat est doux et pluvieux en hiver et chaud en été. La température qui varie de 4°C en hiver à plus de 35°C en été est en moyenne de 17.3°C. L'analyse du milieu physique du territoire de la Wilaya fait ressortir 02 ensembles (zones) à savoir:

- **Zone Sub-humide située au nord de la Wilaya:** la plaine de Guelma, Héliopolis, El Fedjoudj, régions, comprise dans l'étage bioclimatique sub-humide, englobe toute la partie médiane du Nord vers le Sud du territoire de la Wilaya. Elle est organisée en auréole, tout autour de la plaine centrale constituée de terrasses alluviales, qui s'étale le long de l'Oued (la vallée de la Seybouse). Elle est la région la plus étendue du territoire de la Wilaya (**Haiahem et Madi, 2020**).
- **Zone semi-aride située au sud et au sud-ouest de la Wilaya:** Bouchegouf, Oued Zenati, Tamlouka (**Haiahem et Madi, 2020**).

IV. des méthodes d'études

1. La nature et la durée d'étude

Il s'agit d'une étude statistique visant à évaluer le taux des patients atteints de la BK pulmonaire et/ou extra pulmonaire qui sont enregistrés au niveau du service SCTMR de Guelma (depuis l'année 2017 jusqu'à l'année 2021). Au cours de ce travail, nous avons également assisté aux différentes étapes du diagnostic de la tuberculose effectué au sein du service, d'abord le diagnostic clinique avec le médecin-chef, puis l'examen bactériologique au niveau du laboratoire.

2. Documents consultés

- **Le registre de déclaration des malades tuberculeux**, c'est un registre établi par l'infirmier major du centre, ce registre mentionne: l'identité, l'âge, le sexe, l'origine et les catégories des malades, le diagnostic (TP, TEP) effectué, les dates du début et arrêt de traitement, les résultats des examens bactériologiques et les résultats de traitement.

Avant de répondre à l'objectif de notre travail, il intéressant de donner une idée sur l'examen bactériologique réalisé au niveau du laboratoire.

3. Technique de l'examen microscopique

3.1. Confection du frottis à partir d'un crachat

- Le frottis se fait obligatoirement sur une lame neuve, probablement dégraissée et séchée (**Fig. 10**). Le numéro attribue au malade sur le registre du laboratoire doit être inscrit à une extrémité de la lame.

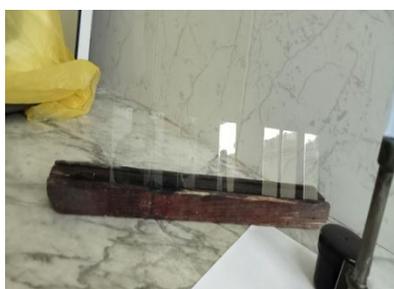


Figure 10: Confection du frottis à partir d'un crachat.

- A partie de prélèvement, on choisit une parcelle muco-purulente ou hémorragique que l'on étale sur la lame, à l'aide d'une anse de platine

- L'étalement se fait par mouvements circulaires sur environ 2 cm de long et 1 cm de large. Le frottis doit être séché à l'air.

3.2. Fixation du frottis

La fixation du frottis se fait à la chaleur, par 3 à 4 passages rapide de la lame au dessus d'une flamme d'un bac bunsen ou d'une lampe à alcool (**Fig. 11**).



Figure 11: La fixation du frottis par le passage de chaleur.

3.3. Coloration de Ziehl Neelsen

a) Coloration

- Placer la lame sur un support en verre ou en métal et la recouvrir de fuchsine phéniquée de Ziehl filtrée (**Fig. 12**).



Figure 12: La coloration des frottis à la phischine phéniquée.

- A l'aide d'un coton monté sur une tige, trempé dans l'alcool et flambé, passer la flamme sous la lame recouverte de fuchsine et arrêter immédiatement de chauffer des émissions de vapeurs (**Fig. 13**). Laisser agir trois minutes.

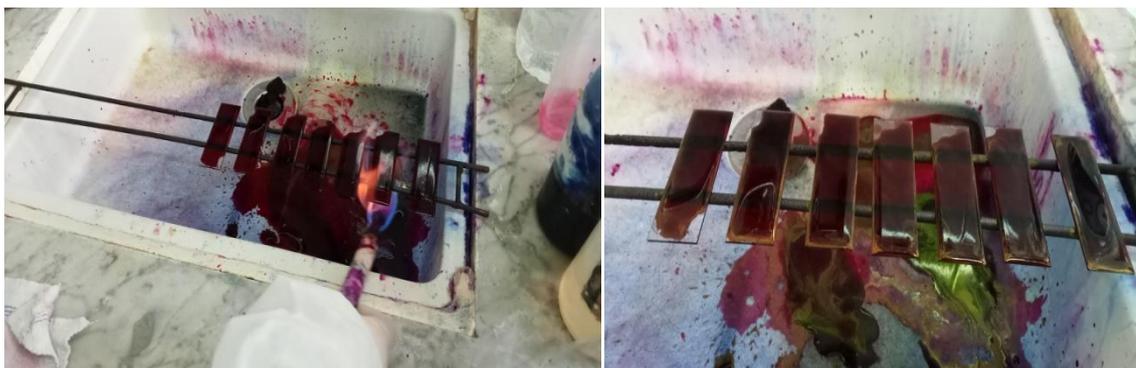


Figure 13: Flambage des lames.

- Chauffer une deuxième fois, puis une troisième fois, jusqu'à émission de vapeur en laissant agir à chaque fois pendant trois minutes.
- Eviter l'ébullition et le dessèchement du colorant. Ajouter si besoin de la fuchsine au fur et à mesure (**Fig. 14**).



Figure 14: Rinçage des lames avec la fuchsine.

- A la fin du temps de coloration, rejeter la fuchsine et rincer la lame à l'eau du robinet en évitant de ne pas détacher le frottis (**Fig. 15**), (par un jet du robinet trop fort par exemple)



Figure 15: Rinçage des lames avec le l'eau.

b) Décoloration

- Recouvrir la lame d'acide sulfurique dilué au quart. Laisser agir pendant trois minutes. Rincer la lame de la même manière que précédemment. Recouvrir la lame avec de. L'alcool à

95° pendant 5 minutes et, Rincer à nouveau. Le frottis est alors légèrement teinté de rose ou incolore (**Fig. 16**).

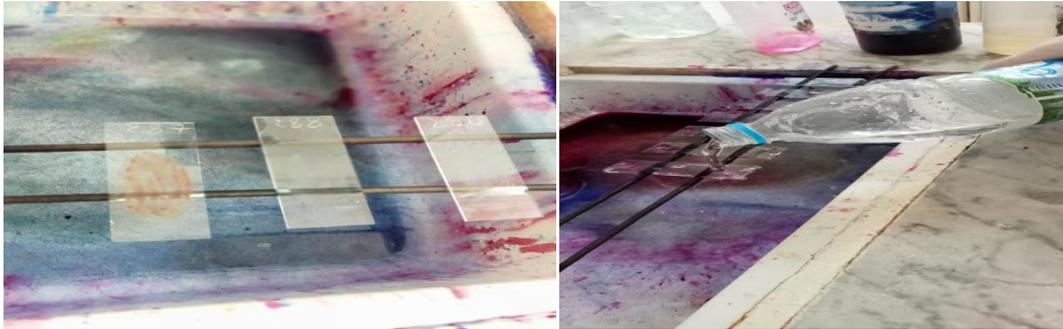


Figure 16: La décoloration des frottis à l'acide sulfurique.

N.B: En cas de nécessité le temps de décoloration à l'alcool peut être supprimé et remplacé par une deuxième décoloration à l'acide (1 mn).

c) Contre coloration

- Recouvrir la lame de bleu de méthylène (**Fig. 17**). Laisser agir pendant 30 secondes à 1 mn. Rincer et sécher à l'air.



Figure 17: La contre coloration au bleu de méthylène

3.4. Lecture et interprétation des résultats

La lecture se fait au microscope ordinaire à lumière blanche, à l'aide d'un objectif (x 100) à immersion sur la préparation.

Amener l'objectif au contact de la goutte d'huile de façon à obtenir une image nette. La surface observée alors représente un champ microscopique.

a) Mise au point

Avant de pratiquer la mise au point, déposer une goutte d'huile à immersion sur la préparation.

Amener l'objectif au contact de la goutte d'huile de façon à obtenir une image nette. La surface observée alors représente un champ microscopique.

b) Lecture en créneau

Le frottis doit être lu sur toute sa longueur, ce qui correspond à environ 100 champs microscopique (**Fig. 18**). On note le nombre de bacille (bâtonnets rouges) qui sont décelés.

- Si aucun bacille n'est découvert sur 100 champs, on décale le chariot du microscope d'un cran vers l'avant ou vers l'arrière pour lire en sens inverse la ligne suivante (lecture en créneau) et ainsi de suite jusqu'à parcourir 3 longueurs de lame ou 300 champs microscopiques.
- Si 1 à 9 bacilles sont découverts sur 300 champs, on note le nombre exact de bacilles découverts et on déclare le résultat douteux (+/-), Examen à refaire.
- Si 10 à 99 bacilles sont découverts sur 100 champs, on note le nombre exact de bacilles découverts et on déclare le résultat positif à (1+). Si on découvre moins de 10 BAAR sur les 100 premiers champs, on poursuit la lecture jusqu'à 300 champs.
- Si plus de 10 bacille est découvert sur 1 champ, on poursuit la lecture de 10 champs et on note le nombre moyen de bacilles découverts par champ microscopique (2+).
- Si plus de 10 bacilles sont découverts sur 1 champ, on poursuit la lecture de 10 champs et on note le nombre moyen des bacilles découverts par champ (3+).

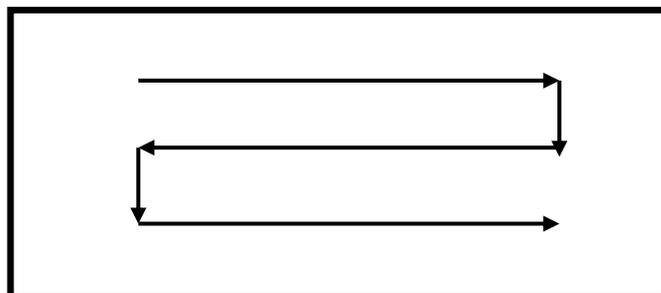


Figure 18: Lecture en créneau de la lame.

Résultats et Discussion

V. Résultats

1. Observation microscopique des lames après coloration de Ziehl-Nelson

L'observation microscopie directe a été réalisée de votre échantillon pour confirmer le diagnostic, mettant en évidence *Mycobacterium tuberculosis* après prélèvement des patients (fig. 19).

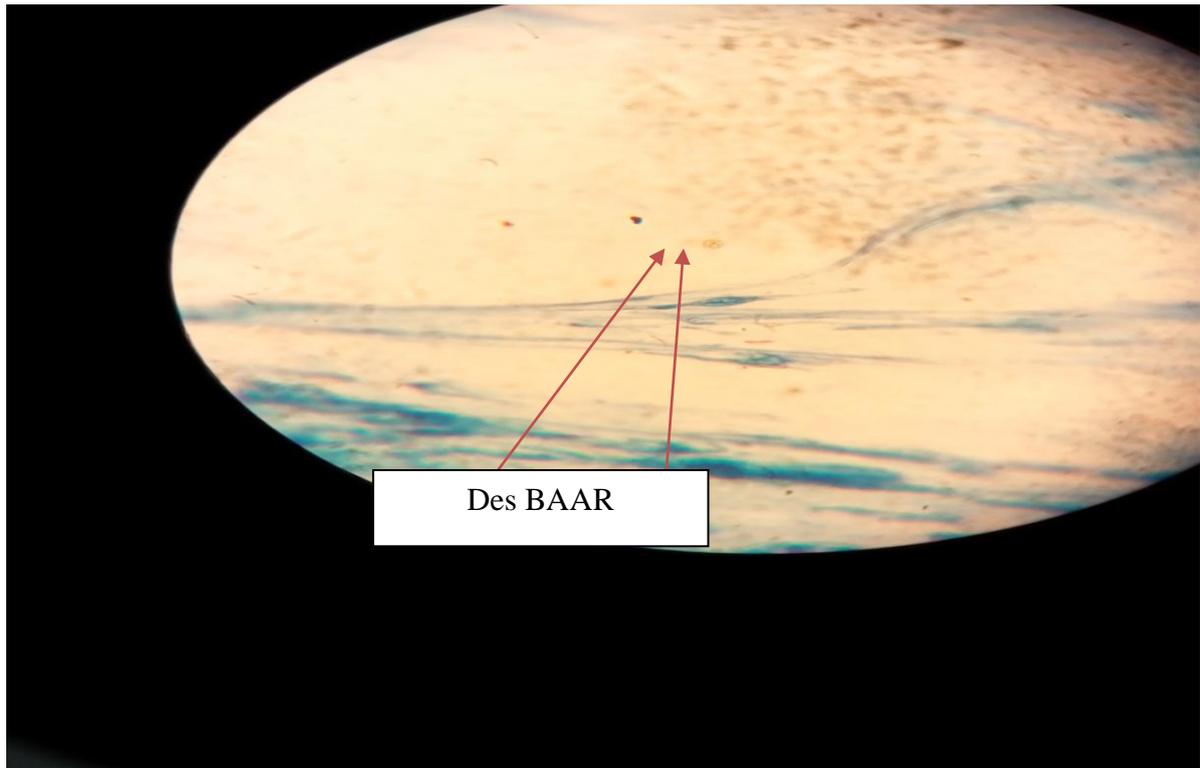


Figure 19: Résultats de l'examen microscopique des frottis après coloration de Ziehl-Nelson grossissement $\times 100$.

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration est en relation avec le degré de contagiosité du patient. Il permet aussi de contrôler la disparition progressive des bacilles, sous traitement (**Tableau 2**).

Tableau 2: Expression des résultats de l'examen microscopique selon le nombre de bacilles observés par champ microscopique au grossissement 100, selon de condition de l'OMS.

Nombre de BAAR	Résultats
< 1 / 100 champs	Négatif
1-9 / 100 champs	1 + examen suspect à confirmer
10-99 / 100 champs	2 +
1-9 / champ	3 +
10-99 / champ	4 +
>100 / champ	5 +

2. Localisation de la tuberculose

L'étude de la localisation de la tuberculose a révélé que 31.22 % des patients sont atteints de la tuberculose pulmonaires (TP) et 68.78 % sont des tuberculeux extra-pulmonaire (TEP) (**Tableau 3; fig. 20**). On remarque une prédominance de la tuberculose extra-pulmonaire par rapport à la tuberculose pulmonaire.

Tableau 3: Répartition des cas de tuberculose selon la localisation de l'années 2017 à l'année 2021).

Année	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
TP (patients)	49	55	55	46	46	251
Pourcentage	6.09%	6.84%	6.84%	5.72%	5.72%	31.22%
TEP (patients)	156	132	94	85	86	553
Pourcentage	19.40%	14.42%	11.69%	10.52%	10.70%	68.78%

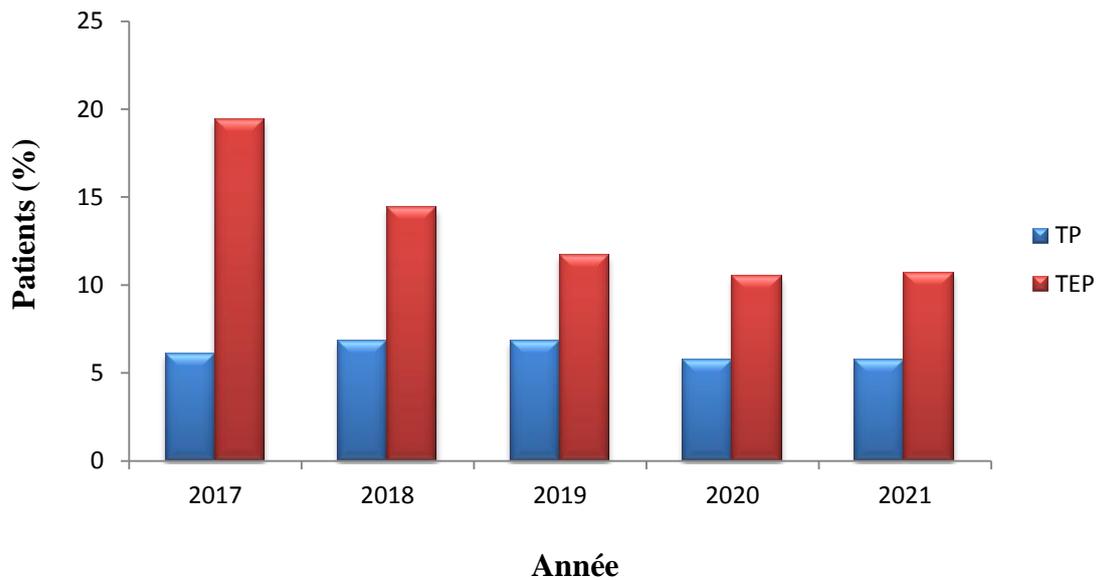


Figure 20: La localisation de la tuberculose depuis l'année 2017 jusqu'à l'année 2021.

3. Répartition par Sexe

Parmi les 804 patients étudiés, 228 étaient des hommes (28,36 %) et 576 étaient des femmes (71,61 %). D'après ces résultats, les femmes étaient plus touchées par la tuberculose que les hommes (**Tableau 4 ; Fig. 21**).

Tableau 4: Répartition des patients selon le sexe.

	Homme	femme	Totale
Nombre	228	576	804
Pourcentage	28.36%	71.64%	100%

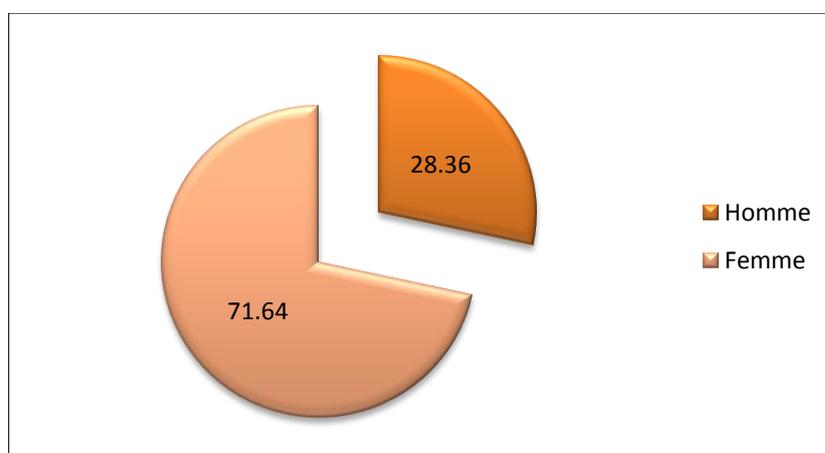


Figure 21: Répartition des patients selon le sexe

4. Répartition selon l'âge

La répartition des cas de la tuberculose selon les tranches d'âge est représentée dans le (tableau 5; Fig. 22), Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 30 ans avec des extrêmes allant de 1 ans à 65 ans, la tranche d'âge la plus touchée était de 15 à 44 ans (56.97 %).

Tableaux 5: Répartition des cas de la tuberculose selon l'âge.

	1-14	15-44	45-65 ≥	Totale
Patient	47	458	299	804
pourcentage	5.84%	56.97%	37.19%	100%

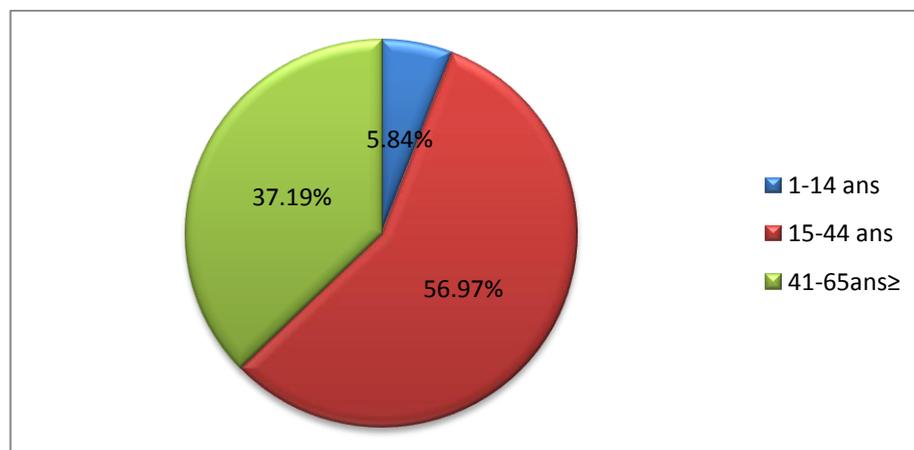


Figure 22: Répartition des cas de la tuberculose selon l'âge

5. Répartition de la tuberculose selon l'année

Nous avons effectué une étude rétrospective basée sur des données récoltées durant la période allant de l'année 2017 à l'année 2021 (tableau 6; fig. 23). Le résultat obtenu montre que le taux d'incidence est diminué.

Tableau 6: Répartition de la tuberculose durant les 5 ans étudiés (2017-2021).

L'année	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
Patients	205	187	149	131	132	804
Incidence	25.50%	23.26%	18.53%	16.29%	16.42%	100%

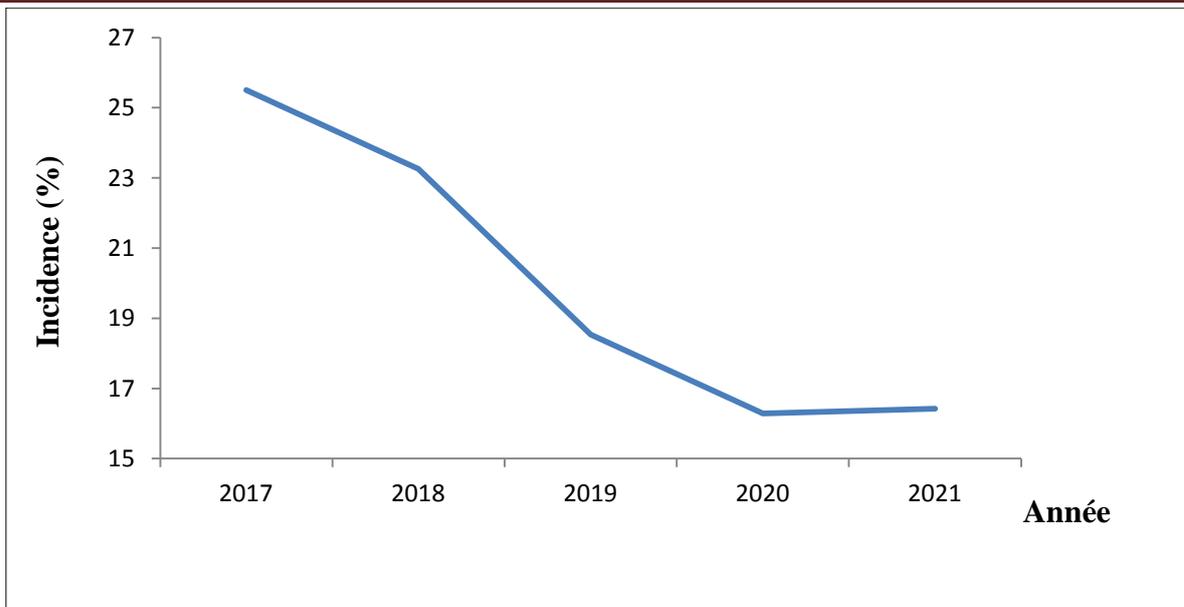


Figure 23: Répartition de la tuberculose dans les années (2017-2021).

Discussion

La Tuberculose (TB) est une maladie infectieuse provoquée par une mycobactérie qui se transmet par voie aérienne aussi bien aux enfants qu'aux adultes. Elle touche le plus souvent les poumons mais atteint aussi parfois d'autres organes et peut évoluer vers le décès si elle n'est pas traitée. Bien qu'elle est considérée comme une maladie pulmonaire, la tuberculose (TB) a le potentiel d'infecter presque tous les systèmes d'organe par dissémination lymphohématogène au cours de l'infection initiale (**Elder, 1992**). Défini par la localisation du bacille tuberculeux, dans un organe autre que le parenchyme pulmonaire, les tuberculoses extrapulmonaires (TEP) représentent un pourcentage croissant de toutes les formes de TB, atteignant 20 à 40 % d'entre elles selon les séries (**Mazza-Stalder et al., 2012**). L'atteinte extrapulmonaire peut survenir isolément ou associée à une atteinte pulmonaire.

Le diagnostic de la tuberculose (TB) est évoqué par la présence de signes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques. Les signes cliniques ont le plus souvent un début d'installation progressive. La persistance des signes pour une durée de plus de deux semaines est en faveur de la TB. On peut avoir des signes généraux et/ ou spécifiques à l'organe atteint. Les symptômes le plus communément retrouvés sont : la toux avec ou sans expectorations, la fièvre, la perte de poids ou la prise insuffisante de poids chez l'enfant, les sueurs nocturnes et l'asthénie. La recherche des signes de tuberculose extrapulmonaire (TEP) associée et de contag tuberculeux récent doit être systématique.

Cette étude a permis de colliger 804 cas de TB sur une période de 5 ans. Elle avait pour but de rapporter les facteurs influençant les aspects épidémiologiques et évolutifs de la maladie. On a observé que la maladie recule lentement chaque année. Cette diminution est principalement due à la prévention suite au programme de vaccination par le BCG à la naissance, suite à l'application des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. L'amélioration de mode de vie et l'améliorer des conditions socio-économiques par la lutte contre la misère, Disponibilité des médicaments.

L'amélioration des conditions sociodémographiques et la santé publique générale, l'intégration de vaccination, la disponibilité des médicaments efficaces et l'application des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

D'après notre étude, on a constaté que la tuberculose est rare chez les enfants (5.84 %), et plus fréquente chez les jeunes adultes de (15 et 44 ans). Les enfants sont sensibles à la maladie parce que la vaccination au BCG est obligatoire en Algérie. Ces résultats concordent

avec les résultats des études menés par **Ajmi et al.** En 2010 qui ont montré que la tuberculose touche le plus souvent les jeunes adultes âgés de 20-44 (28,4 %).

Nous avons aussi observé une prédominance féminine avec un taux de 71.64 %. Cette prédominance féminine avait été rapportée par **Guenaoui et al. 2015** à Sidi Bel Abbes et par certains auteurs Africains (**Benmussa, 2015 ; Gater, 2015 ; Faye, 2020**). Ce constat a également été rapporté par d'autres auteurs non africains qui montrent que les femmes étaient plus fréquemment touchées par la TB (**Sunnetcioglu, 2015**). **Debbabi et al., 2021** ont par contre montré l'inverse, une prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin avec un taux de 66 %.

D'après nos résultats la tuberculose extra-pulmonaire est la plus dominante (68.78 %) par rapport à la tuberculose pulmonaire (31.22 %). Lamri a montré le contraire en 2014 à Telemcen avec une prédominance des tuberculose pulmonaire (69 cas) comparé à la tuberculose extra pulmonaire (18 cas) Plusieurs facteurs peuvent influencer sa localisation (génétiques, immunologiques, nutritionnelles, sociales). L'atteinte extrapulmonaire peut survenir isolément ou associée à une atteinte pulmonaire. Les localisations pulmonaires constituent la grande majorité des cas de TB maladie et représentent la majorité des formes contagieuses (**Mjid, 2015**). Cependant les formes ex-trapulmonaires, 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 (**Elder, 1992 ; Mazza-Stalder, 2012 ; Ketata, 2015**).

Ainsi, La prise en charge de la TEP dépend du plateau technique souvent obsolète dans les pays en développement et de la nécessité de la biopsie d'un organe d'accessibilité parfois difficile pour l'examen anatomo-pathologique à la recherche du follicule de Koester et/ou la culture sur milieu spécifique de Loewenstein-Jensen. Ces examens certes classiques restent de nos jours peu pratiqués dans certains pays en développement (**N'Dhatz Sanogo, 2007**). Le traitement de la TB fait appel à une poly-chimiothérapie et l'évolution est souvent favorable sous traitement. Par contre les formes extrapulmonaires sont de prise en charge difficile dans les conditions d'exercices en Afrique subsaharienne. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'expression clinique et l'évolution de la TB (**Ossalé Abacka, 2018**).

Conclusion

Conclusion

La tuberculose est l'une des plus anciennes maladies infectieuses connues par l'humanité, et reste l'une des maladies bactériennes les plus importantes chez l'homme, et la principales causes de décès en particulier dans les pays en cours de développement. En Algérie, elle constitue toujours un problème de santé publique malgré les moyens mis en œuvre pour son éradication dont la vaccination antituberculeuse et le traitement antibacillaire bien codifié.

Dans la wilaya de Guelma, La tuberculose est en régression, la tuberculose extra-pulmonaire est la forme la plus fréquente. Les femmes sont plus touchées que les hommes.

La progression de la maladie peut avoir plusieurs issues, la grande partie est due à l'affaiblissement de la réponse immunitaire de l'hôte. La tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration des conditions de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire de la population. La précocité et la qualité du diagnostic, permettrait un traitement adéquat afin d'éviter une évolution défavorable de la maladie.

*Référence
bibliographique*

Référence bibliographique

- Aazri, L. (2018).** Prise en charge de la tuberculose extrapulmonaire: Expérience du service de pneumologie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Thèse. Université cadi ayyad. P 119.
- Aba, Y.T., Adehossi, E., Astier, H., Baldin, B., Berrebi, A., Berry, A et al. (2016).** Epilly trop Maladies infectieuses tropicales. Paris_ France. Copyright 2016. CMIT et Alinéa Plus. P 428-429.
- Abiteboul, D., Antoun, F., Bessa, Z., Billy, C., Dautzenberg, B., Decludt, B., & Vincent, V et al. (2003).** Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Rev Mal Respir. **20.** 7S3-7S4.
- Abiteboul, D., Berlie, C., Bessa, Z., Bouvet, E., Brucker, G., Chaudoreille, C et al. (2008).** Tuberculose: Traitement et prévention.
<http://www.invs.sante.fr/beh/1997/97janvier/page1.html>
- Ada da Silva, G. (2018).** Interactions hôte-pathogène dans l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*: rôle des cellules dendritiques et des lymphocytes T doubles positifs CD4 CD8aa dans la persistance et la réactivation de la bactérie. Doctoral dissertation. Université Bretagne Loire.
- Ahsan, F., Moura-Alves, P., Guhlich-Bornhof, U., Klemm, M., Kaufmann, S. H., & Maertzdorf, J. (2016).** Role of interleukin 36 γ in host defense against tuberculosis. The Journal of infectious diseases. **214(3).** 464-474.
- Ajmi, T., Tarmiz, H., Bougmiza, I., Gataa, R., Knani, H., & Mtiraoui, A. (2010).** Profil épidémiologique de la tuberculose dans la région sanitaire de Sousse de 1995 a 2005. Revue Tunisienne d'Infectiologie-Janvier. **4.** 18-22.
- Amélie Delaby, (2011).** Granulomes de la fièvre Q:Etude in vitro.Université de la méditerranée. Thèse. Université de la Méditerranée. P 1.
- Arko-Mensah, J. (2008).** Mycobacterial infection: Immune evasion, host susceptibility and immunological markers of diagnostic importance. Doctoral dissertation, Wenner-Grens institut för experimentell biologi. P 19. 26. 41.
- Azad, A. K., Sadee, W., & Schlesinger, L. S. (2012).** Innate immune gene polymorphisms in tuberculosis. Infection and immunity. **80(10).** 3343-3359.

- Ba, M. (2020).** Etude d'une série de 8 cas de tuberculose chez les enfants de 0 à 15 ans au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali. Doctoral dissertation, USTTB. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. P 3.07.
- Bafica, A., Scanga, C. A., Feng, C. G., Leifer, C., Cheever, A., & Sher, A. (2005).** TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of experimental medicine*. **202(12)**. 1715-1724.
- Bagayoko, M.S. (2011).** Evaluation de la prise en charge de la tuberculose de janvier 2009 à mai 2010 dans le centre de santé de référence de la commune VI du district de Bamako. Thèse. Université de Bamako. P 08.09.
- Bara, L. (2008).** Le bacille de Calmette et Guérin: état de connaissances des médecins dans la région de Marrakech. Thèse. Université Cadi Ayyad.
- Bara, L., Bourrous, M., & Bouskraoui, M (2008).** Le Bacille de Calmette et de Guérin: Etat des connaissances des médecins dans la région de Marrakech.
- Behnas, H & Salem, A. (2018).** La tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à l'unité de BK laboratoire de microbiologie (H.M.R.U.Constantine). Étude rétrospective de trois ans. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine. P 12.
- Ben-Ali, M., Barbouche, M. R., Bousnina, S., Chabbou, A., Dellagi, K et al. (2004).** Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clinical and Vaccine Immunology*. **11(3)**. 625-626.
- Benbetka, Y. (2016).** Prédisposition génétique et tuberculose pulmonaire à propos de 250 cas. Doctoral dissertation. Université d'Alger 1. P 09.10.
- Bendadda, O. (2003).** Tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis*: Enquête bactériologique et application de la PCR à la détection et l'identification du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Thèse doctorat. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. P 03.06. 08.
- Benmoussa, N., & Makhloufi, M. (2015).** Tuberculose extrapulmonaire à l'UCTMR d'Alger: à propos de 162 cas. *Revue des maladies respiratoires*. **33**. A234.
- Bentajer, S. (2020).** Profils radio-cliniques et biologiques de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Kelaâ des Sraghna. Thèse. Université cadi ayyad. P 02. 43.

- Benzaroua, F. (2018).** Profils radio-cliniques et biologiques de la tuberculose pulmonaire au sein du service de pneumo-physiologie de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech : à propos de 156 cas. Université Cadi Ayad. P 52.
- Billy, C., & Perronne, C. (2004).** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EMC-Maladies infectieuses. **1(2)**. 81-98.
- Blanc, L., Gilleron, M., Prandi, J., Song, O. R., Jang, M. S., Gicquel, B., & Nigou, J et al. (2017).** *Mycobacterium tuberculosis* inhibits human innate immune responses via the production of TLR2 antagonist glycolipids. Proceedings of the National Academy of Sciences. **114(42)**. 11205-11210.
- Bodnar, K. A., Serbina, N. V., & Flynn, J. L. (2001).** Fate of *Mycobacterium tuberculosis* within murine dendritic cells. Infection and immunity. **69(2)**. 800-809.
- Botella, H. (2011).** Étude du zinc et des ATPases de type P dans l'interaction entre *Mycobacterium tuberculosis* et les cellules hôtes. Doctoral dissertation. Université de Toulouse. P 03.
- Boudehen, Y. M. (2020).** Étude d'une nouvelle classe de métallochaperons impliqués dans la résistance à l'intoxication par les métaux chez *Mycobacterium tuberculosis*. Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III. P 31. 37. 41.
- Boudjedjou, A & Guerni, I. (2018).** Contribution à l'étude et la cartographie de quelques types de maladies respiratoire (cas de la tuberculose) dans la wilaya de Jijel. Mémoire de fin d'études de master. Université Med-Seddik Benyahia-Jijel. P 06.
- Bouheraoua, H. (2013).** La tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'Établissement public de santé national de Fresnes (EPSNF). Doctoral dissertation. Université paris Diderot-Paris 7. P 41. 42.
- Bouklata, N. (2016).** Les bacilles tuberculeux circulants au Maroc pendant la période 2010-2012: caractérisation phénotypique de la résistance et typage moléculaire. Thèse de doctorat. Université Mohammed V. P 25.
- Boulahbal, F., & Chaulet, P. (2004).** La tuberculose en Afrique: Epidémiologie et mesures de lutte. Med Trop. **64(3)**. 224-228.

- Briand, M. (2016).** Tuberculose multirésistante: stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo). Doctoral dissertation. Université Bretagne Loire. P 18. 20. 31. 42. 50.
- Camara, M.G. (2008).** Atteintes cardiaques au cours de la tuberculose : aspects sociodémographiques cliniques et évolutifs dans les services de cardiologie "B" et de pneumo-physiologie du CHU du point " G ". Thèse. Université de Bamako. P 25.
- Caws, M., Thwaites, G., Dunstan, S., Hawn, T. R., Thi Ngoc Lan, N., Thuong, N. T. T., & Farrar, J. (2008).** The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS pathogens. **4(3)**. e1000034.
- Chackerian, A. A., Chen, S. J., Brodie, S. J., Mattson, J. D., McClanahan, T. K., Kastelein, R. A., Bowman, E. P et al. (2006).** Neutralization or absence of the interleukin-23 pathway does not compromise immunity to mycobacterial infection. Infection and immunity. **74(11)**. 6092-6099.
- Chaparas, S. D. (1982).** L'immunité dans la tuberculose. Bulletin of the World Health Organization. **60(6)**. 827.
- Chassagnol, J. (2005).** La tuberculose pulmonaire: une maladie d'actualité. Doctoral dissertation. Université de Limoges. P 31.33.
- Chuquimia Flores, O. D. (2011).** Innate and adaptive immune responses in the lungs. Contribution to protection against mycobacterial infections. Doctoral dissertation. The Wenner-Gren Institute, Stockholm University.
- Coulibaly, A. (2011).** Etude descriptive des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive dans le district sanitaire de Selingue du 1er juillet 2009 au 30 Juin 2010. Thèse. Université de Bamako. P 62.
- Coulibaly, S. (2018).** Synthèse et activité antituberculeuse de quelques dérivés de la 1, 10-phénanthroline. Doctoral dissertation. Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan, CÔTE D'IVOIRE. P 24.
- Coupet, C. A. (2018).** Développement d'un vaccin thérapeutique multi-antigénique contre la tuberculose et étude de l'influence des antibiotiques antituberculeux sur son immunogénicité. Doctoral dissertation, Université de Lyon. Thèse. Université Claude Bernard Lyon 1. P 39. 43. 106.

- Cowan, J., Pandey, S., Filion, L. G., Angel, J. B., Kumar, A., Cameron, D. W et al. (2012).** Comparison of interferon- γ -, interleukin (IL)-17-and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection. *Clinical & Experimental Immunology*. **167(2)**. 317-329.
- Cruz, A., Khader, S. A., Torrado, E., Fraga, A., Pearl, J. E., Pedrosa, J., Castro, A. G et al. (2006).** Cutting edge: IFN- γ regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during mycobacterial infection. *The Journal of Immunology*. **177(3)**. 1416-1420.
- Curtis, V. (2015).** Freins et déterminants à la vaccination par les médecins généralistes: revue systématique de la littérature. Doctoral dissertation. Université pierre et marie cure. P 09.
- Debbabi, R., Slamati, S & Tifourak, A. (2021).** La tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire: Situation épidémiologique dans la Wilaya de Guelma. Mémoire de master. Université de Guelma. P 81.
- Delaby, A. (2011).** Granulomes de la fièvre Q: étude in vitro. Doctoral dissertation. Université Aix-Marseille 2.
- Dembélé, J. P. (2005).** Aspects épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004. Thèse. Université de Bamako. P 42-43.58.
- Diall, T. (2014).** La tuberculose extra pulmonaire: Aspects épidémiologiques et histopathologiques dans le service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU Point-G. Thèse de Médecine. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. P 79.
- Diande, S. (2014).** Evaluation de la résistance de *mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques et exploration des facteurs de risque associés à la multiresistance au Burkina Faso. thèse. Université d'Ougadougou. P 10. 14.
- Dinarello, C. A. (2009).** Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*. **27**. 519-550.
- Dlodlo, R.A., Brigden, G., Heldal, E., Allwood, B., Chiang, C.Y., Fujiwara, P.I et al. (2019).** Prise en charge de la tuberculose. Guide des éléments essentiels pour une bonne pratique. P 35.

- Doumbia, A. A. (2014).** Place De la tuberculose dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G de 2006 à 2010. Doctoral dissertation. Université des Sciences, des Techniques et des technologies de Bamako (USTTB). P 20.
- Drage, M. G. (2009).** Toll-like receptor 2-mediated recognition of mycobacterial lipoproteins and glycolipids. Case Western Reserve University. P 34.
- Driss, V. (2008).** Les éosinophiles: effecteurs de la réponse immunitaire innée anti-mycobactérienne. Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II. P 45. 48.
- D'Souza, C. D., Cooper, A. M., Frank, A. A., Mazzaccaro, R. J., Bloom, B. R., & Orme, I. M. (1997).** An anti-inflammatory role for gamma delta T lymphocytes in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of Immunology*. **158(3)**. 1217-1221.
- Ehlers, S. (2003).** Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Annals of the rheumatic diseases*. **62(2)**. ii37-ii42.
- EL Boukhari, R. (2008).** La tuberculose de la hanche Etude rétrospective a propos de 10 cas. Doctoral dissertation. Université Mohammed V-Souissi.
- El Hamdoui, M. (2022).** Profil épidémiologique de la tuberculose pulmonaire dans la province d'el hajeb entre 2018-2020. Thèse. Université sidi Mohamed ben abdellah de FES. P 63.
- El Mejjati, A. (2019).** Actualites diagnostiques et therapeutiques de la tuberculose de système nerveux centrale. Thèse. Université Mohammed V de Rabat. P 129. 133.
- El Mouatassim, A. (2011).** Profil des tuberculoses hospitalisées prises en charge au centre hospitalier mohammed VI de marrakech (2005-2009). Thèse. Université cadi ayyad. P 100.
- Elbaraka, Y. (2015).** Etude retrospective de la prise en charge des malades atteints de tuberculose expérience de l'hôpital militaire moulay ismail Meknès (A propos de 1725 cas). Thèse. Université sidi mohammed ben abdellah. P 60.
- Elder, N. C. (1992).** Extrapulmonary tuberculosis: a review. *Archives of family medicine*. **1(1)**. 91.

- El-Masry, E. A., Taher, I., Hetta, H. F., & Eldahdouh, S. S. (2021).** Pulmonary tuberculosis susceptibility and association with Toll-Like receptor 2 Arg753Gln polymorphism. *The Journal of Infection in Developing Countries*. **16(01)**. 125-133.
- Emane, A. K. A. (2016).** Les infections à mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à Libreville: profil des résistances aux antibiotiques et diversité génétique. Doctoral dissertation, Université Sorbonne Paris Cité. P 30.31.
- Eruslanov, E. B., Lyadova, I. V., Kondratieva, T. K., Majorov, K. B., Scheglov, I. V., Orlova, M. O., Apt, A. S et al. (2005).** Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infection and immunity*. **73(3)**. 1744-1753.
- Fourcade E. (2014).** Prise En charge des infections tuberculeuses latentes chez l'enfant de moins de quinze ans dans les centres de lutte antituberculeuse à la réunion. Thèse. Université de Bordeaux 2 Victor Segalen URF des sciences médicales. P 23.
- Fraisse, P., Barnig, C., & Bazin, D. (2012).** Traitement de la tuberculose maladie dans les populations particulières. *La Lettre du pneumologue*. **15**. 26-31.
- Fremond, C. M., Togbe, D., Doz, E., Rose, S., Vasseur, V., Maillet, I., ... & Quesniaux, V. F. (2007).** IL-1 receptor-mediated signal is an essential component of MyD88-dependent innate response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The Journal of Immunology*. **179(2)**. 1178-1189.
- Fremond, C. M., Yermeev, V., Nicolle, D. M., Jacobs, M., Quesniaux, V. F., & Ryffel, B. (2004).** Fatal *Mycobacterium tuberculosis* infection despite adaptive immune response in the absence of MyD88. *The Journal of clinical investigation*. **114(12)**. 1790-1799.
- Frota, C. C., Hunt, D. M., Buxton, R. S., Rickman, L., Hinds, J., Kremer, K., Colston, M. J et al. (2004).** Genome structure in the vole bacillus, *Mycobacterium microti*, a member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex with a low virulence for humans. *Microbiology (Reading, England)*. **150(5)**. 1519-1527.
- Fuselier, E. (2021).** Rôle de l'IL-17 locale dans l'induction de la NETose et l'obstruction pulmonaire au cours la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Doctoral dissertation. Université de Reims Champagne-Ardenne. P 24. 51. 53.
- Garlanda, C., Dinarello, C. A., & Mantovani, A. (2013).** The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. **39(6)**. 1003-1018.

- Garnier, T., Eiglmeier, K., Camus, J. C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M., Hewinson, R. G et al. (2003).** The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **100(13)**. 7877-7882.
- Gayout, M. (2015).** La tuberculose: prise en charge et stratégies thérapeutiques. Doctoral dissertation. Thèse d'exercice. Université de Limoges. P 26.59.
- Gouzy, A. (2013).** Étude de l'utilisation des acides aminés aspartate et asparagine dans la virulence de *mycobacterium tuberculosis*. Doctoral dissertation. Université Toulouse III - Paul Sabatier. P 24.
- Grell, M., Douni, E., Wajant, H., Löhden, M., Clauss, M., Maxeiner, B., Scheurich, P et al. (1995).** The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. **83(5)**. 793-802.
- Guedenon, C. (2008).** Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients infectés par le VIH au CNHPP de Cotonou (Benin) à propos de 923 cas Doctoral dissertation, Thèse de Médecine. Université de Bamako. P 30.
- Guenaoui, K., Harir, N., & Zeggai, S. (2015).** Profil épidémiologique et histologique de la tuberculose extra-pulmonaire dans la région de Sidi-Bel-Abbès (Algérie) de 2000 à 2011. *Antropo*. **34**. 73-79.
- Ha, S. J., Park, S. H., Kim, H. J., Kim, S. C., Kang, H. J., Lee, E. G., Cho, S. N et al. (2006).** Enhanced immunogenicity and protective efficacy with the use of interleukin-12-encapsulated microspheres plus AS01B in tuberculosis subunit vaccination. *Infection and immunity*. **74(8)**. 4954-4959.
- Haiahem, L & Madi, R. (2020).** Etude phytosociologique de la végétation des milieux naturels « Jachères, Landes, Maquis et zones humides » dans la plaine de Guelma. Mémoire de master. Université de Guelma. P 16.
- Haoues, M., & Essafi, E. (2012).** Le macrophage: chef d'orchestre de l'immunité anti-tuberculeuse. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*. **89(1-4)**. 3-21.
- Harris, J., Hope, J. C., & Keane, J. (2008).** Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of infectious diseases*. **198(12)**. 1842-1850.

- Harshey, R. M., & Ramakrishnan, T. (1977).** Rate of ribonucleic acid chain growth in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Journal of bacteriology*. **129(2)**. 616-622.
- Hauvespre, C. (2012).** Analyse des variantes d'épissage de l'Interleukine-4 dans l'étude de la réponse immunitaire. Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I. P 14.
- Hocquaut, F. (2018).** Prise en charge des infections tuberculeuses et conseils à l'officine. Doctoral dissertation, Université de Lorraine. P 38.
- Hölscher, C., Hölscher, A., Rückerl, D., Yoshimoto, T., Yoshida, H., Mak, T., Ehlers, S et al. (2005).** The IL-27 receptor chain WSX-1 differentially regulates antibacterial immunity and survival during experimental tuberculosis. *The Journal of Immunology*. **174(6)**. 3534-3544.
- Houni, H & Sassi, F. (2013).** Diagnostic Post-Mortem de la tuberculose cameline dans l'abattoir de touggourt. Mémoire pour l'obtention du diplôme "Docteur Veterinaire". Université "Saad Dahleb" Blida. P 03.
- Huet, O., Choukroun, G., & Mira, J. P. (2004).** Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation*. **13(3)**. 167-175.
- Jabot-Hanin, F. (2017).** Recherche des facteurs génétiques contrôlant la réponse à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* et le développement d'une tuberculose maladie. Doctoral dissertation, Université Sorbonne Paris Cité. P 19. 24.
- Jabri, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., & Afif, H. (2016).** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*. **72(5)**. 320-325.
- Jamet, S. (2015).** Fonction et régulation des gènes de biosynthèse des acides mycoliques chez les mycobactéries. Doctoral dissertation. Université Paul Sabatier-Toulouse III. P 45.
- Jin, W., & Dong, C. (2013).** IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging microbes & infections*. **2(1)**. 1-5.
- Kebir, H. (2020).** Rôle des lymphocytes TH17 dans la fragilisation de la barrière hémocéphalique et la formation des lésions de sclérose en plaques. Université de Montréal. P 57.
- Ketata, W., Rekik, W. K., Ayadi, H., & Kammoun, S. (2015).** Les tuberculoses extrapulmonaires. *Revue de pneumologie clinique*. **71(2-3)**. 83-92.

- Khader, S. A., & Cooper, A. M. (2008).** IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*. **41(2)**. 79-83.
- Khader, S. A., Partida-Sanchez, S., Bell, G., Jelley-Gibbs, D. M., Swain, S., Pearl, J. E., Cooper, A. M et al. (2006).** Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The Journal of experimental medicine*. **203(7)**. 1805-1815.
- Khader, S. A., Pearl, J. E., Sakamoto, K., Gilmartin, L., Bell, G. K., Jelley-Gibbs, D. M., Cooper, A. M et al. (2005).** IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN- γ responses if IL-12p70 is available. *The Journal of Immunology*. **175(2)**. 788-795.
- Kleinnijenhuis, J., Oosting, M., Joosten, L. A., Netea, M. G., & Van Crevel, R. (2011).** Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Developmental Immunology*.
- Koné, A., Camara, M., Konaté, M., Tounkara, Y., Sanogo, S., Dembele, J.P et al. (2021).** Apport de l'imagerie médicale dans le diagnostic de la tuberculose thoracique au CHU du Point G. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*. **13(2)**.
- Koumba Yoya, G. (2010).** Synthèse d'analogues cinnamiques: inhibiteurs potentiels contre *mycobacterium tuberculosis*. Doctoral dissertation, Université de Toulouse. P 21. 25.
- Kumar, A., Shivangi, P. A., & Meena, L. S. (2020).** Interconnection of *Mycobacterium tuberculosis* with host immune system. *J Respir Dis*. **2**. 1-6.
- Lamri, Y.S. (2014).** Etude épidémiologique de la tuberculose pulmonaire. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen. P 36-37. 46.
- Leemans, J. C., Juffermans, N. P., Florquin, S., van Rooijen, N., Vervoordeldonk, M. J., Verbon, A., van der Poll, T et al. (2001).** Depletion of alveolar macrophages exerts protective effects in pulmonary tuberculosis in mice. *The journal of immunology*. **166(7)**. 4604-4611.
- Lekehal, N. M. (2017).** Co-infection Tuberculose/VIH: Aspects épidémiologiques et cliniques (Doctoral dissertation, Thèse de médecine. Faculté de médecine d'Oran. **120-182**. P 15.20.43.

- Lin, P. L., Plessner, H. L., Voitenok, N. N., & Flynn, J. L. (2007, May).** Tumor necrosis factor and tuberculosis. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. **12(1)**. 22-25.
- Lombard, R. (2013).** Rôle des polynucléaires neutrophiles dans la régulation de la réponse inflammatoire IL-17A lors de l'infection pulmonaire par les mycobactéries. Doctoral dissertation, Université François Rabelais de Tours. P 30. 29.
- Mahamat, H.H & Traore, A. (2016).** La tuberculose dans la région de Guelma : Situation épidémiologique et moyens de dépistage. Mémoire de Master. Université 8 mai 1945 Guelma. P 4.
- Maiga, A. (2012).** Etude des Facteurs conduisant les tuberculeux bacillifères à une consultation tardive. Thèse. Université des sciences, des techniques et des technologies de bamako (USTTB).
- Maillet, M., Janssen, C., & Fraisse, P. (2020).** *Mycobacterium tuberculosis*. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. **12**. 21-24.
- Mariathasan, S., & Monack, D. M. (2007).** Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. **7(1)**. 31-40.
- Mathieu, C. (2012).** Stimulation de l'immunité innée pulmonaire avec des nanoparticules du virus de la mosaïque de la papaye. Mémoire. Université Laval Québec. P 01.04-05.
- Mathys, V. (2010).** Contribution à la compréhension des mécanismes moléculaire de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents anti-tuberculeux. Thèse. Université Libre de Bruxelles. P 14.
- Matrat, P. (2014).** Evolution de la situation épidémiologique de la tuberculose bovine en Côte-d'Or de 2009 à 2013. Doctoral dissertation. Université Claude-Bernard-Lyon I. P 21
- Matthews, K., Wilkinson, K. A., Kalsdorf, B., Roberts, T., Diacon, A., Walzl, G., Scriba, T. J et al. (2011).** Predominance of interleukin-22 over interleukin-17 at the site of disease in human tuberculosis. *Tuberculosis*. **91(6)**. 587-593.
- Matucci, A., Maggi, E., & Vultaggio, A. (2014).** Cellular and humoral immune responses during tuberculosis infection: useful knowledge in the era of biological agents. *The Journal of Rheumatology Supplement*. **91**. 17-23.

- Mazen, M. E. H. (2022).** Profil épidémiologique de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El hajeb entre 2018-2020. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah De FES. P 98.
- Mazza-Stalder, J., Nicod, L., & Janssens, J. P. (2012).** La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des maladies respiratoires*. **29(4)**. 566-578.
- Méndez-Samperio, P. (2010).** Role of interleukin-12 family cytokines in the cellular response to mycobacterial disease. *International Journal of Infectious Diseases*. **14(5)**. e366-e371.
- Méndez-Samperio, P. (2010).** Role of interleukin-12 family cytokines in the cellular response to mycobacterial disease. *International Journal of Infectious Diseases*. **14(5)**. e366-e371.
- Millet, J. (2011).** Évaluation de marqueurs génétiques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* combinée à l'utilisation d'outils bioinformatiques: apport en épidémiologie et phylogénie de la tuberculose. Doctoral dissertation. Université des Antilles et de la Guyane. P 25.
- Miossec, P. (2018).** Réactivation de la tuberculose au cours des traitements par inhibiteurs du TNF: compréhension et prévention. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. **202(1-2)**. 321-329.
- Mjid, M., Cherif, J., Salah, N. B., Toujani, S., Ouahchi, Y., Zakhama, H., & Beji, M et al. (2015).** Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*, **71(2-3)**, 67-72.
- Mondiale de la Santé, O. (2018).** Infection tuberculeuse latente: lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique (No. WHO/CDS/TB/2018.4). Organisation mondiale de la Santé. P 06.
- Mussard, J. (2015).** Etude fonctionnelle du «Toll-like receptor 9» et des neutrophiles au cours de l'inflammation: implication dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde et d'un modèle expérimental. Doctoral dissertation, Université Sorbonne Paris Cité. P 71.
- Muzio, M., & Mantovani, A. (2001).** Toll-like receptors (TLRs) signalling and expression pattern. *Journal of endotoxin research*. **7(4)**. 297-300.

- N'Dao, M. O. (2008).** Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose à bacilloscopie négative au cours du VIH/SIDA au CHU du point G. Thèse de médecine. Université de Bamako. P 23.
- N'Dhatz Sanogo, M., Achi, H.V., Yao, A.N., Diaby, M. (2007).** La prise en charge de la tuberculose extrapulmonaire à l'hôpital militaire d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Rev Pneu-mol Trop.* **8.** 36 – 39.
- Nacer, L & Lakhel, N. (2018).** Diagnostic microbiologique de la tuberculose pulmonaire au laboratoire d'hygiène de la wilaya de Constantine. Etude rétrospective de trois ans. Mémoire de Master. Université des frères mentouri Constantine. P 14.
- Ndishimye, P. (2016).** Tuberculose en Roumanie: Contribution à la mise en évidence des facteurs de risque et des caractéristiques cliniques et biologiques des patients hospitalisés dans la région de Cluj-Napoca. Thèse de doctorat. Université Mohammed V. P 35.
- Neyrolles, O., Gicquel, B., & Quintana-Murci, L. (2006).** Towards a crucial role for DC-SIGN in tuberculosis and beyond. *TRENDS in Microbiology.* **14(9).** 383-387.
- Ngo, V. L., Abo, H., Kuczma, M., Szurek, E., Moore, N., Medina-Contreras, O., Denning, T. L et al. (2020).** IL-36R signaling integrates innate and adaptive immune-mediated protection against enteropathogenic bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **117(44).** 27540-27548.
- Nicolet, G., Rochat, T., & Zellweger, J. P. (2003).** Traitement de la tuberculose. In *Forum Med Suisse.* **3(22).** 506-16.
- Nuermberger, E., Bishai, W.R., Grosset, J.H. (2004).** Infection tuberculeuse latente. *Séminaire en Médecine Respiratoire et réanimation.* **25(03).** 317-336.
- Olivier, C. (2003).** Tuberculose: diagnostic des sujets contacts et chimioprophylaxie chez l'enfant. *Archives de pédiatrie.* **10(9).** 847-852.
- Ossalé Abacka, K.B., Koné, A., Akoli Ekoya, O., Bopaka, R.G., Lankoande Siri, H., Horo, K. (2018).** Tuberculose extrapulmonaire versus tuberculose pulmonaire ; aspects épidé-miologiques, diagnostiques et évolutifs. *Rev Pneumol Clin* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.09.008>.
- Pan, C. X., Tang, J., Wang, X. Y., Wu, F. R., Ge, J. F., & Chen, F. H. (2014).** Role of interleukin-22 in liver diseases. *Inflammation Research.* **63(7).** 519-525.

- Passemar, C. (2013).** Étude du rôle des lipides de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* dans la virulence et la pathogénie de la tuberculose. Doctoral dissertation, Université de Toulouse. P 29.
- Pearl, J. E., Khader, S. A., Solache, A., Gilmartin, L., Ghilardi, N., Desauvage, F., & Cooper, A. M. (2004).** IL-27 signaling compromises control of bacterial growth in mycobacteria-infected mice. *The Journal of Immunology*. **173(12)**. 7490-7496.
- Prombo, E.C. (2014).** Etude épidémiologique, Clinique et évolutive des patients ubliculeux à bacilloscopie négative dans le service de médecine interne du CHU du point G. Thèse. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB). P 53.
- Ramakrishnan, L. (2012).** Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*. **12(5)**. 352-366.
- Ratovonirina, N. H. (2017).** Etudes descriptive, épidémiologique, moléculaire et spatiale des souches *Mycobacterium tuberculosis* circulant à Antananarivo, Madagascar. Doctoral dissertation. Université Paris-Saclay. P 1. 08. 28.
- Ray, J. C. J., Flynn, J. L., & Kirschner, D. E. (2009).** Synergy between individual TNF-dependent functions determines granuloma performance for controlling *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The Journal of Immunology*. **182(6)**. 3706-3717.
- Razafimahatratra, S. L. (2017).** Genotypage des souches cliniques de *Mycobacterium tuberculosis*: Distribution spatiale des génotypes de souches cliniques de *M. tuberculosis* à Antananarivo. Éditions universitaires européennes. P 07. 08. 09.
- Reiling, N., Ehlers, S., & Hölscher, C. (2008).** MyDths and un-TOLled truths: sensor, instructive and effector immunity to tuberculosis. *Immunology letters*. **116(1)**. 15-23.
- Robinson, M. J., Sancho, D., Slack, E. C., & LeibundGut-Landmann, S. (2006).** Myeloid C-type lectins in innate immunity. *Nature immunology*. **7(12)**. 1258-1265.
- Robinson, M. J., Sancho, D., Slack, E. C., & LeibundGut-Landmann, S. (2006).** Myeloid C-type lectins in innate immunity. *Nature immunology*. **7(12)**. 1258-1265.
- Russell, D. G., Cardona, P. J., Kim, M. J., Allain, S., & Altare, F. (2009).** Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nature immunology*. **10(9)**. 943-948.

- Sall, B. B. (2008).** Etude de la problématique diagnostique de la tuberculose en milieu hospitalier (CHU du Point G). Doctoral dissertation. Thèse. Université de Bamako. P 71.
- Sanou, I. (2020).** Tuberculose de l'enfant: aspect épidémiologique au département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Doctoral dissertation. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako. P 30. 23.
- Scanga, C. A., Bafica, A., Feng, C. G., Cheever, A. W., Hieny, S., & Sher, A. (2004).** MyD88-deficient mice display a profound loss in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* associated with partially impaired Th1 cytokine and nitric oxide synthase 2 expression. *Infection and immunity*. **72(4)**. 2400-2404.
- Segueni, N. (2015).** Etude des relations hôte-pathogène lors de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*: implication des voies de signalisation IL-36, TNF et IL-17/IL-22. Doctoral dissertation, Université d'Orléans. P 7. 16. 22. 38.
- Segueni, N., Vigne, S., Palmer, G., Bourigault, M. L., Olleros, M. L., Vesin, D., Gabay, C et al. (2015).** Limited contribution of IL-36 versus IL-1 and TNF pathways in host response to mycobacterial infection. *PloS one*. **10(5)**. e0126058.
- Sidibe, F. (2009).** Problématique de la prise en charge des cas chroniques de tuberculose pulmonaire au service de pneumologie au CHU du point G. Thèse. Université de Bamako .P 36.
- Silva Miranda, M., Breiman, A., Allain, S., Deknuydt, F., & Altare, F. (2012).** The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clinical and Developmental Immunology*.
- Songo, S. (2019).** La bédaquiline: un nouveau antituberculeux. Thèse. Université de Picardie Jules Verne. P 25.36.32.
- Stanley, S. A., Johndrow, J. E., Manzanillo, P., & Cox, J. S. (2007).** The Type I IFN response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* requires ESX-1-mediated secretion and contributes to pathogenesis. *The Journal of Immunology*. **178(5)**. 3143-3152.
- Stumhofer, J. S., Laurence, A., Wilson, E. H., Huang, E., Tato, C. M., Johnson, L. M., Hunter, C. A et al. (2006).** Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nature immunology*. **7(9)**. 937-945.

- Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X., & Chen, Z. J. (2013).** Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. **339(6121)**. 786-791.
- Sunnetcioglu, A., Sunnetcioglu, M., Binici, L., Baran, A.L., Karahocagil, M.K & Saydan, M.R. (2015).** Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. **14(1)**. 1-5.
- Takeshita, F., Leifer, C. A., Gursel, I., Ishii, K. J., Takeshita, S., Gursel, M., & Klinman, D. M. (2001).** Cutting edge: role of Toll-like receptor 9 in CpG DNA-induced activation of human cells. *The Journal of Immunology*. **167(7)**. 3555-3558.
- Tanné, A. (2009).** Etude du rôle des homologues de DC-SIGN dans le modèle murin d'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Doctoral dissertation. Université de Toulouse III-Paul Sabatier. P 14.08.
- Tayebi, L. (2017).** Etude moléculaire de la résistance à l'isoniazide des bacilles du complexe *Mycobacterium Tuberculosis*. Thèse de doctorat. Université cadi ayyad. P 89.
- Thada, S., Valluri, V. L., & Gaddam, S. L. (2013).** Influence of Toll-like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans. *Scandinavian journal of immunology*. **78(3)**. 221-229.
- Therawa H., John B.B.,Bingyn L., (2010).** Interleukine 12, une cytokine immunorégulatrice clé dans les applications d'infection. *Ont. J. Mol. Sci.* **11(3)**. 789-806.
- Timouyas, Y. (2017).** Etude moléculaire de la résistance à la rifampicine des bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Thèse de doctorat. Université Kadi Ayyad. P 92. 99.
- Togo, S. T. (2012).** Les paramètres hématologiques et immunologiques dans la tuberculose latente chez les personnes co-infectées par le VIH. Thèse. Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie. P 07. 10.
- Torrado, E., & Cooper, A. M. (2010).** IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine & growth factor reviews*. **21(6)**. 455-462.
- Treerat, P., Prince, O., Cruz-Lagunas, A., Muñoz-Torrico, M., Salazar-Lezama, M. A., Selman, M & Khader, S. A et al. (2017).** Novel role for IL-22 in protection during

- chronic *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *Mucosal immunology*. **10(4)**. 1069-1081.
- Troegeler, A. (2016)**. Analyse de la fonction de deux nouvelles lectines de type C, DCIR et CL-LK, dans l'immunité anti-tuberculeuse. Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III. P 08. 16. 27.
- Valeri, M., & Raffatellu, M. (2016)**. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection. *Pathogens and disease*. **74(9)**. ftw111.
- Vidor, A. (2017)**. Place de la bédaquiline (SIRTURO (r)) dans la prise en charge des tuberculoses MDR et XDR en 2017. Doctoral dissertation. Université Toulouse III-Paul Sabatier. P 59.
- Von Both, U., Berk, M., Agapow, P. M., Wright, J. D., Git, A., Hamilton, M. S., & Levin, M et al. (2018)**. *Mycobacterium tuberculosis* exploits a molecular off switch of the immune system for intracellular survival. *Scientific reports*. **8(1)**. 1-17.
- Waaziz, A. (2015)**. La tuberculose viscérale chez l'enfant: Epidémiologie, Difficultés diagnostiques, Apport de la chirurgie dans le diagnostic et le traitement (A propos de 5 cas). Doctoral dissertation. Université Mohammed V-Rabat. P 58. 69.
- Wilson, M. S., Feng, C. G., Barber, D. L., Yarovinsky, F., Cheever, A. W., Sher, A., & Wynn, T. A. (2010)**. Redundant and pathogenic roles for IL-22 in mycobacterial, protozoan, and helminth infections. *The Journal of Immunology*. **184(8)**. 4378-4390.
- Wozniak, T. M., Ryan, A. A., & Britton, W. J. (2006)**. Interleukin-23 restores immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in IL-12p40-deficient mice and is not required for the development of IL-17-secreting T cell responses. *The Journal of Immunology*. **177(12)**. 8684-8692.
- Wyplasz, B., Truffot-Pernot, C., Robert, J., Jarlier, V., & Grosset, J. (1997)**. Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries non tuberculeuses. *Rev Mal Respir*. **14**. 5533-5548.
- Yamada, H., Mizumo, S., Horai, R., Iwakura, Y., & Sugawara, I. (2000)**. Protective role of interleukin-1 in mycobacterial infection in IL-1 α/β double-knockout mice. *Laboratory investigation*. **80(5)**. 759-767.

- Yombi, J. C., & Olinga, U. N. (2015).** La tuberculose: épidémiologie, aspect clinique et traitement. *Louvain med.* **134(10)**. 549-559.
- Yoshida, S., Tanaka, T., Kita, Y., Kuwayama, S., Kanamaru, N., Muraki, Y., Okada, M *et al.* (2006).** DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine.* **24(8)**. 1191-1204.
- Zeghoudi, K. (2017).** Epidémiologie de la tuberculose au niveau de la wilaya de Mostaganem. Mémoire de Master. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. P 34.
- Zeng, G., Chen, C. Y., Huang, D., Yao, S., Wang, R. C., & Chen, Z. W. (2011).** Membrane-bound IL-22 after de novo production in tuberculosis and anti-*Mycobacterium tuberculosis* effector function of IL-22+ CD4+ T cells. *The Journal of Immunology.* **187(1)**. 190-199.
- Zumla, A., Malon, P., Henderson, J., & Grange, J. M. (2000).** Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgraduate medical journal.* **76(895)**. 259-268.

Site Web

[1]. https://ard.bmj.com/content/62/suppl_2/ii37

[2]. https://www.viamichelin.fr/web/Cartes-plans/Carte_plan-Guelma-_Guelma-Algerie

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Elle demeure encore un problème de santé publique dans le monde et en particulier en Algérie. Cette étude vise à analyser et évaluer la situation épidémiologique de la tuberculose dans la Wilaya de Guelma. Il s'agissait d'une étude descriptive prospective, portant sur une période d'étude allant de l'année 2017 à l'année 2021. Les résultats obtenus pendant la période d'étude étaient de 804 cas de tuberculose toutes formes confondues, dont 31.22 % sont TP et 68.78 % sont TEP. La tranche d'âge la plus atteinte était celle de 15 à 44 ans représentant 56.97 %, l'âge moyen des patients était de 30 ans. L'atteinte féminine était la plus représentée soit 71.64 %, comparé au sexe masculin 28.36 %. La forme extra pulmonaire (TEP) de la maladie est la plus touchée 68.78 % par rapport tuberculose pulmonaire 31.22 %. Il ressort de cette étude que la tuberculose demeure un problème de santé publique à la Wilaya de Guelma.

Mots clés: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculose extra-pulmonaire, Tuberculose pulmonaire, La wilaya de Guelma.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* or Koch bacillus. It still remains a public health problem in the world and especially in Algeria. This study aims to analyse and evaluate the epidemiological situation of tuberculosis in the city of Guelma, by a prospective descriptive study, covering the period from 2017 to 2021. The obtained results during the study period revealed 804 cases of tuberculosis of all forms, 31.22 % of which are PT and 68.78 % are PET. The age group most affected was the 15-44 years old representing 56.97 %, the average age of patients was 30 years. Female sex was the most represented 71.64 %, compared to male sex with 28.36 %. The extra pulmonary form (PET) of the disease is the predominant infection with 68.78 %, compared to pulmonary tuberculosis with 31.22 %. It emerges from this study that tuberculosis remains a public health problem in the city of Guelma.

Key word: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Extra-pulmonary tuberculosis, pulmonary tuberculosis, Guelma.

السل هو مرض معدي تسببه بكتيريا *Mycobacterium tuberculosis* او عصيات كوخ. لا يزال هذا المرض يمثل مشكلة صحية كبيرة في العالم وفي الجزائر خاصة، تهدف هذه الدراسة الى تحليل وتقييم الوضع الوبائي لمرض السل بولاية قالمة، عبر الدراسة وصفية مستقبلية غطت الفترة الزمنية من سنة 2017 الى سنة 2021. والنتائج التي تم الحصول عليها خلال هذه الفترة الدراسية كانت حول 804 حالة مرضية من السل بجميع انواعه منها 31.22 % من السل الرئوي و 68.78 % من السل خارج الرئوي. كانت الفئة العمرية الاكثر تضررا هي الفئة من عمر 15 الى 44 سنة حيث تمثل نسبة 56.97 % وكان متوسط عمر المرضى 30 سنة، وكانت نسبة الاناث 71.64 % مقارنة بالذكور بنسبة 28.36 %، كما وجد ان السل خارج الرئوي هو الأكثر انتشارا بنسبة 68.78 % مقارنة مع السل الرئوي بنسبة 31.22 %، و عليه من هذه الدراسة يمكن الإستنتاج ان هذا المرض لا يزال يمثل مشكلة للصحة العمومية في ولاية قالمة.

الكلمات المفتاحية: السل، *Mycobacterium tuberculosis*، السل خارج الرئوي، السل الرئوي، ولاية قالمة.