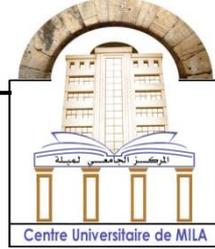


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Étude épidémiologique de la tuberculose dans la Wilaya de Mila

Présenté par :

- **MENZEL Nada**
- **SERRAT Wissam**

Devant le jury :

HARRIECHE Ouahiba

MAA

Présidente

LAGHOUATI Ouafa

MCB

Examinatrice

BOUSBIA Sabri

MCA

Encadrant

SADOUNE Faouzi

Médecin Pneumologue

Invité

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier à Allah, le tout-puissant, qui a illuminé notre chemin, nous a guidés et nous a dotés de patience pour entreprendre et mener à bien ce humble travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre encadrant Dr. Sabri BOUSBIA pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion et notre persévérance pour accomplir ce travail.

Un gros merci à Madame Ouahiba HARRIECHE et Madame Ouafa LAGHOUATI d'avoir accepté de nous honorer par leur présence en qualité de membres de jury et d'évaluer notre travail.

On exprime nos profonds remerciements au Dr. Faouzi SADOUNE, Médecin Pneumo-phtisiologue à l'hôpital de Ferdjioua et Dr. Amel GOURAS, Médecin généraliste à la polyclinique Ain-Beida Hreiche, pour l'accueil, les conseils et les remarques pertinentes qu'ils nous ont accordés tout au long de notre stage.

Dédicace

*De par ce travail, je tiens tout d'abord à remercier **Dieu** tout puissant de m'avoir octroyé la santé et la volonté pour accomplir ce humble travail qui a débauché sur le présent mémoire*

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

*À ma Chère Mère **Noura**, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.*

*À mon très cher père **Abd el Ouaheb**, tu as toujours été là pour me soutenir et m'encourager, Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*

*À mes frères **Adel** et **Zinou**, à ma sœur **Houda**, son mari et leurs enfants.*

Que je le sache, ma réussite est très importante à leurs yeux. Que Dieu vous garde pour moi. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

À ma famille Maternelle et Paternelle.

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle.

Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À mes collègues, en souvenir de bons moments que nous avons passés ensemble. Je vous remercie pour votre rire et joie et pour ce que vous m'avez donné un jour.

À mes amis, pour leur soutien moral et leur aide dans les moments difficiles.

J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

*À mon binôme **Wissam**, pour les efforts déployés avec assiduité et persévérance tout au long de ce travail.*

Dédicace

*En préambule à ce mémoire, je tiens à remercier le **Dieu** tout puissant de m'avoir offert l'opportunité de franchir ce stade de savoir, et de m'avoir donné le courage et la patience de réaliser ce modeste travail.*

Je dédie ce travail

À ma très chère mère. Tu es mon roc, ma guide et mon inspiration. Ta présence bienveillante et tes encouragements constants ont été mes sources de motivation les plus puissantes. Chaque pas que j'ai accompli dans ce parcours d'étude qui a été façonné par tes conseils sages et tes paroles encourageantes.

À mon très cher père. Tu as toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Puisse Allah, te protéger de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

*À mes sœurs **Chaïma** et **Abrar**. Pour l'amour qu'elles me réservent, je leur souhaite une vie pleine de joie du bonheur et de succès.*

*À mes amies **Asma**, **Fatima**, **khadija**, **Manel**, **Feryale**. Pour leur soutien moral de leur aide dans les moments difficiles.*

J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

*À mon binôme **Nada**. Pour les efforts déployés avec assiduité et persévérance tout au long de ce travail.*

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Dédicace	
Table des matières	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction générale.....	1

Partie 1 : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I: Généralités sur la tuberculose

I.1. La tuberculose	5
I.2. Agents étiologiques	6
I.2.1. Les mycobactéries	6
I.2.1.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8
I.3. Physiopathologie de la tuberculose	10
I.3.1. Transmission.....	12
I.3.2. La primo-infection tuberculeuse.....	13
I.3.3. Tuberculose post-primaire	14
I.4. Les différentes formes de la Tuberculose	15
I.4.1. La Tuberculose pulmonaire	15
I.4.2. La Tuberculose extra-pulmonaire.....	15
I.4.2.1. La Tuberculose miliaire	16
I.4.2.2. La Tuberculose du système nerveux central.....	16
I.4.2.2.1. La Tuberculose méningite	16
I.4.2.2.2. Les tuberculomes intracrâniens	17
I.4.2.3. La Tuberculose urogénitale.....	18

I.4.2.3.1. La Tuberculose Rénal.....	18
I.4.2.3.2. La Tuberculose génitale masculine	19
I.4.2.3.3. La Tuberculose génitale féminine	19
I.4.2.4. La Tuberculose ganglionnaire.....	20
I.4.2.5. La Tuberculose abdominale	21
I.4.2.5.1. La Tuberculose gastro-intestinale	21
I.4.2.5.2. La Tuberculose péritonéale	22
I.4.2.6. La tuberculose osseuse et articulaire.....	23
I.4.2.6.1. La tuberculose de la colonne vertébrale.....	24
I.4.2.7. La tuberculose pleurale	25
I.4.2.8. La tuberculose cutanée.....	25
I.5. Manifestations cliniques de la tuberculose.....	26
I.5.1. Manifestation clinique de la tuberculose pulmonaire.....	26
I.5.2. Manifestations cliniques de la tuberculose extra-pulmonaire	27
I.5.2.1. Manifestations cliniques de la tuberculose miliaire.....	27
I.5.2.2. Manifestations cliniques de la tuberculose du système nerveux central.....	28
I.5.2.3. Manifestations cliniques de la tuberculose urogénitale	28
I.5.2.4. Manifestations cliniques de la tuberculose ganglionnaire	29
I.5.2.5. Manifestations cliniques de la tuberculose abdominale.....	29
I.5.2.6. Manifestations cliniques de La tuberculose squelettique.....	29
I.5.2.7. Manifestations cliniques de la tuberculose pleurale	30
I.5.2.8. Manifestations cliniques de la tuberculose cutanée	30
I.6. Facteurs de risque de la tuberculose.....	30
I.7. Diagnostic de la tuberculose	32
I.7.1. Les méthodes immunologiques	32
I.7.1.1. Test cutané à la tuberculine.....	32
I.7.1.2. Le test Interferon Gamma (IGRA).....	32
I.7.2. L'examen Radiologique	33

I.7.3. L'examen bactériologique	33
I.7.3.1. L'examen direct : Microscopie	33
I.7.3.2. La culture	34
I.7.4. Diagnostic moléculaire et détection des souches de <i>MTB</i>	35
I.7.4.1. Xpert® MTB/RIF	35
I.8. Traitement de la tuberculose et résistance aux médicaments.....	36
I.8.1. Traitement de la tuberculose sensible aux antibiotiques (Traitement de première ligne)	37
I.8.2. Traitements des tuberculoses résistantes aux antibiotiques (Traitement de douzième ligne)	38
I.9. Prévention de la tuberculose	39
I.9.1. Mesures de prévention de contact	40
I.10. La vaccination par le BCG	40
I.10.1. Vaccins dérivés de cellules entières mycobactériennes	41
I.10.2. Les vaccins à sous-unités.....	42
CHAPITRE II: Épidémiologie de la tuberculose	
II.1. Définition de l'épidémiologie	45
II.2. La tuberculose dans le monde.....	45
II.3. La tuberculose en Afrique.....	46
II.4. La tuberculose en Algérie	48
Partie 2 : Etude expérimentale	
Objectif d'étude.....	55
CHAPITRE III: Matériel et méthodes	
III.1. Type et période d'étude	58
III.2. Lieu de l'étude	58
III.2.1. Région étudiée	58
III.2.2. Établissement public hospitalier Mohammed Maddahi – Ferdjioua	59
III.2.2.1. Localisation de l'hôpital.....	59

III.2.2.2. Présentation de l'hôpital.....	59
III.3. Méthode.....	61
III.3.1. Investigation.....	61
III.3.2. Critères de sélection.....	61
III.3.2.1. Critères d'inclusion.....	61
III.3.3. Population d'étude.....	61
III.3.4. Analyse des données cliniques et biologique.....	61
III.3.5. Analyses statistiques.....	61
CHAPITRE IV: Résultats et discussions	
IV.1. Analyse globale des données cliniques.....	64
IV.1.1. Analyse des symptômes.....	67
IV.1.2. Analyse de la fréquence des comorbidités.....	68
IV.1.3. Analyse générale des données biologiques.....	70
IV.1.4. Evolution de nombre de cas de Tuberculose.....	75
IV.2. Variation des données chez les survivants par rapport aux décédés.....	77
IV.2.1. Variation des données cliniques chez les survivants par rapport aux décédés.....	77
IV.2.2. Variation des comorbidités chez les décédés par rapport aux survivants.....	80
IV.2.3. Comparaison des données biologiques chez les décédés et les survivants.....	82
IV.3. Variation des données chez les diabétiques et non diabétiques.....	85
IV.3.1. Variation des données cliniques chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques.....	85
IV.3.2. Variation des comorbidités chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques...	87
IV.3.3. Comparaison des données biologiques chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques.....	89
IV.4. Etude de la thérapie anti-tuberculose chez nos patients.....	91
IV.4.1. Analyse de la variation des traitements chez les décédés par rapport aux survivants.....	93
Conclusion générale.....	95

Conclusion générale	96
Références bibliographiques	97
Références bibliographiques	98
Annexes	117
Résumé	

Liste d'abréviation

ADH :	Hormone Anti- Diurétique
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
AIMB :	l'amplification isotherme médiée par boucle
ARN :	Acide ribonucléique.
BCG :	Bacille Calmette-Guérin
BK :	Bacille de Koch
BPCO :	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CD :	Cellules Dendritiques
CDC :	Centre de Contrôle des Maladies
CMV :	Cytomégalovirus
CRP :	Protéine C Réactive
ETB :	Ethambutol
FNS :	Numération Formule Sanguine
GRM :	Grande résistance aux médicaments
HTA :	Hypertension Artérielle
IDR :	Intradermoréaction à la tuberculine
IFNs :	les Interférons
IGRA :	Test Interferon Gamma
IL :	Interleukine
INH :	Isoniazide
IR :	Insuffisance Rénale
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
ITBL :	Infection Tuberculeuse Latente
MCV :	Maladies Cardiovasculaires
MNT :	Mycobactéries non tuberculeuses

MRM :	Multi-résistance aux médicaments
MTB :	Mycobacterium Tuberculosis
OMS :	Organisation Mondiale de Santé
PCR :	Polymerase Chain reaction.
PIT :	Primo-Infection Tuberculeuse
PZA :	Pyrazynamide
QFT :	Quantiferon-TB Gold
RHZE :	Rifampicine , Isoniazide , Pyrazinamide , Ethambutol
RIF :	Rifampicine
RR :	Résistant à la rifampicine
SGE :	Le séquençage du génome entier
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SNC :	Système Nerveux Central
TAR :	Thérapie Antirétrovirale
TAR :	Thérapie Antirétrovirale
TB :	Tuberculose
TBC :	Tuberculose Cutanée
TBGF :	Tuberculose Génitale Féminine
TBM :	tuberculeuse méningite
TBP :	Tuberculose Pulmonaire
TBUG :	Tuberculose Urogénitale
TCT :	Test Cutané Tuberculinique
TEP :	Tuberculose Extra-Pulmonaire
TGO :	Glutamate-Oxaloacetate Transaminase
TGP :	Glutamate-Pyruvate Transaminase
TNF :	Facteur de Nécrose Tumorale
TOA :	Tuberculose Osseuse Rticulaire

TP :	Tuberculose Péritonéale
TP :	Tuberculose Pleurale
TRM :	Totalement résistant aux médicaments
TSL :	Le test de sonde en ligne
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPM :	Volume Plaquettaire Moyen
VS :	Vitesse de Sédimentation

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques du genre <i>Mycobacterium</i>	7
Tableau 2 : Symptômes et signes de la tuberculose miliaire	27
Tableau 3 : Symptômes et signes de la tuberculose miliaire	28
Tableau 4 : Autres facteurs de risque de la tuberculose	31
Tableau 5 : Médicaments antituberculeux recommandés pour un traitement plus long de la tuberculose multirésistante	39
Tableau 6 : Candidats vaccins en développement clinique	43
Tableau 7 : Organisation des services et de leurs unités constitutives de l'hôpital Mohamed Meddahi de Ferdjioua.....	60
Tableau 8 : Résumé des symptômes associés à la tuberculose.....	68
Tableau 9 : Résumé des comorbidités chez nos patients	70
Tableau 10 : Résumé des paramètres biologiques	74
Tableau 11 : Les différentes formes de la tuberculose.	75
Tableau 12 : Paramètres cliniques des patients survivants vs décédés.....	79
Tableau 13 : Fréquences des comorbidités des patients décédés et des survivants.....	81
Tableau 14 : Paramètres biologiques chez les patients survivants vs décédés.	84
Tableau 15 : Paramètres cliniques chez diabétiques et non diabétiques.....	86
Tableau 16 : Fréquences des comorbidités des patients diabétiques et non diabétiques.....	88
Tableau 17 : Comparaison des paramètres biologiques chez les diabétiques et non diabétiques.	91
Tableau 18 : Fréquence des différents médicaments utilisés chez nos patients.	92
Tableau 19 : Utilisation et dose journalière de RHZE.....	93
Tableau 20 : Fréquences de la thérapie anti-tuberculose des patients décédés et des survivants.	94

Liste des figures

Figure 1 : Systématique des espèces du genre <i>Mycobacterium</i> (Ratovonirina, 2017).....	8
Figure 2 : Visualisation des colonies de <i>M. tuberculosis</i> sur milieu de Lowenstein-Jensen (A) et visualisation de <i>M. tuberculosis</i> à l'aide de la coloration de Ziehl-Neelsen (B)	9
Figure 3 : Microscopie électronique à balayage de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9
Figure 4 : la paroi cellulaire des mycobactéries	10
Figure 5 : Immunologie de la tuberculose	12
Figure 6 : Tuberculose primaire chez un adulte. On observe une infiltration du lobe inférieur droit avec une adénopathie hilar bilatérale	14
Figure 7 : Schéma simplifié de la transmission de la tuberculose	15
Figure 8 : Radiographie thoracique montre des signes suggérant une tuberculose miliaire, dont des nodules interstitiels presque innombrables, minuscules (p.ex., de 2 à 3 mm), distribués dans les deux poumons	16
Figure 9 : Méningite tuberculeuse chez un homme de 34 ans infecté par le VIH	17
Figure 10 : la tuberculose rénale chez un patients	19
Figure 11 : Pathologie chirurgicale du patient atteint de tuberculose génitale masculine (grossissement $\times 40$)	19
Figure 12 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d'origine asiatique. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et évacuation de matière caséeux. D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie	21
Figure 13 : Une hyperémie muqueuse et plusieurs ulcères de 6 à 10 mm de diamètre dans la deuxième portion du duodénum. Une implication patuleuse de la valve iléocæcale. Le côlon droit avec des ulcères dispersés allant jusqu'à 25 mm de diamètre	22
Figure 14 : Tuberculose péritonéale chez une patiente d'origine somalienne de 37 ans.	23
Figure 15 : TDM et IRM de la tuberculose vertébrale. A. TDM de la tuberculose vertébrale : position antéro-postérieure ; B. TDM de la tuberculose vertébrale : position latérale ; C. IRM de la tuberculose vertébrale.....	24
Figure 16 : Une radiographie thoracique obtenue chez un patient atteint de tuberculose pleurale confirmée	25

Figure 17 : Un homme de 24 ans présentant des érosions et des abcès de scrofulodermie tuberculeuse	26
Figure 18 : Colonies jaunes rugueuses de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en culture sur milieu solide	34
Figure 19 : Estimation de l'incidence de la tuberculose en 2021	46
Figure 20 : Tendances en matière de notification des nouveaux cas de tuberculose dans la Région africaine pour la période 2015-2021	47
Figure 21 : Tendances des taux d'incidence estimés de la tuberculose dans la Région africaine pour la période 2015-2021	48
Figure 22 : Évolution du taux de la tuberculose	49
Figure 23 : Evolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017	50
Figure 24 : Incidence de la tuberculose en Algérie 2017	50
Figure 25 : Géolocalisation de Ferdjiua.	58
Figure 26 : Géolocalisation d'EPH Ferdjioua	59
Figure 27 : Hôpital Mohamed Meddahi Ferdjioua.	60
Figure 28 : Répartition des patients selon le sexe.	65
Figure 29 : Relation entre l'âge des patients atteints de tuberculose.	66
Figure 30 : Répartition de la tranche d'âge des patients selon le sexe.	67
Figure 31 : Distribution des comorbidités chez les patients.	69
Figure 32 : Répartition des différentes formes tuberculose extra-pulmonaire.	76
Figure 33 : Fréquence de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire au fil des ans.	76
Figure 34 : Comorbidités chez les patients survivants vs décédés.	80
Figure 35 : Comorbidités chez les diabétiques et non diabétiques.	87

Introduction générale

Introduction générale

Les problèmes de santé publique liés aux affections respiratoires sont réels, marqués par une gravité importante et une fréquence élevée de décès (**Koffi et al., 2020**).

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des centaines de millions d'individus sont confrontés quotidiennement à des maladies respiratoires chroniques. Les statistiques de 2004 estiment que près de 235 millions de personnes sont touchées par l'asthme, 64 millions présentent une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), et un nombre significatif souffre d'autres affections respiratoires chroniques, souvent non diagnostiquées (**Aline et al., 2017**).

Les Maladies pulmonaires, également désignées comme des affections respiratoires, sont des maladies affectant les voies respiratoires et les structures pulmonaires. Selon les statistiques du Forum de la Société Internationale de la Respiration, la tuberculose entraîne annuellement le décès de 1,4 million de personnes, le cancer du poumon provoque la perte de 1,6 million de vies, tandis que la pneumonie est également responsable de millions de décès. Il est évident que les maladies pulmonaires constituent l'une des principales causes de mortalité et d'incapacité à l'échelle mondiale (**Hoang, 2021**).

La tuberculose est l'une des maladies les plus anciennes répertoriées chez l'homme et demeure une cause significative de mortalité à l'échelle mondiale. C'est une affection toujours très menaçante pour la population humaine, se classant parmi les maladies les plus mortelles d'après l'Organisation mondiale de la santé, après le VIH/SIDA (**Natarajan et al., 2020**).

La tuberculose peut affecter n'importe quel organe du corps, mais l'attention principale s'est concentrée sur les formes pulmonaires en raison de leur rôle prépondérant dans la propagation de la maladie et de leur fréquence élevée. En effet, les formes pulmonaires représentent plus de la moitié de toutes les localisations tuberculeuses. Cependant, les formes extra-pulmonaires, bien que plus difficiles à diagnostiquer, suscitent un intérêt croissant en raison de l'augmentation de leur fréquence relative. La tuberculose extra-pulmonaire (TEP) englobe une variété importante de troubles pathologiques (**Ketata et al., 2015**).

Dans le cadre de ce travail, nous commençons tout d'abord par une partie bibliographique approfondie où nous détaillerons dans un premier temps quelques généralités sur la tuberculose et l'agents étiologiques responsable de cette pathologie, le diagnostic, le traitement, et la prévention de cette maladie. Par la suite, nous examinerons la situation épidémiologique à l'échelle mondiale, continental ainsi qu'en Algérie.

Dans la deuxième partie, nous avons effectué un stage pratique où nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique basée sur l'examen des dossiers des patients atteints de tuberculose admis à l'établissement public hospitalier Mohamed Maddahi Ferdjioua, en analysant leurs données cliniques et la variation des paramètres biologiques. Cette étude permettra de mieux comprendre les profils cliniques de ses patients, les résultats des tests et la signification médicale, ainsi que les tendances de la maladie dans cette région.

Partie 1 :
Synthèse bibliographique

CHAPITRE I:

Généralités sur la tuberculose

I.1. La tuberculose

En 1882, Robert Koch a identifié l'agent pathogène responsable de la tuberculose (TB), une maladie infectieuse transmissible par voie aérienne provoquée par une bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (Pai et al., 2016). L'homme est le seul porteur de la maladie, la transmission se faisant d'une personne contagieuse à une personne non infectée. Malgré les nombreuses stratégies de lutte contre la tuberculose, elle reste un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. En effet, plus d'un tiers de la population mondiale est porteur du bacille de Koch. À ce jour, le diagnostic de la tuberculose demeure un défi. (Toujani et al., 2015). L'incidence collective de la tuberculose est estimée à 183 cas pour 100 000 habitants par an, dépassant les 400 cas pour 100 000 habitants par an dans huit pays. De plus, au sein de ces pays, ce sont principalement les individus les plus pauvres qui supportent le poids le plus important de la tuberculose (Furin et al., 2019). Selon le dernier rapport de l'OMS, environ 10 millions de personnes dans le monde ont des problèmes de santé liés à la tuberculose en 2018 (World Health Organization, 2019).

Bien que principalement associé à une pathologie pulmonaire, *Mycobacterium tuberculosis* peut engendrer des affections à travers l'ensemble du corps. Par ailleurs, la tuberculose peut se présenter sous formes d'un spectre dynamique, allant de l'infection asymptomatique à des conditions mettant la vie en péril (Pai et al., 2016). Sur le plan clinique et de la santé publique, les individus atteints de tuberculose sont généralement catégorisés de manière pragmatique en tant que porteurs d'une infection tuberculeuse latente (ITBL), caractérisée par un état asymptomatique et non transmissible, ou souffrant d'une tuberculose active, qui peut être transmissible (dans le cas de la tuberculose pulmonaire active) et nécessite des diagnostics basés sur la culture ou les techniques moléculaires. Les symptômes fréquents chez les patients atteints de tuberculose active sont fièvre, fatigue, perte d'appétit et perte de poids. Ceux qui développent une maladie pulmonaire peuvent manifester une toux persistante et dans les stades avancés, une hémoptysie (expectoration de sang). Il convient de noter que certains individus atteints d'une maladie active et culturellement positive, peuvent être asymptomatiques, étant mieux décrits comme présentant une forme subclinique de tuberculose (Pai et al., 2016).

L'immunodépression, le diabète, la malnutrition, etc., sont Les facteurs de risque connus pour la tuberculose, sont communs aux formes pulmonaires et extra-pulmonaires de la maladie, à l'exception de l'éthylisme, qui ne semble pas accroître le risque de tuberculose extra-pulmonaire (Ketata et al., 2015).

Parmi les différentes méthodes disponibles, il est déconseillé d'utiliser le test cutané à la tuberculine, le test de libération de l'interféron gamma et les tests sérologiques pour le diagnostic de la tuberculose ou le début du traitement antituberculeux. Les examens des frottis présentent une sensibilité variable, allant de 10 à 37%, tandis que la culture sur milieu Lowenstein Jensen montre une sensibilité variable allant de 12 à 80% dans divers fluides corporels. Cette méthode nécessite également une incubation de 8 semaines pour atteindre une sensibilité maximale. Ces limitations peuvent compromettre le plan de traitement en entraînant des retards ou en exposant les patients à une thérapie empirique inappropriée (**Natarajan et al., 2020**).

Le traitement standard de la tuberculose implique l'utilisation de quatre antimicrobiens de première ligne, l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol. Peut se produire la résistance à l'ensemble de ces médicaments. La tuberculose multirésistante (TB-MRM) définie par la résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, est largement reconnue et signalée dans la plupart des pays. La tuberculose extrêmement résistante aux médicaments qui provoque des manifestations graves de la maladie, est caractérisée non seulement par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, mais également à toute fluoroquinolone et à au moins l'un des trois aminoglycosides injectables de deuxième ligne. Les approches diagnostiques et thérapeutiques varient selon qu'il s'agisse d'une infection latente par la tuberculose (ITBL) ou d'une maladie active, ainsi que selon la sensibilité ou la résistance aux médicaments (**Pai et al., 2016**).

La situation mondiale de la tuberculose est préoccupante, mais elle offre également des perspectives prometteuses et des découvertes importantes dans la lutte contre cette maladie. Des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension de l'épidémiologie, des facteurs de risque et de la physiopathologie de la tuberculose. De nouveaux diagnostics et traitements pour toutes les formes d'infection tuberculeuse émergent. Cependant, l'accès à ces avancées demeure un défi majeur pour la plupart des personnes touchées par la maladie. Si la volonté politique actuellement en cours au sein de la communauté de la tuberculose et au-delà se concrétise, en mettant particulièrement l'accent sur les droits des personnes affectées, la prochaine décennie pourrait enfin marquer le début d'une diminution des ravages causés par cette maladie ancienne (**Furin et al., 2019**).

I.2. Agents étiologiques

I.2.1. Les mycobactéries

La famille des *Mycobactériacées* constitue un ensemble varié de bactéries qui présentent différents caractères de pathogénicité chez les animaux et les humains, et qui présentent

différents réservoirs hôtes et dynamiques de croissance en culture. Les mycobactéries sont des bacilles aérobies, non sporulé, Gram-positif, immobile, bacilles acido-résistants légèrement courbés qui peuvent présenter des ramifications de leur paroi cellulaire à acide mycolique (Fong, 2020). Elles se caractérisent par une forte teneur en guanine et cytosine. Ont été identifiées Près de 200 espèces de mycobactéries avec des modes de vie divers et un degré élevé de diversité morphologique, biochimique et physiologique. Notamment, 95% des mycobactéries sont des organismes environnementaux, présents dans le sol, l'air et l'eau, Les mycobactéries pathogènes provoquent des maladies pulmonaires et extra-pulmonaires qui peuvent affecter tous les organes (Johansen et al., 2020).

Les caractéristiques du genre *Mycobacterium* sont résumées dans le Tableau 1 (Natarajan et al., 2020).

Tableau 1 : caractéristiques du genre *Mycobacterium*

	Fonctionnalités
Mycobactéries	Aérobie, non sporulante, non mobile.
Forme	Légèrement courbés ou tiges droites.
Morphologie des colonies	Varie d'une espèce à l'autre, allant de rugueux à lisse et de non pigmenté à pigmenté (pigment de caroténoïde).
Paroi cellulaire	Acide N-acétyl muramique Haute teneur en acide mycolique (70 à 90 atomes de carbone) - confère la résistance à l'acide.
ADN	Teneur élevée en G et C (61e71 mol %).
Temps de génération	Lent de 20 à 36 heures pour <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> .

Les membres du genre *Mycobacterium* possèdent une enveloppe cellulaire complexe qui entraîne une faible perméabilité des cellules. De plus, par la méthode de coloration différentielle de Zhiel-Neelsen pour les bactéries acido-résistantes peut être distingué ce genre des autres genres bactériens. Le genre *Mycobacterium* peut être classé en fonction de leurs taux de croissance en deux groupes principaux, les Mycobactéries à croissance lente et les Mycobactéries à croissance rapide. Par exemple, les Mycobactéries à croissance lente comprennent *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae* qui sont responsables de la tuberculose bovine, de la tuberculose humaine et de la lèpre,

respectivement, tandis que le groupe à croissance rapide tel que *Mycobacterium smegmatis* est considéré comme une bactérie opportuniste ou non pathogène en général (Forrellad et al., 2013).

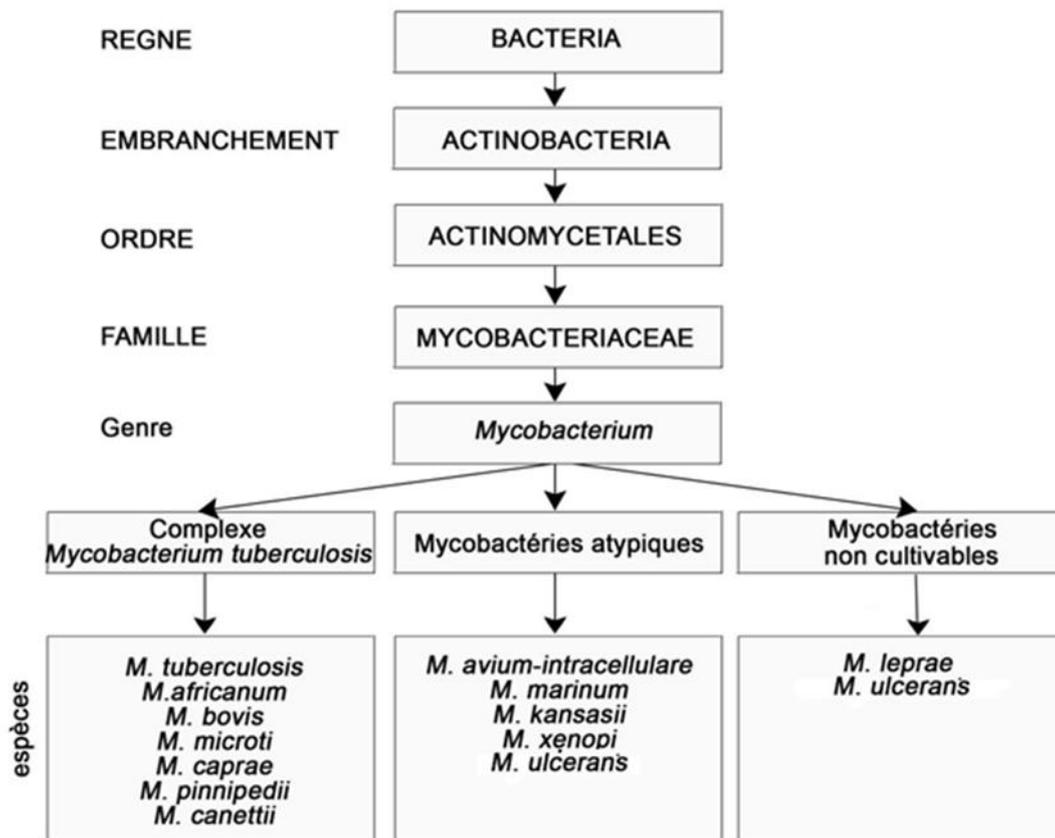


Figure 1 : Systématique des espèces du genre *Mycobacterium* (Ratovonirina, 2017).

I.2.1.1. *Mycobacterium tuberculosis*

Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) est un groupe de mycobactéries génétiquement liées, qui compose *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium africanum* (*M. africanum*), + (*M. bovis*), *Mycobacterium canettii* (*M. canettii*), *Mycobacterium microti* (*M. microti*), *Mycobacterium pinnipedii* (*M. pinnipedii*) et *Mycobacterium caprae* (*M. caprae*) (Forrellad et al., 2013). En plus des sept espèces communes deux nouvelles espèces (*Mycobacterium orygis* et *Mycobacterium mungi*) sont considérées comme faisant partie du MTB (Pfyffer, 2015). Certaines des espèces adaptées aux animaux, qui se retrouvent chez différentes espèces de mammifères provoquent des maladies. Il s'agit notamment de *Mycobacterium bovis* (bovins), *Mycobacterium caprae* (chèvres et moutons), *Mycobacterium pinipedii* (lions de mer ou phoques), *Mycobacterium microti* (campagnols) et *Mycobacterium orygis* (oryx) (Smith et al., 2006 ; van Ingen et al., 2012).

Les agents responsables de la tuberculose sont les mycobactéries du complexe tuberculis (*MTB*) en particulier *M. tuberculosis* et *M. africanum* (Gagneux, 2013). En microscope optique *M. tuberculosis* est un bacille de 2 à 4 μm de longueur et 0,2 à 0,5 μm de largeur (Figure 3) est classé comme une bactérie Gram-positif résistante à l'acide en raison de leur absence de membrane cellulaire externe. Cependant, les caractéristiques de sa membrane ne correspondent pas à celles des Gram-positifs (Nguyen, 2016).

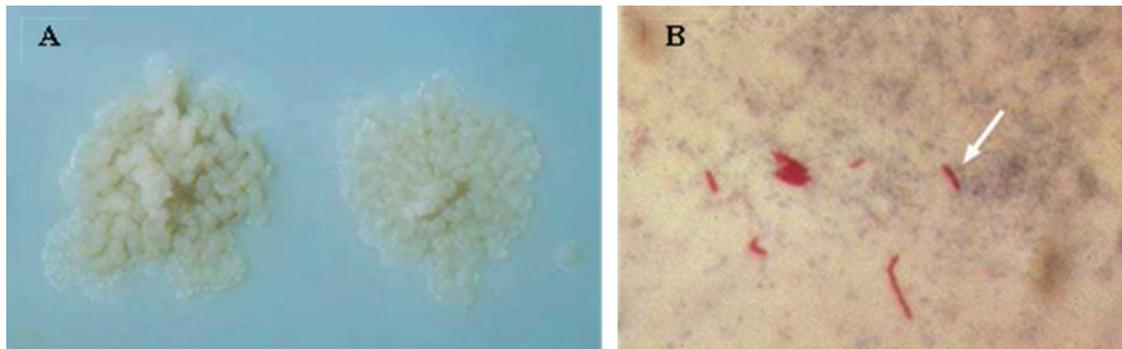


Figure 2 : Visualisation des colonies de *M. tuberculosis* sur milieu de Lowenstein-Jensen (A) et visualisation de *M. tuberculosis* à l'aide de la coloration de Ziehl-Neelsen (B) (Nguyen, 2016).

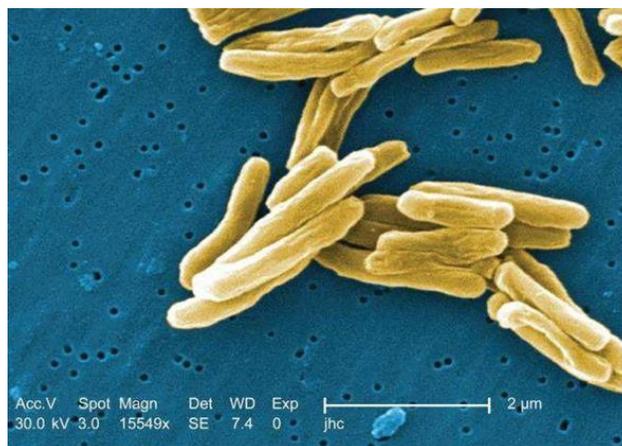


Figure 3 : Microscopie électronique à balayage de *Mycobacterium tuberculosis* (Nguyen, 2016).

Sur la surface externe de la membrane plasmique mycobactérienne, se trouve un grand complexe de peptidoglycane lié par covalence à l'arabinogalactane et à des acides mycoliques. Les lipides et lipoglycane, notamment les phosphatidylinositol mannosides, les phthiocérols dimycocérosates, les glycolipides phénoliques, le tréhalose dimycolate, et le lipoarabinomannane à coiffe de mannose sont intercalés de manière non covalente dans la couche d'acide mycolique. Se trouve un réseau de polysaccharides et de protéines autour de cette mycomembrane qui forment collectivement une structure capsulaire. Cette enveloppe cellulaire unique qui constitue 40 à 60 % du poids sec de la bactérie et qui confère une résistance à de nombreux antibiotiques et aux stress induits par l'hôte contribue à la teneur élevée en lipides de *MTB* (Dulberge et al.,

2020; Jackson, 2014) De plus, cette enveloppe cellulaire confère à *MTB* la capacité de former des structures en cordes dans un processus appelé « cording », qui a été associé à la virulence (Hunter et al., 2006), induisant la nécrose des cellules hôtes (Kalsum et al., 2017).

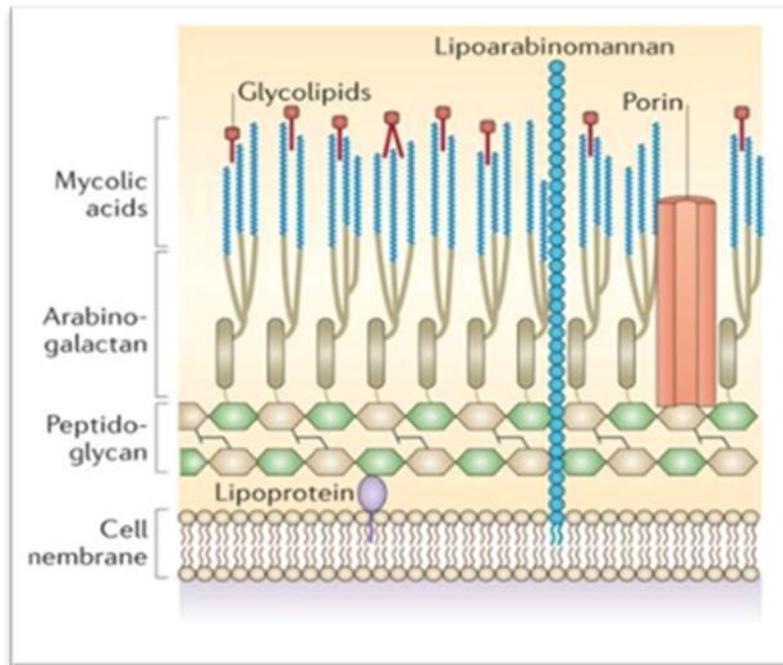


Figure 4 : la paroi cellulaire des mycobactéries (Brown, 2015).

I.3. Physiopathologie de la tuberculose

Les *MTB* une fois inhalés sont pénétrés dans les poumons et atteignent l'espace alvéolaire et infectent les macrophages alvéolaires résidents (Figure 5). À l'intérieur de ces macrophages, le *MTB* a la capacité d'empêcher la fusion du phagosome avec le lysosome et donc de se multiplier dans le phagosome, assurant sa survie (Russell, 2011). De plus, *MTB* peut s'échapper des membranes des phagosomes vers le cytosol, Cette translocation vers le cytosol représente un mécanisme de virulence car l'environnement cytoplasmique offre un milieu plus propice à la réplication des mycobactéries. Qui est nécessaire pour l'élimination de *MTB* par les macrophages (Jamwal et al., 2016). De nombreuses cytokines sont libérées par les macrophages parmi lesquelles TNF, l'IL-6, l'IL-1 β , l'IFN- γ et des chimiokines agissant comme des signaux d'infection. Favorisant ainsi le recrutement d'un nombre croissant de cellules immunitaires, notamment des macrophages non infectés, des neutrophiles, des cellules dendritiques (CD), des cellules tueuses naturelles et des lymphocytes T gamma delta sur le site de l'infection (Ferluga et al., 2020). Les cellules dendritiques (Wolf et al., 2008) ou les monocytes inflammatoires (Samstein et al., 2013) transportent *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*) et migrent vers les ganglions lymphatiques pulmonaires pour l'amorçage des cellules T (à la fois CD4+ et CD8+) (Wolf et al.,

2008 ; Bodnar et al., 2001) Cela déclenche une réponse immunitaire spécifique qui ciblant les antigènes de mycobactéries, qui migrent progressivement vers le site de l'infection. Cela conduit à la formation d'agrégats cellulaires comprenant divers types de cellules immunitaires, notamment des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules immunitaires adaptatives (cellules T et cellules B) ainsi que d'autres cellules hôtes. Ces interactions cellulaires aboutissent à la formation de structures bien organisées connues sous le nom de granulomes (**Guirado et Schlesinger, 2013**). Ces structures sont également entourées d'autres types de cellules T, telles que les cellules Th2 et Treg, qui sont recrutées à la suite de la persistance de l'infection pendant une période plus longue (**Ferluga et al., 2020**). Les granulomes jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection car ils empêchant la propagation des bactéries dans le reste du tissu pulmonaire et de l'organisme (assurent une fonction protectrice). Cependant, dans certains cas, ils contribuent à la persistance bactérienne (**Lin et al., 2014**). Dans le granulome, les cellules T CD4⁺ sont responsables de la production de la cytokine interféron-gamma (IFN- γ), laquelle joue un rôle dans l'activation des macrophages. Cette activation vise à entraver la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en favorisant la fusion phagosome-lysosome, en produisant des intermédiaires azotés réactifs et en activant les voies de l'autophagie. Pendant les infections à MTB Les CD4⁺ Th1 sont la principale source d'IFN- γ (**Wolf et al., 2008**).

Notamment, le granulome peut persister pendant de nombreuses années, provoquant la containment des bactéries dans un état dormant ; dans ce cas, il s'agit d'une infection tuberculose latente (ITBL). Cependant, l'incapacité à contenir l'infection peut se produire lorsque les agents pathogènes se multiplient à l'intérieur, entraînant des charges bactériennes abondantes, conduisant à la rupture de la structure granulomateuse et à la propagation des bactéries vers d'autres organes, dans ce cas, la maladie tuberculeuse active et la transmission de l'infection devient possible chez les patients infectés (**Figure 5**) (**Pai et al., 2016**).

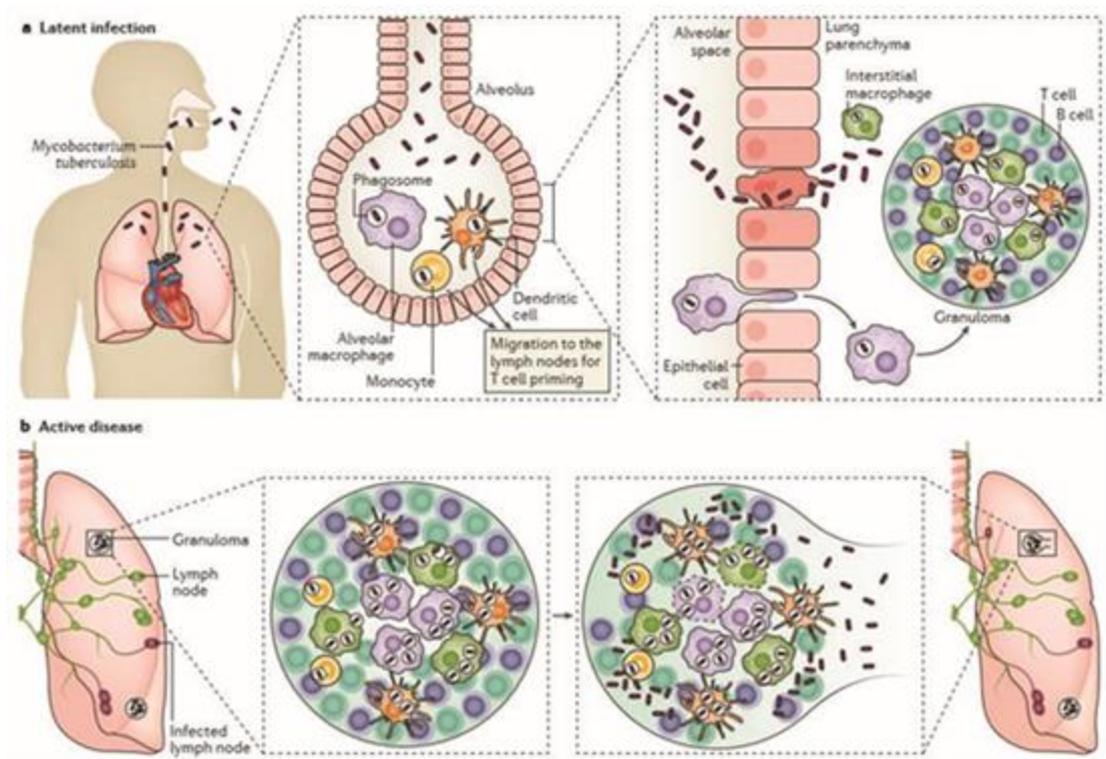


Figure 5 : Immunologie de la tuberculose (Pai et al., 2016).

I.3.1. Transmission

La transmission se produit principalement entre les individus à travers la voie aérienne, par l'inhalation de gouttelettes connues sous le nom de gouttelettes de Flüggé. Les particules aérosolisées, qui ont une taille de l'ordre du micromètre, ont la capacité de se déposer dans les voies respiratoires d'un individu après une exposition prolongée et répétée. Les individus souffrant de tuberculose pulmonaire ou laryngée active produisent des microgouttelettes contenant la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* lorsqu'ils toussent, chantent, crient, éternuent ou réalisent toute autre manœuvre expiratoire énergique qui arrache les sécrétions respiratoires des voies aériennes, La toux est la cause principale pour générer des aérosols infectieux (Churchyard et al., 2017). Un traitement approprié des personnes infectées par la tuberculose entraîne une diminution rapide de leur contagiosité. Les personnes atteintes d'un cas de tuberculose et également infectés par le VIH, surtout ceux avec une forte baisse de l'immunité, sont moins susceptibles de transmettre la tuberculose à leurs contacts familiaux par rapport à les personnes non infectées par le VIH est probablement due d'une plus grande probabilité d'avoir une tuberculose à frottis négatif et d'une période d'infection plus courte due à une progression plus rapide vers le décès (Churchyard et al., 2017).

Nos connaissances sur les méthodes les plus efficaces pour diminuer la propagation de la tuberculose présentent des lacunes significatives. Le travail utilisant les concentrations de dioxyde de carbone dans l'air comme un proxy pour la réinhalation a suggéré une méthode pratique pour mesurer le risque de transmission dans différents environnements, la ventilation joue un rôle crucial dans la réduction du risque. Certaines souches pourraient se transmettre plus facilement que d'autres selon les données épidémiologiques mais les mécanismes moléculaires sous-tendant ces observations ne sont pas clairs (**Dheda et al, 2016**).

I.3.2. La primo-infection tuberculeuse

La primo-infection tuberculeuse (PIT) représente le premier contact de l'organisme avec le bacille de Koch (BK) et constitue la forme la plus courante, touchant environ un tiers de la population mondiale. Elle est asymptomatique et se traduit par un simple changement dans les réactions cutanées tuberculiques, dans environ 10% des cas, la PIT est symptomatique ou patente, avec des manifestations cliniques et/ou radiologiques. Les symptômes peuvent inclure une toux, une asthénie, un fléchissement de l'état général accompagné d'une fièvre modérée (**Toujani et al., 2015**).

Contrairement à la tuberculose de réactivation, qui a généralement une incidence sur les segments supérieur et dorsal, l'atteinte parenchymateuse peut affecter dans n'importe quel segment du poumon dans la tuberculose primaire. Il existe une légère préférence pour les lobes supérieurs, Dans l'infection primaire, les segments antérieurs ainsi que postérieurs peuvent être impliqués. La consolidation de l'espace aérien apparaît comme une densité homogène avec des limites mal définies (**Figure 6**), et la cavitation est rare sauf chez les patients malnutris ou autres patients immunodéprimés (**Lyon et Rossman, 2017**). Dans moins de 3% des cas L'atteinte miliaire au début est observée elle est le plus souvent chez les enfants de moins de 2 à 3 ans, mais peut également être constatée chez les adultes. Une caractéristique typique de la tuberculose primaire est le gonflement des ganglions lymphatiques hilar ou paratrachéaux. La compression bronchique entraîne L'atélectasie avec une pneumonie obstructive due à des ganglions lymphatiques enflammés ou par un ganglion lymphatique caséux qui se rompt dans une bronche. Les segments les plus fréquemment affectées sont le segment antérieur du lobe supérieur droit et le segment médian du lobe moyen droit, L'effondrement du côté droit est deux fois plus courant que l'effondrement du côté gauche. La seule manifestation de la tuberculose primaire peut être une épanchement pleural isolé d'un degré léger à modéré. Néanmoins, l'apparence radiographique la plus courante de la tuberculose primaire est une radiographie normale (**Lyon et Rossman, 2017**).



Figure 6 : Tuberculose primaire chez un adulte. On observe une infiltration du lobe inférieur droit avec une adénopathie hilar bilatérale (Lyon et Rossman, 2017).

I.3.3. Tuberculose post-primaire

La tuberculose pulmonaire (TBP) post-primaire est l'un des nombreux termes (incluant la réactivation, la forme secondaire ou la forme de l'âge adulte) appliqués à la tuberculose qui se développe et progresse sous l'influence de l'immunité acquise (Skoura et al., 2017). Dans 90% des cas, la première infection tuberculeuse ne progresse pas vers une maladie. Cependant, dans 10% des cas, elle évolue vers une tuberculose active sous la forme d'une tuberculose pulmonaire commune et/ou extra-pulmonaire ou miliaire. Ce risque est plus fréquent durant les 2 années qui suivent la primo-infection ; il diminue progressivement par la suite, mais semble persister tout au long de la vie. Il peut s'agir, soit d'une réactivation d'une lésion tuberculeuse antérieure, soit d'une réinfestation exogène (Bentajer, 2020). Dans 95% des cas de tuberculose pulmonaire localisée, les lésions sont présentes dans le segment apical ou postérieur des lobes supérieurs ou dans le segment supérieur des lobes inférieurs. Il est rare que la seule zone manifeste d'atteinte est le segment antérieur du lobe supérieur. Trop souvent, une lésion évolue vers une tuberculose symptomatique décrite comme inactive ou stable à la radiographie (Lyon et Rossman, 2017).

Contrairement à la tuberculose primaire, la tuberculose post-primaire se manifeste par des symptômes typiquement chroniques, et évolue lentement. Sans un traitement approprié, elle présente une forte morbidité et mortalité (Bentajer, 2020).

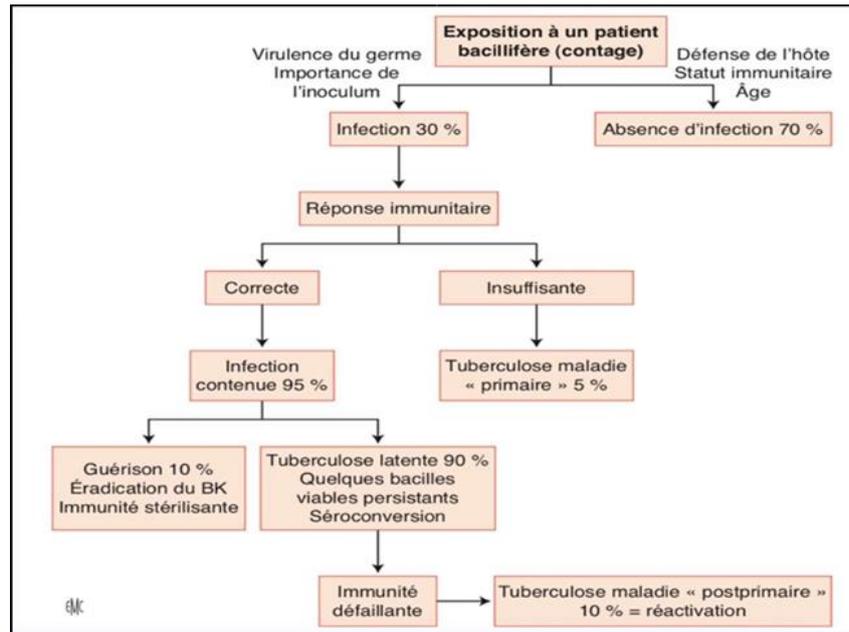


Figure 7 : Schéma simplifié de la transmission de la tuberculose (Fockye et al., 2015).

I.4. Les différentes formes de la Tuberculose

La tuberculose a une présentation variée et est divisée en tuberculose pulmonaire (TBP) et tuberculose extra-pulmonaire (TEP) (Lee, 2015).

I.4.1. La Tuberculose pulmonaire

La tuberculose pulmonaire désigne tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement dans lequel le parenchyme pulmonaire ou l'arbre trachéobronchique est touché (WHO, 2014). La tuberculose pulmonaire est la seule forme contagieuse de la maladie et la plus courante (Toujani et al., 2015). La plupart des cas de tuberculose commencent par le poumon. Le premier contact avec l'organisme n'entraîne que peu ou pas de symptômes ou de signes cliniques (Lyon et Rossman, 2017).

I.4.2. La Tuberculose extra-pulmonaire

La Tuberculose extra-pulmonaire désigne tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement dans lequel d'autres organes que les poumons sont affectés (par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, les voies génito-urinaires, la peau, les articulations, les os, etc.) (WHO, 2014). Elle représente environ 15 % de l'ensemble des infections tuberculeuses (Rodriguez-Takeuchi et al., 2019). La tuberculose extra-pulmonaires connaissent un regain d'intérêt en raison d'une augmentation inexplicée de leur fréquence relative (Ketata et al., 2015).

I.4.2.1. La Tuberculose miliaire

La miliaire tuberculeuse représente une forme grave et aiguë de la tuberculose mettant en jeu le pronostic vital (**Zaghba et al., 2018**). Elle se développe lorsqu'une lésion tuberculeuse s'érode dans un vaisseau sanguin, disséminant des millions de bacilles tuberculeux dans le flux sanguin et dans l'organisme. Une diffusion massive incontrôlée peut se produire lors de la primo-infection ou après la réactivation d'un foyer latent (**Edwad et Nardell, 2022**). Selon certains auteurs, la miliaire tuberculeuse est une maladie relativement rare, représentant moins de 2% des tuberculoses et environ 8% des tuberculoses extra-pulmonaires. La définition de la miliaire de manière radiologique : elle se compose de petites opacités punctiformes de la taille d'un "grain de mil" (1 à 2 mm), arrondies et bien limitées, peu denses, égales entre elles et disséminées habituellement avec régularité dans la totalité des deux champs pulmonaires (**Figure 8**) (**Zaghba et al., 2018**).



Figure 8 : Radiographie thoracique montre des signes suggérant une tuberculose miliaire, dont des nodules interstitiels presque innombrables, minuscules (p.ex., de 2 à 3 mm), distribués dans les deux poumons (**Edwad et Nardell, 2022**).

I.4.2.2. La Tuberculose du système nerveux central

Il s'agit d'une forme grave et fréquemment fatale de TEP, touchant principalement les jeunes enfants. La TB du SNC est difficile à diagnostiquer. Elle se présente sous 2 formes majeures (**Be et al., 2009**).

I.4.2.2.1. La Tuberculose méningite

La forme la plus fréquente de la tuberculose extra-pulmonaire est la méningite tuberculeuse (TBM), qui représente 70 à 80 % des cas de neurotuberculose (**Cherian et al., 2021**). La méningite tuberculeuse (TBM) est la forme la plus grave de la tuberculose. Elle est

une infection des méninges et du liquide céphalorachidien par les mycobactéries du complexe tuberculosis. La méningite tuberculeuse se caractérise généralement par une présence de liquide clair (Bui, 2014).

Les enfants et les personnes infectées par le VIH sont les plus touchés par la méningite tuberculeuse. Le début clinique de la méningite tuberculeuse est insidieux et le diagnostic est difficile. La maladie nécessite un traitement prolongé et les schémas thérapeutiques optimaux sont incertains. Une élévation de la pression intracrânienne, en raison des exsudats intracérébraux épais obstruants et des lésions inflammatoires, ce qui entraîne une détérioration neurologique clinique, un coma et la mort (Donovan et al., 2019).

Les infections tuberculeuses sont causées par l'inhalation de bacilles dans les voies aériennes distales, sous forme de noyaux de gouttelettes. Après avoir échappé de l'espace aérien dans l'interstitium, *M. tuberculosis* se propage d'abord vers les ganglions lymphatiques locaux drainants dans le poumon, puis vers des sites distants via la circulation sanguine. Les mycobactéries peuvent se déposer près des ventricules ou de l'espace sous-arachnoïdien lors de la dissémination hématogène, ce qui entraîne la formation de granulomes à ces sites de dépôt (Figure9) (Mezochow et al., 2017).

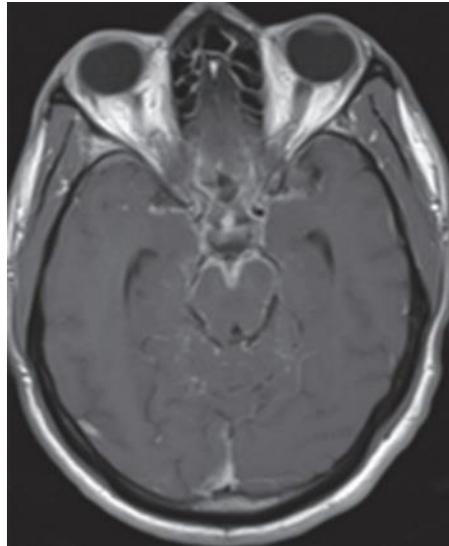


Figure 9 : Méningite tuberculeuse chez un homme de 34 ans infecté par le VIH (Rodriguez-Takeuchi et al., 2019).

I.4.2.2.2. Les tuberculomes intracrâniens

Les tuberculomes intracrâniens sont une tuberculose du système nerveux central très rare, qui représente 0,15% des lésions intracrâniennes dans les pays développés. Les tuberculomes intracrâniens proviennent de la propagation hématogène d'autres lésions tuberculeuses présentes

dans l'organisme, le plus souvent dans les poumons, et sont des lésions granulomateuses composées de cellules inflammatoires chroniques et de cellules géantes de Langerhans (**Kim et al., 2008**). Il est possible que les tuberculomes intracrâniens se présentent par une crise, des maux de tête, des signes d'hypertension intracrânienne ou des symptômes neurologiques focaux (**Abbasi et al., 2021**).

Le diagnostic positif du tuberculome intracrânien repose sur un ensemble d'éléments de présomption clinico-biologiques et radiologiques, mais la confirmation histologique demeure l'élément essentiel de ce diagnostic. Le traitement anti-bacillaire entrepris précocement avec la chirurgie permettent la guérison dans la très grande majorité des cas. Toutefois, malgré l'utilisation de techniques modernes de neuro-imagerie et le progrès de la chirurgie des et des drogues anti-bacillaires, le pronostic de cette maladie demeure grave (**Samai et al., 2020**).

I.4.2.3. La Tuberculose urogénitale

Avec une prévalence de 30% à 40%, la tuberculose urogénitale (TBUG) est la deuxième forme la plus fréquente de la tuberculose extra-pulmonaire, après la tuberculose des ganglions lymphatiques. La TBUG se produit entre 2% et 20% chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire, entre 2% et 10% dans les pays développés et jusqu'à 20% dans les pays en développement (**Taha et al., 2020**). Tous les âges peuvent être touchés par la tuberculose urogénitale, mais elle est plus fréquente chez les hommes dans leur quatrième et cinquième décennie. Se propage aux reins, à la prostate et à l'épididyme ; à travers le système collecteur descendant vers les uretères, la vessie et l'urètre ; et à travers les canaux éjaculateurs vers les organes génitaux (**Figueiredo et al., 2017**).

I.4.2.3.1. La Tuberculose Rénal

Le système rénal est souvent affecté par la tuberculose extra-pulmonaire. Toutefois, elle présente généralement aucun symptôme. Les bacilles se logent dans le glomérule et restent latents pendant de nombreuses années. En raison de cette longue période d'incubation, La tuberculose rénale survient généralement chez les adultes et est rarement observée chez les enfants (**Rodriguez-Takeuchi et al., 2019**).

La présentation clinique la plus courante de la TBUG est la tuberculose rénale Jusqu'à 10% des patients atteints de tuberculose rénale ont une tuberculose pulmonaire active et la radiographie pulmonaire est anormale chez 50% des patients présentant des signes de tuberculose antérieure. Les reins sont des structures très vascularisées et les deux reins sont souvent atteints de mycobactéries par voie hématogène ou lymphatique. Ainsi, des granulomes

induits par *MTB* et une granulation du tissu avec nécrose caséuse peuvent se produire dans tout le tissu rénal (**Figure 10**) (**Muneer et al., 2019**).

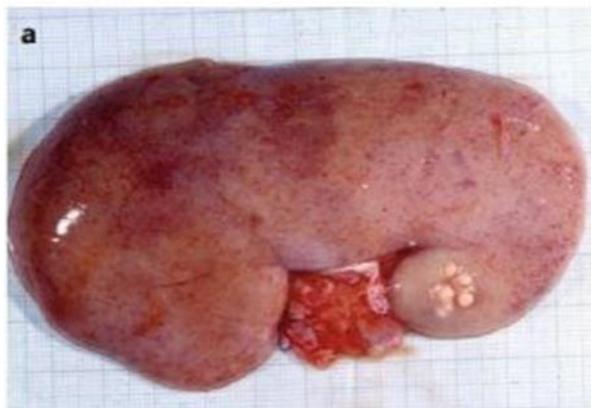


Figure 10 : la tuberculose rénale chez un patients (**Muneer et al., 2019**).

I.4.2.3.2. La Tuberculose génitale masculine

Chez les hommes, la tuberculose génitale est rare et survient plus fréquemment en association avec la tuberculose rénale. Les sites les plus couramment affectés sont la prostate et l'épididyme. La tuberculose testiculaire isolée est rare et est généralement observée en association avec une épидидymite (**Figure 11**) (**Jacob et al., 2008 ; Lakmichi et al., 2011**).

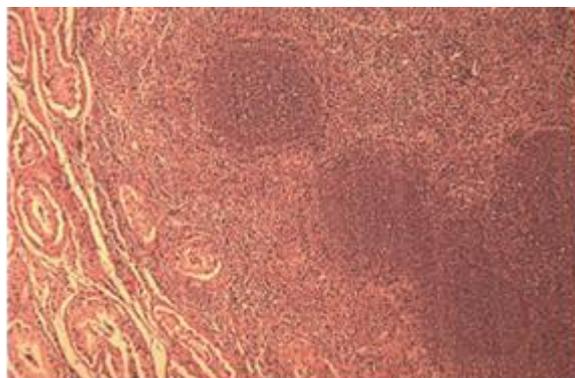


Figure 11 : Pathologie chirurgicale du patient atteint de tuberculose génitale masculine (grossissement $\times 40$) (**Jacob et al., 2008**).

I.4.2.3.3. La Tuberculose génitale féminine

La tuberculose de l'appareil génital féminin est une maladie infectieuse chronique qui entraîne une grande morbidité pour leur santé génésique. Bien qu'il s'agisse de la deuxième forme la plus fréquente de tuberculose extra-pulmonaire, Elle se manifeste principalement par une variété de signes et de symptômes (**Munne et al., 2020**). La tuberculose génitale féminine (TBGF) est causée par *Mycobacterium tuberculosis* et survient généralement à la suite d'une tuberculose pulmonaire par le biais de la circulation sanguine, de la circulation lymphatique ou

d'une propagation directe à partir d'une tuberculose abdominale ou se propage sexuellement par le sperme d'un homme atteint de tuberculose active. L'endomètre (50%-60%), les trompes de Fallope (95%-100%), les ovaires (20%-30%), le col de l'utérus (5%-15%), le myomètre (2,5%) et le vagin/vulve (1%) sont les sites d'infection bactérienne les plus fréquents pour la TBGF (**Wang et al., 2021 ; Gupta et Gupta, 2020**).

La TBGF est une tuberculose rare qui peut causer la destruction des organes génitaux et provoquer des problèmes menstruels et la stérilité. Le diagnostic de TBGF est posé par la détection de bacilles acido-alcool-résistants au microscope, la culture lors d'une biopsie de l'endomètre ou l'examen histopathologique d'un granulome épithélioïde sur une biopsie (**Wang et al., 2021**).

I.4.2.4. La Tuberculose ganglionnaire

La forme la plus fréquente de la TEP est la tuberculose des ganglions lymphatiques, qui représente 37% de l'ensemble des TEP déclarées. Le diagnostic repose sur l'examen bactériologique et anatomopathologique (**Lekhbal et al., 2020 ; Belhadj et al., 2017**). Les ganglions cervicaux sont, de loin, les plus fréquemment atteints, suivis par les ganglions médiastinaux, axillaires, inguinaux, épitrochléens et mésentériques (**Lanoix et al., 2011 ; Marrakchi et al., 2010**). À un stade précoce, les adénopathies tuberculeuses sont indolores, fermes et mobiles par rapport aux plans profond et superficiel. Au bout de quelques semaines, elles se ramollissent puis se fistulisent parfois à la peau. Elles peuvent être uniques ou multiples, confluant parfois pour former une masse volumineuse, rougeâtre, fistulisée, réalisant un tableau historique d'écrouelles (**Figure 12**) (**Bem, 1997**).

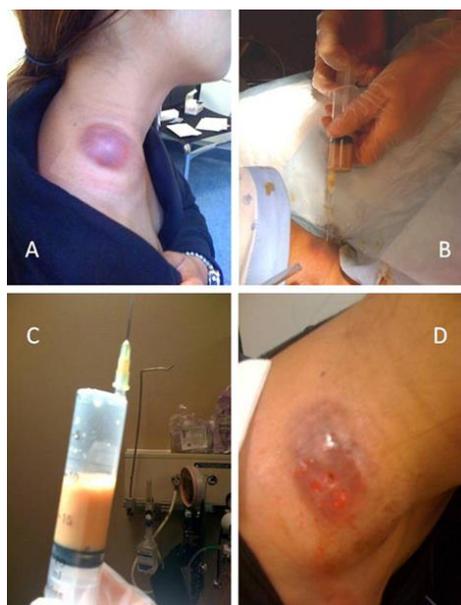


Figure 12 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d’origine asiatique. B et C. Ponction de l’adénopathie à but diagnostique et évacuation de matière caséuse. D. Fistulisation spontanée de l’adénopathie (Mazza-Stalder et al., 2012).

I.4.2.5. La Tuberculose abdominale

La forme extra-pulmonaire la plus courante de la tuberculose est l'atteinte abdominale, qui représente environ 5% de tous les cas de tuberculose à l'échelle mondiale (Ladumor et al., 2021). La tuberculose abdominale peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, le péritoine, l'arbre hépatobiliaire, le pancréas, la région périanales et les ganglions lymphatiques, Cependant, les localisations les plus fréquentes sont le péritoine, les intestins et/ou le foie (Drew et McGill, 2021). Trois moyens d'infection de l'abdomen par les bacilles tuberculeux : (1) par l'ingestion d'expectorations ou de lait infectés, (2) par la propagation hématogène ou lymphatique et enfin (3) par la propagation directe dans le péritoine à partir des trompes de Fallope (Abu-Zidan et Sheek-Hussein, 2019). Il existe différents facteurs de risque de tuberculose abdominale, tels que la cirrhose, le diabète, l'infection par le VIH, l'insuffisance rénale et les tumeurs malignes, ainsi que le traitement médical par des stéroïdes et des agents anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) et d'autres facteurs tels que la malnutrition, le tabagisme, l'utilisation de drogues intraveineuses et l'alcoolisme (Ladumor et al., 2021).

I.4.2.5.1. La Tuberculose gastro-intestinale

La tuberculose gastro-intestinale est la sixième forme la plus fréquente de tuberculose extra-pulmonaire et constitue une manifestation rare de la tuberculose abdominale. Tout le système digestif, de l'œsophage à l'anus, peut être affecté. La localisation la plus répandue est la

région iléo-cæcale, touchée dans 44 à 93% des cas. Les autres sites d'infection les plus fréquents sont le côlon et l'intestin grêle, tandis que l'œsophage et l'estomac sont rarement touchés (**Ladumor et al., 2021 ; Choi et Coyle, 2016**). Les bactéries infectent les tissus lymphoïdes sous-muqueux, produisant des granulomes sous-muqueux qui peuvent ulcérer ultérieurement. La muqueuse environnante s'épaissit secondairement à une réponse inflammatoire (**Figure 13**) (**Pereira et al., 2005**).

Le diagnostic est difficile et souvent retardé en raison de sa présentation non spécifique. Les médicaments antituberculeux classiques sont efficaces pour traiter la tuberculose digestive (**Chakinala et Khatri, 2023**).



Figure 13 : Une hyperémie muqueuse et plusieurs ulcères de 6 à 10 mm de diamètre dans la deuxième portion du duodénum. Une implication patuleuse de la valve iléocæcale. Le côlon droit avec des ulcères dispersés allant jusqu'à 25 mm de diamètre (**Rafael et al., 2019**).

I.4.2.5.2. La Tuberculose péritonéale

La tuberculose péritonéale (TP), qui a été décrite pour la première fois en 1843, est due au développement du bacille de Koch (BK) dans le péritoine. Le péritoine est l'une des localisations extra-pulmonaire les plus fréquentes de la tuberculose. Elle résulte soit de la réactivation d'une TB latente suite à la dissémination hémotogène d'un foyer pulmonaire, soit de la rupture d'un ganglion mésentérique, soit encore de l'extension d'une infection urogénitale ou intestinale. C'est une maladie qui pose un problème de santé publique dans certaines régions endémiques du monde. Le TBP peut entraîner des complications comme la septicémie, l'occlusion intestinale aiguë et la stérilité chez la femme (**Guirat et al., 2011 ; Mazza-Stalder et al., 2012**).

Les patients atteints d'infection par le VIH, de cirrhose, de diabète et de tumeurs malignes sous-jacentes présentent un risque accru. La tuberculose péritonéale non traitée entraîne une mortalité comprise entre 47% et 49%, mais peut être réduite à moins de 5% par un traitement antituberculeux. La manifestation la plus fréquente de la tuberculose péritonéale est l'ascite, mais elle n'est pas la seule. La numération leucocytaire dans le liquide ascitique est quasiment toujours augmentée chez les patients, avec une prédominance lymphocytaire. Les patients non cirrhotiques atteints de tuberculose péritonéale ont souvent un liquide ascitique riche en

protéines, basse en glucose et avec un gradient d'albumine faible entre le sérum et le liquide ascitique (<1,1 g/dL) (Eraksoy, 2021).

Il est difficile de diagnostiquer la TBP en raison de ses symptômes et de sa manifestation non spécifique. Bien que l'imagerie puisse être utile dans certains cas, la ponction avec analyse du liquide reste essentielle pour le diagnostic. Les personnes âgées de 35 à 45 ans sont le plus souvent affectées par le TBP, avec des taux équivalents chez les deux sexes, et est fortement associée à un statut socio-économique plus bas, à une mauvaise hygiène et à la surpopulation (Figure 14) (Wu et al., 2019).



Figure 14 : Tuberculose péritonéale chez une patiente d'origine somalienne de 37 ans. (Mazza-Stalder et al., 2012).

I.4.2.6. La tuberculose osseuse et articulaire

La tuberculose osseuse et articulaire (TOA) est la troisième forme la plus fréquente après les maladies pleurales et lymphatiques, et semble en augmentation. Elle représente 9% de tous les cas de tuberculose et se présente sous deux formes principales : la tuberculose spinale et la tuberculose extra-spinale (Guillouzouic et al., 2020). Tous les os sont touchés ; la tuberculose de la colonne vertébrale et de l'articulation de la hanche est courante ; les autres articulations affectées sont le genou, les os du pied, le coude, les os de la main et, rarement, l'épaule. On décrit également des formes granuleuses et exsudatives (caséuses) (Sharma et al., 2021).

Elle est causée par la réactivation de bacilles *MTB* dormants qui se trouvent dans un os (colonne vertébrale ou grandes articulations) lors de la bactériémie d'une infection pulmonaire initiale. Ces bacilles ont une affinité pour la colonne vertébrale et les grosses articulations en raison de leur riche approvisionnement vasculaire. L'extension du foyer infectieux initial de l'os à l'articulation se traduit par une arthrite tuberculeuse. Dans de rares cas, les bacilles peuvent atteindre la colonne vertébrale à partir du poumon par le plexus veineux paravertébral de Batson ou par drainage lymphatique vers les ganglions lymphatiques para-aortiques. La tuberculose ostéo-articulaire a été causée par des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) après une blessure

traumatique ou lors d'une intervention chirurgicale comme une arthroplastie (**Pigrau-Sarrallah et Rodriguez-Pardo, 2013**).

I.4.2.6.1. La tuberculose de la colonne vertébrale

La forme la plus fréquente de tuberculose ostéo-articulaire est la tuberculose spinale, qui représente 50% de tous les cas. Au niveau mondial, la tuberculose affecte environ 11 millions de personnes, entraînant environ 150 000 nouveaux cas de tuberculose vertébrale chaque année. On s'appuie sur l'examen clinique, le diagnostic par imagerie, le frottis de bacilles acido-alcoolorésistants, la culture *mycobactérienne*, les méthodes moléculaires, les résultats histologiques et/ou cytologiques et la réponse thérapeutique en raison du faible taux de *M. tuberculosis* dans les os (**Jain et al., 2020**).

L'atteinte de la colonne vertébrale est secondaire à une propagation hémotogène de l'infection à partir d'un site primaire. Ce sont les poumons et les voies génito-urinaires qui sont souvent les premiers sites d'atteinte de la colonne vertébrale. Le disque intervertébral ne dispose pas de sa propre irrigation sanguine et l'infection y parvient à partir de la vertèbre adjacente. Par voie artérielle ou veineuse, la mycobactérie atteint l'os spongieux hautement vascularisé du corps vertébral. L'arcade artérielle dérivée des artères spinales antérieures et postérieures forme un plexus vasculaire et la propagation de l'infection par cette voie conduit à une atteinte paradiscale (**Figure 15**) (**Kumar et al., 2021**).

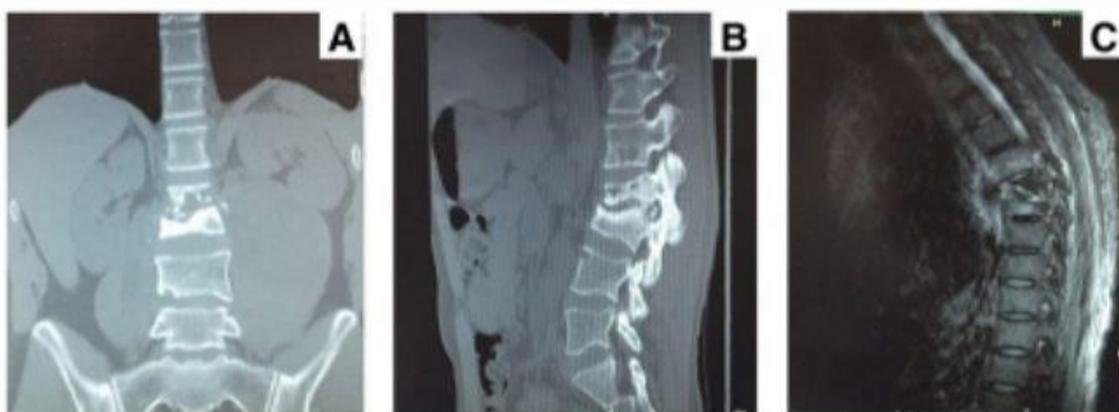


Figure 15 : TDM et IRM de la tuberculose vertébrale. A. TDM de la tuberculose vertébrale : position antéro-postérieure ; B. TDM de la tuberculose vertébrale : position latérale ; C. IRM de la tuberculose vertébrale (**Qian et al., 2018**).

I.4.2.7. La tuberculose pleurale

La plèvre est le deuxième site d'implication le plus fréquent après la tuberculose ganglionnaire. La tuberculose pleurale est l'une des principales causes d'exsudats pleuraux à l'échelle mondiale. Dans les pays développés, 3%-5% des patients atteints de tuberculose ont une maladie pleurale, et dans les régions où la tuberculose est endémique, le taux d'implication pleurale peut atteindre 30%. La tuberculose pleurale (TP) sa fréquence varie en fonction de la prévalence, de l'âge de la population et de la positivité de la sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Shaw *et al.*, 2018 ; Antonangelo *et al.*, 2019).

Il est bien connu que la présence de mycobactéries dans l'espace pleural stimule les lymphocytes T CD4, ce qui provoque une réaction d'hypersensibilité retardée. Les cytokines, comme l'interféron gamma (IFN- γ), sont responsables de cette réponse immunitaire, avec un mécanisme de rétroaction impliquant d'autres interleukines et cytokines. En raison de la rareté des bacilles présents dans le liquide pleural, le diagnostic de la tuberculose pleurale est souvent complexe, nécessitant parfois des procédures invasives pour obtenir du tissu pleural pour examen histologique, microbiologique ou moléculaire. La TP est traitée de la même manière que la tuberculose pulmonaire recommandée par l'OMS (Figure 16) (Antonangelo *et al.*, 2019).



Figure 16 : Une radiographie thoracique obtenue chez un patient atteint de tuberculose pleurale confirmée (Shaw *et al.*, 2018).

I.4.2.8. La tuberculose cutanée

La tuberculose cutanée est une infection causée par le complexe *M. tuberculosis*, *M. bovis* et le bacille de Calmette-Guérin (Dias *et al.*, 2014). La tuberculose cutanée est une forme rare de tuberculose extra-pulmonaire, dont la manifestation clinique, la pathogenèse et la classification sont complexes. En fonction de la source de l'infection, de la voie de transmission, de la quantité

de bactéries et de l'état immunitaire de l'hôte, la tuberculose cutanée peut être classée en deux grandes catégories : la tuberculose cutanée véritable et la tuberculide (**Chen et al., 2019**).

L'atteinte cutanée peut résulter d'une inoculation exogène (chez les hôtes non préalablement sensibilisés, il se produit une adénopathie régionale), d'une propagation contagieuse à partir d'un foyer sous-jacent à la peau, notamment en cas d'ostéomyélite, d'épididymite ou de lymphadénite, et d'une propagation hématogène à partir d'un foyer éloigné ou dans le cadre d'une dissémination hématogène généralisée (**Hill et Sanders, 2017**).

Actuellement, les traitements de la TBC sont restreints à une thérapie orale traditionnelle et à une intervention chirurgicale, quand cela est nécessaire. Une combinaison de rifampicine, d'éthambutol, de pyrazinamide, d'isoniazide et de streptomycine est utilisée pour traiter la vraie TBC en fonction des besoins individuels. Les infections à mycobactéries atypiques sont principalement résistantes aux médicaments antituberculeux et ne répondent qu'à certains antibiotiques (**Van Zyl et al., 2015**).



Figure 17 : Un homme de 24 ans présentant des érosions et des abcès de scrofulodermie tuberculeuse (**Chen et al., 2019**).

I.5. Manifestations cliniques de la tuberculose

I.5.1. Manifestation clinique de la tuberculose pulmonaire

Le développement de la tuberculose pulmonaire est souvent lent, sans date précise d'apparition. Les symptômes de la maladie varient de la positivité de la peau avec des radiographies négatives à une tuberculose très avancée (**Lyon et Rossman, 2017**).

Les symptômes typiques de la tuberculose pulmonaire sont les suivants :

La toux persistante de plus de 3 semaines, habituellement accompagnée de crachats, s'aggrave avec le temps et peut être associée à des hémoptysies, la dyspnée, fièvre, sueurs nocturnes, Perte de poids, douleur thoracique (en cas de maladie pleurale) (Belknap, 2019).

I.5.2. Manifestations cliniques de la tuberculose extra-pulmonaire

I.5.2.1. Manifestations cliniques de la tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire chez les adultes présente des symptômes protéiformes et non spécifiques, et peuvent être masquées jusqu'à tard dans la maladie (Tableau 2) (Sharma et Mohan, 2017).

Tableau 2 : Symptômes et signes de la tuberculose miliaire (Sharma et Mohan, 2017).

Variable	Série pour adultes (%)	Série pédiatrique (%)
Symptômes		
La fièvre	35-100	61-98
Frissons	15-28	ND
Anorexie	24-100	4-81
Perte de poids	20-100	4-60
Sueurs nocturnes	8-100	8-75
Faiblesse/fatigue	25-100	14-54
Toux/expectoration	27-82	17-90
Douleur thoracique	3-49	1-3
Dyspnée	8-100	7-25
Hémoptysie	3-15	1
Maux de tête	2-18	2-8
Altération de l'état sensoriel	5-26	2-8
Crises d'épilepsie	ND	7-30
Nausées	1-19	ND
Douleurs abdominales	5-19	3-15
Diarrhée	2-3	ND
Symptômes urinaires	2-6	ND

I.5.2.2. Manifestations cliniques de la tuberculose du système nerveux central

La méningite (95%), les tuberculomes (2%) et les abcès (1%) sont les manifestations les plus fréquentes de la tuberculose du système nerveux central. Les caractéristiques cliniques comprennent celles liées à l'atteinte des nerfs crâniens ainsi que des maux de tête, des vomissements, une diminution du niveau de conscience, une raideur du cou et en l'absence de soins médicaux, le coma et la mort (**Tableau 3**) (**Wani, 2013 ; Labh et Sun, 2016**).

Tableau 3 : Symptômes et signes de la tuberculose miliaire (**Leonard, 2017**).

Symptôme /signe(s)	Fréquence déclarée (%)
Fièvre	20-70
Maux de tête	25-70
Irritation méningée	35-90
Léthargie/somnolence	25-30
Vomissements	30-70
Confusion/délire	30-65
Signes neurologiques focaux	25-40
Paralysie du nerf central	20-35
Hémi-parésie	5-30

I.5.2.3. Manifestations cliniques de la tuberculose urogénitale

Le site anatomique de la maladie ne détermine pas toujours les symptômes, les signes et les complications de la TBUG. Pendant les premiers stades de la maladie, de nombreux patients peuvent être asymptomatiques et présenter des symptômes et des signes non localisés (**Muneer et al., 2019**). Les symptômes apparaissent en cas d'atteinte vésicale, car en matière de tuberculose, les reins sont muets et la vessie joue le rôle des cordes vocales. Les symptômes de stockage (fréquence, nycturie et urgence) sont donc les manifestations les plus fréquentes, suivies par l'hématurie et les douleurs lombaires, dans respectivement 50,5, 35,6 et 34,4 % des cas. À l'examen physique, jusqu'à 48,9% des sujets présentent une anomalie au niveau du scrotum, avec une grosseur, un durcissement de l'épididyme ou une fistule (**Figueiredo et al., 2017**).

I.5.2.4. Manifestations cliniques de la tuberculose ganglionnaire

Il se manifeste par une inflammation indolore dans la région cervicale (fosse supra-claviculaire). En général, le processus se déroule de manière bilatérale et avec l'évolution de la maladie, les ganglions lymphatiques fusionnent et deviennent agglomérés. La peau sus-jacente s'enflamme, et finalement, le ganglion lymphatique agrandi se rompt à travers la peau enflammée pour former un trajet sinusal. L'adénopathie intrathoracique peut provoquer une atélectasie en comprimant les bronches ou une bronchiectasie (fréquente chez les enfants) (**Mohapatra et Janmeja, 2009 ; Labh et Sun, 2016**).

I.5.2.5. Manifestations cliniques de la tuberculose abdominale

Le diagnostic de la tuberculose abdominale peut être négligé ou confondu avec d'autres processus pathologiques en raison des symptômes et signes cliniques non spécifiques. L'hépatosplénomégalie et la sensibilité abdominale sont les signes les plus fréquents. Les patients atteints de tuberculose péritonéale de type « plastique » peuvent présenter un abdomen « pâteux » caractéristique, mais cette forme est aujourd'hui peu fréquente. La péritonite tuberculeuse commence généralement de manière insidieuse et se manifeste par la fièvre, l'anorexie et d'amaigrissement (**Weledji et Pokam, 2017**).

Les symptômes constitutionnels tels que la fièvre, la perte de poids, l'anorexie et les sueurs nocturnes sont fréquents chez les patients souffrant de tuberculose intestinale. D'autres signes fréquents incluent des douleurs abdominales coliques, une distension, des nausées, des vomissements et une constipation. Des saignements gastro-intestinaux peuvent être le symptôme de présentation d'une maladie ulcéré-strictive. Parmi les patients, environ un tiers à un quart se plaignent de diarrhée. Il est possible d'avoir des coliques intestinales récurrentes, une obstruction intestinale partielle ou complète, aiguë ou subaiguë. Une perte de poids et une fièvre d'origine inconnue peuvent parfois être observées chez les patients, ou des signes de malabsorption dus au syndrome de l'anse aveugle (**Sharma et al., 2021**).

I.5.2.6. Manifestations cliniques de La tuberculose squelettique

La douleur est la caractéristique la plus fréquente. Les articulations concernées ont des mouvements limités avec ou sans présence de gonflement. Un tractus sinusal peut être présenté chez le patient. L'implication de la colonne vertébrale entraîne des douleurs chroniques au dos, de la fièvre et plus de 50 % des patients souffrent de symptômes neurologiques dus à la compression de la moelle épinière. Une prise de diagnostic tardive peut rendre la situation plus complexe en raison de déformations de la colonne vertébrale et de séquelles neurologiques

graves et irréversibles telles que la paraplégie (**Pigrau-Sarrallah et Rodriguez-Pardo, 2013 ; Wani, 2013**).

I.5.2.7. Manifestations cliniques de la tuberculose pleurale

La tuberculose pleurale peut être à la fois une tuberculose primaire et une maladie de réactivation. Il s'agit d'une maladie aiguë avec fièvre (75%), douleurs thoraciques pleurales (50 à 75%) et toux non productive (70 à 75%). La plupart des patients présentent des symptômes pendant moins d'un mois, tandis que les autres l'ont pendant moins d'une semaine. Parmi les autres symptômes, on peut citer les sueurs nocturnes (50%), les frissons, la faiblesse, la dyspnée (50%) et la perte de poids (25% à 85%). L'histoire naturelle de l'épanchement est une résolution lente sans traitement, mais jusqu'à 65% de ces cas se transformeront en tuberculose active dans les 5 années suivantes (**Shaw et al., 2018**).

I.5.2.8. Manifestations cliniques de la tuberculose cutanée

Les symptômes du TBC sont divers et complexes, tels que le lupus vulgaire, le scrofuloderma, la tuberculose verruqueuse cutis se produisent. Les tuberculides (lichen scrofulosorum ; tuberculide papulonécrotique ; érythème induré ; et érythème noueux), chancre tuberculeux, tuberculose miliaire de la peau ont également été décrits. Des complications cutanées localisées et généralisées ont également été décrites après la vaccination par le bacille Calmette-Guérin (BCG). Le diagnostic représente un véritable défi pour les dermatologues dans leur pratique quotidienne (**Sharma et al., 2021 ; Chen et al., 2019**).

I.6. Facteurs de risque de la tuberculose

Il existe différents facteurs qui accroissent le risque et le taux de progression d'une tuberculose latente vers une infection active (**Nay et Barbier, 2017**). La tuberculose demeure une maladie associée à la pauvreté. Plus de 90% des cas sont observés dans les pays à faibles ou moyens revenus, et les cas observés dans les pays industrialisés se concentrent dans les communautés les plus défavorisées (**WHO 2017a**). En raison de conditions de vie précaires, de malnutrition, de l'usage excessif d'alcool et de cigarettes, ainsi que du manque d'accès aux services de santé, le système immunitaire est affaibli, ce qui accroît les risques d'infection et de développement de la tuberculose (**WHO 2017a**). En plus des éléments socio-économiques, d'autres éléments expliquent cette différence, tels que l'efficacité limitée du BCG dans certaines régions le problème croissant de résistance aux antibiotiques, les traitements immunosuppresseurs, ainsi que l'incidence de différentes maladies perturbant le système immunitaire (infections parasitaires, infection chronique par le cytomégalovirus (CMV) ou le

VIH) ou des maladies influençant le métabolisme telles que le diabète de type 2 (WHO 2017a ; Brighenti et Joosten, 2018).

La co-infection par le VIH est considérée comme le principal facteur de risque lié à l'apparition de la tuberculose active. Comparé à un individu en bonne santé, une personne en début d'infection par le VIH-1 et 2 à 5 fois plus de chances de développer une tuberculose active (Bell et Noursadeghi, 2017). Ce pourcentage monte jusqu'à 20 fois pour les individus souffrant d'une maladie avancée par le VIH-1 (Bell et Noursadeghi, 2017). L'utilisation d'une thérapie antirétrovirale (TAR) peut provoquer un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire de la tuberculose, qui est une pathologie inflammatoire accrue associée à la tuberculose après un traitement par TAR (Bell et al., 2015).

Plusieurs études suggèrent que le diabète est un facteur de risque de la tuberculose, car les patients atteints de diabète présentent un risque trois fois plus élevé de contracter une tuberculose active. En outre, ils ont un moins bon résultat en ce qui concerne l'efficacité du traitement, la clairance mycobactérienne par le système immunitaire, la progression de l'infection latente à la tuberculose active, les rechutes et le décès (presque deux fois plus élevé que chez les personnes sans diabète) (Gautam et al., 2021). Dans les cas de diabète-TB, l'activation de l'immunité est réduite ou retardée dans les alvéoles avec une proportion plus faible de macrophages alvéolaires activés, une plus grande concentration de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et une plus faible concentration de cytokines pro-inflammatoires IFN- γ (Restrepo, 2016). Finalement, les monocytes des personnes atteintes de diabète présentent une réduction significative de la liaison et de la phagocytose pour le *MTB* (Tableau 4) (Restrepo, 2018).

Tableau 4 : Autres facteurs de risque de la tuberculose (Aazri et al., 2020).

Facteurs de risque	Pourcentages
Le bas niveau socioéconomique	70.3%
La promiscuité	20.3%
L'absence de vaccination	5%
Le comptage tuberculeux récent	31.9%
Le tabagisme	31.2%
Le cannabisme	10%
La consommation de kif	14.5 %
L'alcoolisme	6.5 %
Des comorbidités à type de diabète	8.7 %
Hypertension artérielle (HTA)	8 %
Un néoplasie évolutif	3.2 %

I.7. Diagnostic de la tuberculose

Le dépistage et le diagnostic de la tuberculose sont effectués selon les données cliniques, immunologiques, microscopiques, de radiographie et de culture bactérienne. De plus, les avancées récentes dans les méthodes de diagnostic moléculaire, y compris MTBDR plus, l'amplification isotherme médiée par boucle (AIMB), le test de sonde en ligne (TSL), GeneXpert et le séquençage du génome entier (SGE), ont été utilisées pour diagnostiquer et caractériser la tuberculose. Grâce à ces techniques, il est possible de détecter en même temps *Mycobacterium tuberculosis* (*MTB*) et la ou les mutations liées aux médicaments antituberculeux courants (Acharya et al., 2020).

I.7.1. Les méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques telles que le test cutané à la tuberculine (TCT) et le test Quantiferon-TB Gold (QFT) sont principalement utilisées à des fins de dépistage et d'exclusion (Acharya et al., 2020).

I.7.1.1. Test cutané à la tuberculine

Le test cutané tuberculinique (TCT), aussi appelé test de Mantoux ou test de dérivé protéique purifié, est un test de dépistage initial de la tuberculose utilisé dans les pays industrialisés pour détecter l'exposition au *MTB*. Ce test est basé sur l'injection intradermique de tuberculine DPP pour détecter la réponse immunitaire de l'individu en mesurant l'induration (≥ 5 mm est considéré comme positif) après 48 à 72h dans la zone injectée. Malgré la simplicité de la procédure, le test requiert un personnel bien entraîné pour l'injection et l'interprétation des résultats. Malgré l'efficacité de ce test pour détecter l'exposition au *MTB* dans les pays où le *MTB* est peu répandu, ce test donne des résultats faux positifs chez les individus des pays à forte prévalence, vaccinés par le Bacille Calmette-Guérin (BCG) et infectés par des mycobactéries non tuberculeuses. La sensibilité du TCT est très faible chez les individus immunodéprimés (Acharya et al., 2020).

I.7.1.2. Le test Interferon Gamma (IGRA)

Les lymphocytes T sécrètent une cytokine essentielle appelée IFN-gamma en réponse à l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Les tests IGRA reposent sur la détection de la production d'IFN-gamma par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7. Ces protéines sont délétées dans les souches de BCG. Il existe deux familles de tests : le Quantiferon qui utilise la mesure de la production in vitro d'IFN-gamma par test Elisa (Quantiferon-TB®) et

le test appelé T-SPOT-TB® repose sur une technique d'ELISPOT quantifiant le nombre de cellules mononuclées sanguines capables de produire de l'IFN-gamma en réponse à un contact avec ces différents antigènes (**Guillet-Caruba et al., 2014**).

Ainsi, ce test est plus efficace pour déterminer une infection à tuberculose bien qu'il soit coûteux et techniquement complexe, il peut être utilisé en addition à intradermoréaction à la tuberculine l'IDR. Cependant, il est déconseillé de faire ce test pour diagnostiquer la tuberculose latente chez l'enfant, les personnes atteintes du VIH et les agents de santé (**Jésutondin, 2018**).

I.7.2. L'examen Radiologique

Dans un cas très suspect de tuberculose active, l'imagerie est un outil très utile pour l'évaluation initiale du patient, en particulier pour le dépistage de la tuberculose pulmonaire (**Nachiappan et al., 2017**). La radiographie du thorax permet de mieux comprendre les anomalies thoraciques qui peuvent être de morphologies variables. Parmi les symptômes radiologiques de la tuberculose primaire, on retrouve des lymphadénopathies, une consolidation pulmonaire et un épanchement pleural (**Nachiappan et al., 2017**). C'est un examen indispensable mais non précis. Une faible reproductibilité peut être observée entre les différents médecins thoraciques qui lisent l'examen (**WHO, 2016a**). Bien que ce soit l'examen d'imagerie de première intention, un examen radiographique du thorax peut ne pas être suffisant. Il est possible d'utiliser une méthode d'imagerie complémentaire la tomodensitométrie (scanner CT), qui permet une meilleure analyse des lésions et est capable de différencier entre la forme active et inactive de la maladie (**Piccazzo et al., 2014**).

I.7.3. L'examen bactériologique

Le bacille de Koch est mis en évidence par différents moyens dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter avec les avancées technologiques. Le choix entre ces méthodes repose principalement sur le lieu de la tuberculose, de la disponibilité des moyens et de l'apport de ces derniers au diagnostic positif formel (**Jabri et al., 2016**).

I.7.3.1. L'examen direct : Microscopie

L'analyse microscopique des frottis colorés a été considérée comme une méthode de dépistage primaire, simple, peu coûteuse et rapide pour la détection des mycobactéries dans un échantillon clinique (**Small et Pai, 2010**). On peut utiliser la microscopie optique conventionnelle ou la microscopie à diodes électroluminescentes fluorescentes. Cette dernière est préférée par l'OMS en raison de sa sensibilité et de sa rapidité accrues (**WHO, 2015a**). En raison de son coût plus élevé, la coloration fluorescente est cependant moins accessible aux

établissements ou laboratoires disposant de ressources limitées, sauf si elle est subventionnée. La sensibilité de l'examen direct dépend de la charge bactérienne, souvent corrélée à la gravité de la maladie. Une sensibilité réduite est observée chez les enfants et les patients coinfectés par le VIH (WHO, 2015a). Un crachat avec un minimum de 1000 à 10 000 unités formant des colonies (UFC)/ml est nécessaire pour une détection fiable des bacilles (Caulfield et Wengenack, 2016). La sensibilité globale pour confirmer la tuberculose diffère en fonction de la forme de la maladie et de l'échantillon, étant plus faible pour les formes extra-pulmonaires (10 à 20%) que pour les formes pulmonaires (65%) (Guillet-Caruba et al., 2014). Elle dépend également du type de coloration utilisée, de la concentration de BAAR dans l'échantillon et de l'expérience du technicien (Caulfield et Wengenack, 2016).

I.7.3.2. La culture

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou gold standard. Elle est sensible à 60 à 90% et spécifique à 100%. Elle offre la possibilité de diagnostiquer les tuberculoses à microscopie négative, en particulier la tuberculose extra-pulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme. Il est nécessaire de différencier les cultures en milieu solide et en milieu liquide. Le milieu solide est représenté par le milieu de Lowenstein-Jensen, le plus couramment utilisé (Jabri et al., 2016).

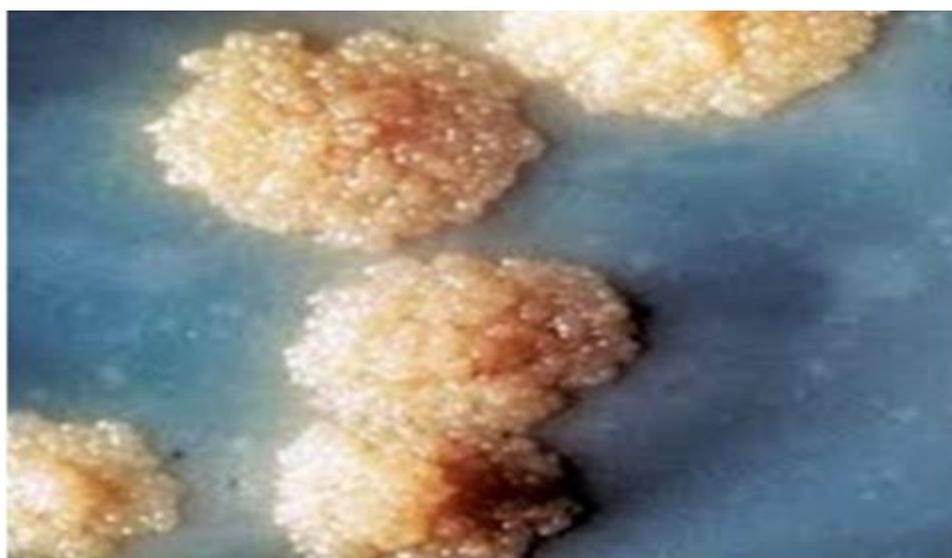


Figure 18 : Colonies jaunes rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide (Jabri et al., 2016).

Le délai de culture dépend de la quantité de bactéries présentes et peut être lié aux résultats de l'examen direct. En milieu solide, les cultures se positivent en 2 à 6 semaines. La plupart des milieux liquides sont couplés à une détection automatique de la croissance (**Guillet-Caruba et al., 2014**).

I.7.4. Diagnostic moléculaire et détection des souches de *MTB*

Les progrès technologiques dans l'identification de la tuberculose sont principalement basés sur la biologie moléculaire (**Jabri et al., 2016**).

La plupart des tests moléculaires ont été conçus pour la détection des acides nucléiques spécifiques de *MTB*, à la fois dans l'ADN et l'ARN, en utilisant des techniques d'amplification telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR), et la détection de mutations géniques liées à la résistance aux médicaments anti-TB par séquençage ou hybridation d'acides nucléiques (**Nurwidya et al., 2018**).

La PCR est un moyen alternatif précieux et rentable pour le diagnostic rapide de la tuberculose active dans différents échantillons cliniques (**Gholoobi et al., 2014**). Les méthodes de PCR basées sur le polymorphisme d'amplification de ligature rapide se sont révélées suffisamment discriminantes et reproductibles, ce qui a été proposé pour tester les épidémies hospitalières, les contaminations croisées en laboratoire et précieux, en particulier lorsque seul un petit nombre de souches de *M. tuberculosis* sont présentes dans l'échantillon (**Zaczek et al., 2014**). Selon certains auteurs, le test PCR spécifique du gène *sdaA* est considéré comme un test diagnostique plus fiable que d'autres méthodes de détection basées sur la PCR spécifique du gène (*devR*, *IS6110*, *MPB4*, *rpoB*) (**Nimesh et al., 2013**).

I.7.4.1. Xpert® MTB/RIF

Xpert est un test PCR quantitatif en temps réel pour l'ADN complexe de *Mycobacterium tuberculosis*. Il amplifie une portion du gène *rpoB* qui contient des mutations responsables de la résistance à la rifampicine (un médicament de première ligne essentiel). Xpert a donc la capacité de détecter simultanément la tuberculose et la résistance. Xpert a fait preuve d'une grande sensibilité et d'une grande spécificité pour diagnostiquer la tuberculose pulmonaire et la tuberculose extra-pulmonaire (**García-Basteiro et al., 2018**).

Directement à partir des expectorations, Le test Xpert MTB/RIF peut détecter 99% des patients à frottis positif et plus de 80 % des cas à frottis négatif. L'OMS recommande aux individus ayant un risque élevé de tuberculose multirésistante doivent toujours faire vérifier leurs expectorations en à l'aide du test Xpert MTB/RIF. Le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé

comme test initial et comme test complémentaire après un résultat négatif à l'examen microscopique du frottis de BAAR. Grâce à l'utilisation du test Xpert MTB/RIF le délai médian de traitement de la tuberculose à frottis AFB négatif a été réduit de 56 jours (fourchette de 39 à 81 jours) à 5 jours (fourchette de 2 à 8 jours) (Nurwidya et al., 2018).

I.8. Traitement de la tuberculose et résistance aux médicaments

La TB est une maladie extrêmement mortelle, entraînant la mort de près de 70% des personnes déclarant une TB pulmonaire active en absence de traitement (Tiemersma et al., 2011). L'administration standardisée et le traitement approprié des personnes atteintes de tuberculose sont essentiels pour réduire l'augmentation du taux de tuberculose qui menace la santé publique mondiale. Le traitement classique est une combinaison d'antibiotiques, qui présente une très bonne efficacité (de l'ordre de 90 à 95%), et permet de réduire le taux de mortalité à environ 3% (WHO, 2017a). Cependant, cette thérapie de 6 mois reste longue et est associée à de multiples effets secondaires, résultant souvent en une faible adhésion du patient au traitement, et favorisant ainsi l'apparition de plus en plus croissante de tuberculoses résistantes. Celles-ci nécessitent par ailleurs des traitements beaucoup plus longs, très toxiques et coûteux, avec des efficacités bien moindres (inférieures à 50% selon les traitements et les résistances) (WHO, 2017a).

Il apparaît donc urgent de développer de nouveaux moyens thérapeutiques afin de raccourcir et d'augmenter l'efficacité des traitements actuels. Différentes stratégies sont abordées, telles que le développement de nouveaux antibiotiques et le repositionnement d'anciens antibiotiques, l'élaboration de nouvelles combinaisons d'antibiotiques et l'association à de nouveaux traitements immunothérapeutiques.

Généralement le traitement antituberculeux repose sur une association de 4 antibiotiques, Dits de première ligne. Cependant, l'apparition de plus en plus fréquente de souches résistantes à un ou plusieurs antibiotiques de première ligne complexifie les traitements (WHO, 2017a).

Les souches de *MTB* sont ainsi définies en fonction de leur résistance :

- Les *MTB* (Sensible aux médicaments), ne présentant pas de résistance.
- Les *MTB* RR (Résistant à la rifampicine), résistantes à la rifampicine seule.
- Les *MTB* MRM (Multirésistance aux médicaments), résistantes à la rifampicine et à l'isoniazide, les deux principaux agents antituberculeux de première ligne.
- Les *MTB* GRM (Grande résistance aux médicaments), souches MRM avec une résistance additionnelle aux fluoroquinolones et à un des agents injectables.

- Les *MTB* TRM (Totalemment résistant aux médicaments), résistantes à tous les antituberculeux disponibles.

Les *MTB* dites résistantes aux antibiotiques regroupent les RR, MRM, GRM et TRM. Les modalités du traitement varient en fonction de la sensibilité aux antibiotiques des *MTB*. Les cibles et mécanismes d'action de chaque antibiotique actuellement utilisé (WHO, 2017a).

I.8.1. Traitement de la tuberculose sensible aux antibiotiques (Traitement de première ligne)

Une combinaison d'Isoniazide (INH), Rifampicine (RIF), Pyrazinamide (PZA) et Ethambutol (ETB) est recommandée par l'OMS pour un traitement standard de 6 mois. La phase intensive comprend les 4 antibiotiques durant les 2 premiers mois de traitement, puis d'une bithérapie rifampicine/isoniazide pendant les 4 mois suivants. Les mycobactéries sensibles sont rapidement éliminées des crachats, mais la seconde phase est nécessaire afin d'assurer une extermination complète du bacille dans l'organisme et de prévenir toute récurrence (WHO, 2017b).

La composition de ce traitement de première ligne permet de cibler les différentes sous-populations mycobactériennes se différenciant par leur activité métabolique (Baer et al., 2015).

- Les *MTB* en prolifération active sont éliminées principalement par l'INH, et ciblées par l'ETB.
- Les *MTB* avec des activités métaboliques sporadiques sont la cible de la RIF.
- Les *MTB* à faible métabolisme en réponse à un environnement acide ou hypoxique sont sensibles à la PZA
- Les *MTB* dormantes ne sont par contre ciblées par aucun des 4 antibiotiques.

Dans cette thérapie classique, l'INH diminue la charge mycobactérienne d'environ 95% dès les Premiers jours de traitement, ce qui empêche toute transmission de la tuberculose (Dover et Coxon, 2011 ; WHO, 2017b). Ainsi, l'INH présente une efficacité comparable à celle de la combinaison des quatre antibiotiques pendant cette période. Malgré cette excellente activité bactéricide précoce, l'INH n'est pas plus efficace que les autres médicaments après cette étape. Elle reste cependant nécessaire pour rapidement éliminer les proliférations sporadiques des bactéries sortant de dormance, et réduire l'émergence d'une pharmino-résistance aux autres médicaments. La PZA est un élément clé pour la destruction un groupe de bactéries à faible activité métabolique qui ne sont pas affectées par d'autres médicaments. Son inclusion permet à diminuer de moitié la durée totale du traitement. L'ETB joue également un rôle crucial, tant en première ligne que dans les traitements des tuberculoses MRM, car il potentialise l'effet d'autres

antituberculeux comme les rifamycines, les aminoglycosides et les quinolones. Ainsi, chaque médicament possède des mécanismes d'actions distincts mais complémentaires, ce qui permet d'éliminer les *MTB* présentes à des états métaboliques différents (**Baer et al., 2015 ; WHO, 2017b**).

I.8.2. Traitements des tuberculoses résistantes aux antibiotiques (Traitement de douzième ligne)

La tuberculose résistante est causée par une *MTB* qui résiste à l'un des quatre antibiotiques de première ligne. La tuberculose multirésistante (TB-MRM) est décrite lorsque la *MTB* est résistante au moins au RIF et à l'INH. Selon les estimations de 2019, 3,3% des cas nouveaux et 18% des cas traités précédemment étaient respectivement multirésistants ou résistants au RIF (TB-RR) (**WHO, 2020**).

Les différentes formes de tuberculose ont connu une évolution et se sont répandues à travers le monde, rendant les diagnostics, les traitements et les taux d'échec très complexes. La sélection de ces formes résistantes a été globalement favorisée par l'absence fréquente de diagnostics adéquats et/ou l'utilisation de traitements inappropriés et/ou le manque d'observance des patients, ce qui a conduit à l'acquisition et/ou à l'amplification de la résistance pendant le traitement. Toutefois, de nombreuses sources de données indiquent que l'épidémie de tuberculose multi-résistante est actuellement principalement causée par la transmission de la résistance aux médicaments, ce qui entraîne des cas de tuberculose définis comme résistants primaires (**Marais, 2016**). De nombreux facteurs influencent le choix des antibiotiques utilisés pour traiter la TB-MRM : la résistance de la souche, l'utilisation antérieure d'antibiotiques, l'âge du patient ou le profil des effets secondaires (**WHO, 2020**). Il est nécessaire de personnaliser chaque traitement en fonction du cas. Le taux de réussite des traitements de la RR/ TB-MRM est d'environ 57% (**WHO, 2020**). La thérapie traditionnelle de la TB-MRM dure au moins 18 mois et peut être ajustée en fonction de la réponse du patient. Selon l'OMS, la phase intensive (6 mois) implique l'administration des trois médicaments du groupe A (bédaquiline et linézolide), ainsi que d'un médicament du groupe B (Clofazimine ou Cyclosérine / Térizidone, tous poursuivis pendant le reste du traitement (12 mois), à l'exception de Bedaquiline la qui est arrêtée à 6 mois (**tableau 5**) (**WHO, 2018b**).

Tableau 5 : Médicaments antituberculeux recommandés pour un traitement plus long de la tuberculose multirésistante (WHO, 2018b).

Groupes	Médicaments
Groupe A : Inclure tous les médicaments.	-Levofloxacin, ou Moxifloxacin -Bedaquiline - Linezolid
Groupe B : Ajouter un ou deux médicaments.	-Clofazimine -Cycloserine ou Terizidone
Groupe C : Ajouter pour compléter le régime et lorsque les médicaments du groupe a et b ne peuvent pas être utilisés.	-Ethambutol -Delamanide -Imipenem-cilastatin ou Meropenem -Pyrazinamide -Amikacin ou Streptomycin -Ethionamide ou Prothionamide -P-aminosalicylique acide

I.9. Prévention de la tuberculose

Comme dans toute maladie infectieuse, la prévention cible toutes les étapes du cycle de vie de l'agent pathogène, à savoir le réservoir, la transmission et le vecteur. La prévention de la tuberculose, maladie interhumaine dont la transmission est presque exclusivement aérienne, consiste donc à réduire le stock humain de *M. tuberculosis* et à éviter sa propagation. Le réservoir diminué correspond au traitement des patients infectés par le BK, qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse latente. S'il est relativement simple de traiter la tuberculose avec un BK sensible aux antituberculeux, la prise en charge de la tuberculose résistante, dont la fréquence est en augmentation pose un vrai problème (Abouda et al., 2014).

La prévention de la transmission peut être résumée en deux points :

- Réduire le risque de contact avec le germe par des mesures visant le patient potentiellement contaminant et les personnes en contact avec lui, notamment en milieu hospitalier.

- Réduire le risque de développer une infection tuberculeuse suite à un contact avec un patient bacillifère en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG (**Abouda et al., 2014**).

I.9.1. Mesures de prévention de contact

La prévention de la transmission est essentiellement l'isolement du patient, qui doit être admis en chambre individuelle ou dans une unité spécialement conçue pour les tuberculeux et signalée comme telle. Il est essentiel de sensibiliser son entourage au risque de contamination et de restreindre ses déplacements au sein de l'établissement hospitalier en portant un masque de type "masque chirurgical" à chaque sortie de sa chambre (**Abouda et al., 2014**).

Par ailleurs, la chambre du patient doit être suffisamment aérée afin d'assurer le renouvellement régulier de l'air. On peut réaliser cette aération en utilisant une ventilation naturelle comme l'ouverture régulière des fenêtres, ou plus efficacement en utilisant une ventilation artificielle qui permet de renouveler l'air, peu importe les conditions météorologiques (**Abouda et al., 2014**).

I.10. La vaccination par le BCG

En 1921, Calmette et Guérin ont découvert le vaccin BCG à partir d'une souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*, qui est aujourd'hui le vaccin le plus couramment utilisé dans le monde pour lutter contre la tuberculose. Le vaccin BCG est le principal élément du programme élargi de vaccination de l'OMS depuis 1974 pour étendre et renforcer la vaccination à l'échelle mondiale (**Ahmed et al., 2021**). Il est démontré que les effets de la vaccination BCG diffèrent considérablement en fonction de l'âge du patient, de la situation endémique du pays, de la forme de tuberculose (extra- ou pulmonaire) ou de la durée de la protection (**Ahmed et al., 2021**).

De plus, l'immunité induite par le vaccin diminue avec le temps et offre une protection maximale de 10 à 20 ans (**Rodrigues et al., 2011**). Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer ces disparités entre efficacité et temps de protection. Dans le monde, de nombreuses souches de BCG avec des fonds génétiques variés, tels que le BCG Pasteur, le BCG danois, Glaxo ou le BCG japonais, ont vu le jour au fil du temps (**Bottai et Brosch., 2016**).

Les différences génétiques et phénotypiques inévitablement impactent l'efficacité de la vaccination contre le BCG. La différence génétique ou nutritionnelle entre les populations peut également influencer la vaccination contre le BCG (**Boisson-Dupuis et al., 2015**). En outre, une exposition préalable à d'autres mycobactéries (mycobactéries non tuberculeuses MNT ou bactéries environnementales) offre une immunité protectrice contre la tuberculose qui n'est pas améliorée par la vaccination BCG (**Ahmed et al., 2021**).

En août 2020, le rapport mondial de l'OMS sur la tuberculose a annoncé que 14 vaccins faisaient l'objet d'essais de phase I, II ou III. En bref, les nouveaux candidats à la vaccination contre la tuberculose sont classés en différentes catégories : vaccins préventifs de préexposition pour éviter l'infection par *MTB*, vaccins préventifs post-exposition pour prévenir le développement d'une tuberculose active, vaccins thérapeutiques combinés avec des traitements antibiotiques pour éliminer l'infection mycobactérienne ou prévenir une nouvelle infection. Il s'agit soit de vaccins provenant de la cellule complète, soit de vaccins subunitaires (**Schrager et al., 2020**).

I.10.1. Vaccins dérivés de cellules entières mycobactériennes

Ces vaccins sont dérivés de souches de *MTB*, BCG ou MNT. Comme il s'agit de vaccins à cellules entières, ils contiennent de nombreux composants antigéniques différents qui stimulent la réponse immunitaire de manière plus diversifiée. Il existe deux types de vaccins dérivés de cellules entières : les vaccins viables et les vaccins inactivés (**Schrager et al., 2020**).

- Les vaccins entièrement viables : reposent sur la diminution génétique d'une souche vivante, telle que le VPM1002 - une souche BCG recombinante qui produit une listériolysine perforant la membrane. Un essai clinique de phase III est actuellement en cours pour ce vaccin vivant avec VPM1002 afin de prévenir l'infection tuberculeuse chez les nourrissons (**Schrager et al., 2020**).

- Les vaccins inactivés à cellules entières : reposent sur la tuerie ou le fractionnement de mycobactéries entières. Ou divisées en différentes parties, comme le MIP/Immuvac - un vaccin contre *Mycobacterium indicus pranii* qui est éliminé par la chaleur (**Schrager et al., 2020**).

Les vaccins vivants sont perçus comme plus sécuritaires car ils ne renferment pas de particules infectieuses. Cependant, ils peuvent demander différentes doses (**Schrager et al., 2020**).

I.10.2. Les vaccins à sous-unités

Les vaccins à sous-unités ciblent des antigènes sélectionnés qui déclenchent une réponse immunitaire contre la *MTB*. Ces vaccins conviennent mieux à la prévention de la tuberculose active chez les personnes infectées ou infectées de manière latente, en renforçant l'immunité préalable médiée par les cellules T. En effet, l'utilisation de plusieurs antigènes sélectionnés peut ne pas être suffisante pour induire une immunité efficace et complète contre le pathogène, mais renforcer une réponse immunitaire préexistante, induite par le BCG par exemple (**Sable et al., 2019**). Les vaccins à sous-unités sont divisés en deux catégories :

- Les vaccins à sous-unités protéiques associées à un adjuvant reposent sur l'administration de protéines antigéniques associées à un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire de l'hôte. M72/AS01E est une combinaison de protéines antigéniques avec un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire de l'hôte, telle que la protéine de fusion immunogène M72 avec AS01E en tant qu'adjuvant (**Sable et al., 2019**).

- Les vaccins recombinants à vecteur viral ressemblent aux vaccins à sous-unités protéiques, mais ils ne nécessitent aucun adjuvant. Grâce à l'emploi d'un vecteur viral, il est possible d'obtenir une réponse immunitaire plus solide aux antigènes. Par exemple, le vecteur TB/FLU-04L repose sur un virus de la grippe atténué à réplication limitée qui contient les antigènes Ag85A et ESAT-6 (**Tableau 6**) (**Sable et al., 2019**).

Tableau 6 : Candidats vaccins en développement clinique (Marinova et al., 2017).

Candidat vaccin	Type	Antigènes	Développeurs	Positionnement (étape du développement)	
Mycobactéries vivantes					
MTBVAC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> vivant atténué (délétion de <i>phoP</i> et de <i>fadD26</i>)	Polyantigénique	Biofabri, TBVI, Zaragosa	Remplacement BCG Booster BCG Post-exposition	(Phase 2a) (Phase 1b/2a) (Phase 1b/2a)
VPM1002	BCG recombinant (délétion de <i>ureC</i> , insertion de <i>hly</i>)	Polyantigénique	Max Planck, SII, VPM, TBVI	Remplacement BCG Post-thérapie	(Phase 2b) (Phase 2b/3)
Mycobactéries inactivées ou extraits bactériens					
DAR-901	<i>Mycobacterium obuense</i> inactivé par la chaleur	Polyantigénique	Dartmouth U., GHIT	Booster BCG	(Phase 2a)
Vaccae	<i>Mycobacterium vaccae</i> inactivé par la chaleur	Polyantigénique	Anhui Zhifei Longcom Immunotor (V7)	Post-exposition Thérapie	(Phase 3) (Phase 3)
MIP	<i>Mycobacterium indicus pranii</i> inactivé par la chaleur	Polyantigénique	Ministry of Sciences, India	Thérapie	(Phase 3)
RUTI[®]	Fragments de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> délivrés par des liposomes	Polyantigénique	Archivel Farma, SL	Thérapie	(Phase 2a)
Protéines adjuvantées					
H1	Protéine recombinante Adjuvant IC-31 ou CAF01	Ag85B ESAT-6	SSI, Valneva	Booster BCG Post-exposition	(Phase 2a) (Phase 2a)
H56	Protéine recombinante Adjuvant IC-31 ou CAF01 (associée à COX-2i en thérapie)	Ag85B ESAT-6 Rv2660c	SSI, Valneva, Aeras	Booster BCG Post-exposition Thérapie Post-thérapie	(Phase 2a) (Phase 2a) (Phase 1) (Phase 2a)
H4	Protéine recombinante Adjuvant IC-31 ou CAF01	Ag85B TB10.4	Sanofi Pasteur, SSI, Aeras	Booster BCG	(Phase 2a)
ID93	Protéine recombinante Adjuvant GLA-SE	Rv3619 Rv1813c Rv3620c Rv2608	IDRI, Wellcome Trust	Booster BCG Post-exposition Post-thérapie	(Phase 1) (Phase 1) (Phase 2a)
M72	Protéine recombinante Adjuvant AS01E	Mtb39a Mtb32a	GSK, Aeras	Booster BCG Post-exposition	(Phase 2a) (Phase 2b)
Vecteurs viraux					
Ad5-Ag85A	Adénovirus serotype 5	Ag85A	McMaster U., Can Sino	Booster BCG	(Phase 1)
MVA85A aerosol	Virus modifié de la vaccine	Ag85A	Oxford U.	Booster BCG	(Phase 1)
ChAdOx1.85 /MVA85A	Adénovirus simien Virus modifié de la vaccine	Ag85A	Oxford U.	Booster BCG	(Phase 1)
TB/FLU-04L	Virus influenza	Ag85B ESAT-6	RISBP	Booster BCG Post-exposition	(Phase 1) (Phase 2a)

CHAPITRE II:
Épidémiologie de la
tuberculose

II.1. Définition de l'épidémiologie

L'épidémiologie est un domaine récent qui a évolué avec les changements survenant dans la société et l'émergence de nouvelles maladies. L'épidémiologie a pu rester un outil précieux et pertinent pour mettre en évidence et comprendre les maladies et les événements de santé. Depuis ses origines, il y a plus d'un siècle, de nombreuses définitions de l'épidémiologie ont été proposées (**Frérot et al., 2018**).

L'épidémiologie est une discipline qui étudie la distribution des problèmes de santé et de maladie dans les populations humaines ainsi que leurs déterminants. Elle a pour but de recueillir, d'analyser et d'exploiter des données afin de favoriser la santé et diminuer la maladie. Les principes essentiels de l'épidémiologie sont pratiques et bénéfiques non seulement pour les individus de la direction de la santé du district, mais aussi pour tous les professionnels de la santé (**Vaughan et Morrow., 1991**).

II.2. La tuberculose dans le monde

La tuberculose est l'une des principales maladies infectieuses et l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé la charge annuelle mondiale de la tuberculose à 10,6 millions de cas en 2021 et à 1,4 million de décès chez les personnes séronégatives dans le rapport mondial sur la tuberculose 2022 (**WHO, 2022**). Sur l'objectif mondial de traitement de 40 millions de personnes sur cinq ans (2018-2022), seuls 66 % ont été atteints en 2021, c'est-à-dire en quatre ans. En outre, le pourcentage de patients recevant un traitement préventif contre la tuberculose n'était que de 42% de l'objectif quinquennal (2018 à 2022) de 30 millions en 2021. Il s'agit surtout d'un manque d'accès aux services de diagnostic et de traitement disponibles. Sur l'ensemble des cas estimés, la proportion la plus élevée est en Asie du Sud-Est, représentant 45% du total des cas. Le nombre total de cas est composé de 23% d'Afrique, 18% du Pacifique occidental, 8,1% de la Méditerranée orientale et 2,9% des Amériques et 2,2% de l'Europe (**WHO, 2022**).

Bien que l'incidence de la maladie soit répartie dans le monde entier, la charge est concentrée dans certaines régions et 87% du nombre total de cas estimés se situent dans 30 pays à forte charge de morbidité (**Figure 19**). Plus de deux tiers des cas totaux ne sont recensés que dans huit de ces pays à forte charge de morbidité. Ces pays sont l'Inde (28%), l'Indonésie (9,2%), la Chine (7,4%), les Philippines (7,0%), le Pakistan (5,8%), le Nigeria (4,4%), le Bangladesh (3,6%) et la République démographique du Congo (2,9%). L'incidence des cas dans 30 pays à forte charge de morbidité se situait entre 150 et 400 cas pour 100 000 habitants en 2021, voire

500 cas pour 100 000 habitants en République centrafricaine, au Gabon, au Lesotho, aux Philippines et en Afrique du Sud (WHO, 2022).

En 2021, il y a une différence de 4,2 millions entre les cas estimés et les cas confirmés de tuberculose. La tuberculose a entraîné une augmentation de la proportion de décès en 2021 par rapport à 2020 (1,6 million contre 1,5 million). La pandémie de COVID-19 a eu un impact sur l'accès des personnes aux services de diagnostic et de traitement, ce qui a entraîné une diminution de l'incidence mondiale et une augmentation du nombre de décès à travers le monde (Muñiz-salazar *et al.*, 2022).

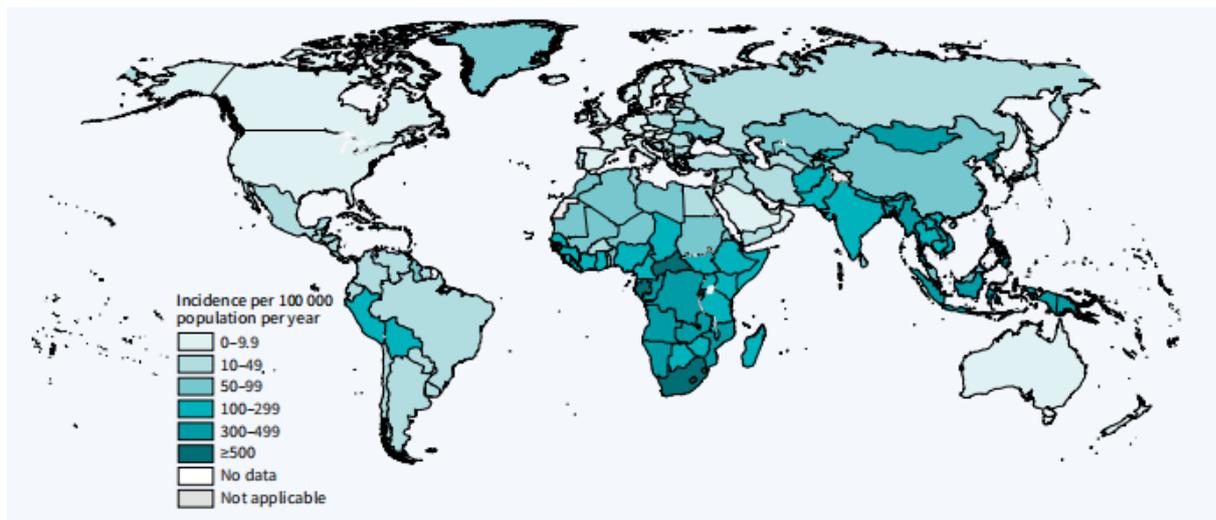


Figure 19 : Estimation de l'incidence de la tuberculose en 2021 (WHO, 2022).

L'OMS met en place une stratégie visant à mettre un terme à la tuberculose, qui vise à diminuer de 75% le nombre de décès causés par la tuberculose et de 50% l'incidence de la tuberculose d'ici 2025 (The Lancet Respiratory Medicine, 2014). Les soins et la prévention intégrés et centrés sur le patient constituent le premier pilier de la stratégie de lutte contre la tuberculose, qui comprend quatre aspects : identification précoce de la tuberculose, incluant l'utilisation de l'antibiogramme universel, et dépistage systématique des personnes et des groupes à risque élevé ; prise en charge de toutes les personnes atteintes de tuberculose, y compris les personnes atteintes de tuberculose résistante aux médicaments, et soutien aux patients ; collaboration entre la tuberculose et le VIH, et gestion des comorbidités ; vaccination des individus à risque élevé et vaccination contre la tuberculose (WHO, 2015).

II.3. La tuberculose en Afrique

La région africaine continue de prendre en charge une part significative de la charge mondiale de tuberculose (OMS- Genève, 2017). Selon les données de l'Organisation Mondiale

de la Santé (OMS) faites en 2003, là enregistré 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose et 1,7 millions de décès, dont respectivement 27 et 31 % en Afrique (**Labie, 2006**).

En 2016, la tuberculose a touché 2,5 millions de personnes en Afrique, ce qui représente un quart des nouveaux cas de tuberculose à l'échelle mondiale. On estime que 417 000 individus ont perdu la vie à cause de cette maladie en Afrique (1,7 million dans le monde) en 2016. Plus de 25% des décès dus à la tuberculose surviennent dans la région africaine. Environ 82% des décès dus à la tuberculose chez les personnes séronégatives se sont produits dans la Région africaine de l'OMS (**OMS-Afrique, 2018**).

La tuberculose à multiples résistances reste une crise sanitaire et une menace pour la sécurité sanitaire. Selon l'OMS, 451 551 nouveaux cas de résistance à la rifampicine ont été observés dans la région africaine - le médicament de première intention le plus efficace (**OMS-Afrique, 2018**).

Dans la région africaine, le nombre de personnes diagnostiquées et officiellement identifiées comme étant atteintes de tuberculose a été moins affecté par la COVID-19. Le nombre de cas de tuberculose nouvellement diagnostiqués et le nombre de cas notifiés aux gouvernements nationaux ont augmenté de 1,44 million en 2019 à 1,41 million en 2020. Ce chiffre est passé à 1,51 million en 2021. Cependant, ces différences sont fonction du pays (**Figure 20**) (**WHO, 2023**).

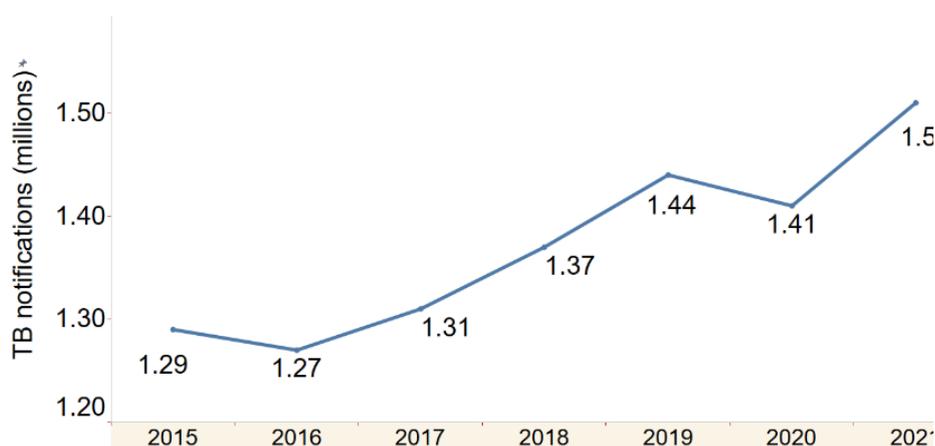


Figure 20 : Tendances en matière de notification des nouveaux cas de tuberculose dans la Région africaine pour la période 2015-2021 (**WHO, 2023**).

Dans de nombreux pays, le nombre de notifications en 2020 et 2021 a dépassé celui de 2019. Le Nigéria en est l'exemple le plus frappant. L'Angola et le Lesotho ont enregistré une baisse en 2020 et un nouveau recul en 2021 (**WHO, 2023**).

En 2020 et 2021, Le Mozambique, le Nigéria, la République centrafricaine, la République démocratique du Congo, la République-Unie de Tanzanie et la Zambie ont enregistré une augmentation des notifications (WHO, 2023).

En 2021, le nombre de cas de tuberculose a été estimé à 2,5 millions, ce qui correspond à 95% à l'intervalle de confiance qui se situe entre 2,2 et 2,8 millions) : 1,3 million d'hommes (âgés de 15 ans et plus), 0,8 million de femmes (âgées de 15 ans et plus) et 0,3 million d'enfants (âgés de 0 à 14 ans). L'incidence de la tuberculose a diminué de 22%, passant de 270 cas pour 100 000 habitants en 2015 à 212 cas en 2021 (Figure 21) (WHO, 2023).

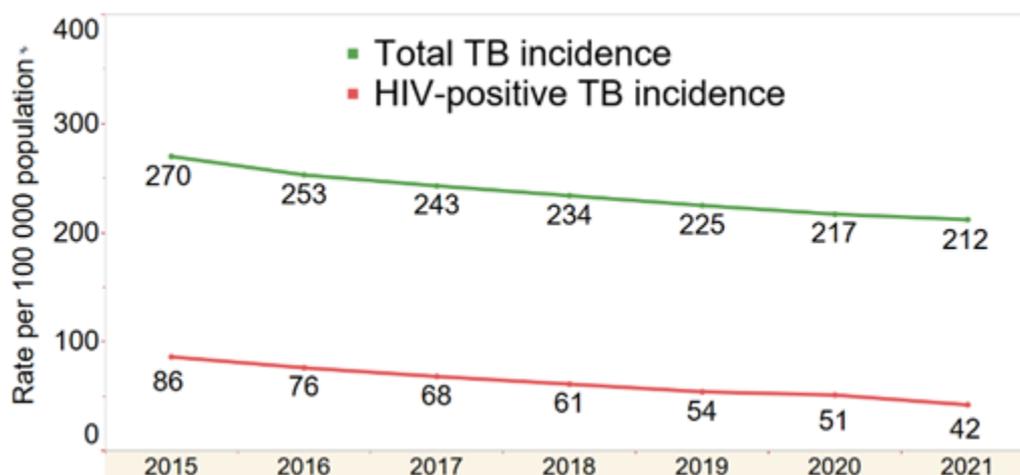


Figure 21 : Tendances des taux d'incidence estimés de la tuberculose dans la Région africaine pour la période 2015-2021 (WHO, 2023).

Environ 501 000 personnes sont décédées de tuberculose en 2021, dont 136 000 sont séropositives pour le VIH (WHO, 2023). L'un des objectifs de santé des Objectifs du développement durable récemment adoptés est de mettre fin à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030 (OMS-Afrique, 2018).

II.4. La tuberculose en Algérie

La situation épidémiologique en Algérie a évolué en plusieurs étapes, en fonction de développement des conditions socioéconomiques générales et des services de santé ainsi que l'évolution des conceptions mondiales de la lutte contre la tuberculose (Alihalassa, 2018).

L'incidence de la tuberculose était d'environ 300 cas pour 100 000 habitants avant l'indépendance. Au lendemain de l'indépendance et jusqu'à la fin des années 80, il y a eu une réduction considérable du Risque Annuel de l'infection, de la morbidité liée à la maladie et la régression spectaculaire de la tuberculose de l'enfant. Dès 1990, la courbe de l'évolution de la tuberculose connaît une stagnation puis une augmentation de l'incidence de la tuberculose en

raison de multiples problèmes. À partir de l'année 2000, La réactivation du programme antituberculeux entraîné une diminution de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse qui décline au-dessous du seuil de 17 cas pour 100 000 habitants en 2016. Durant cette période l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire déclarée augmente rapidement dépassant de loin celle de la source de la maladie (TP) ces dernières années (**Figure 22**) (**Alihalassa, 2018**).

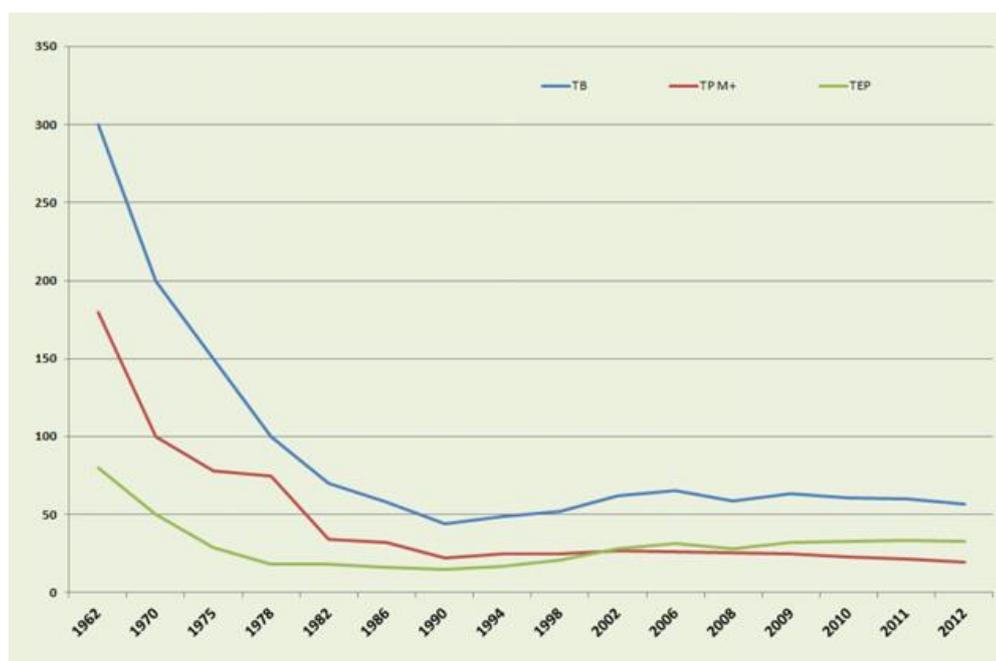


Figure 22 : Évolution du taux de la tuberculose (**Alihalassa, 2018**).

En Algérie, le taux de formes extra-pulmonaires est passé de 21,1/100.000 habitants en 2000 à 33,8/100.000 habitants en 2010 (**Guenaoui et al., 2015**). Son incidence de tuberculose en 2012 est de 89 cas pour 100000 habitants (**Nacef et al., 2015**). La tuberculose représente 53,5 cas pour 100 000 habitants en 2013, contre 62,8 cas en 2003. La même tendance est observée pour la tuberculose pulmonaire à microscopie positive dont l'incidence est passée de 27,3 cas en 2003 à 18,6 cas en 2013 (**WHO, 2018**). En 2014, Son incidence est de 78 pour 100 000 habitants (**Figure 23**) (**Larbani et al., 2017**).

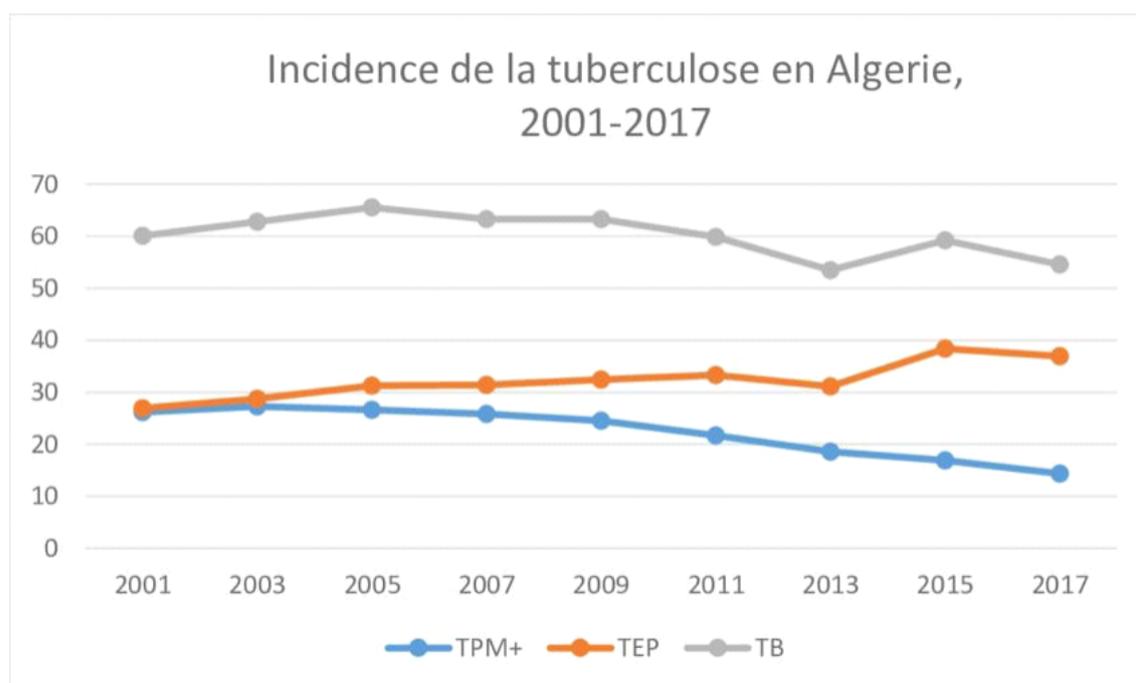


Figure 23 : Evolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017

TPM+ : tuberculose pulmonaire à microscopie positif, **TEP** : tuberculose extrapulmonaire, **TB** (pulmonaire) (Bentata, 2018).

L'interprétation de l'incidence de la tuberculose estimée à 53-88 cas/100 000 habitants en 2017, est restreinte en raison du fait que le diagnostic est basé sur l'examen microscopique d'échantillons cliniques (Figure 24) (Claro, 2021).

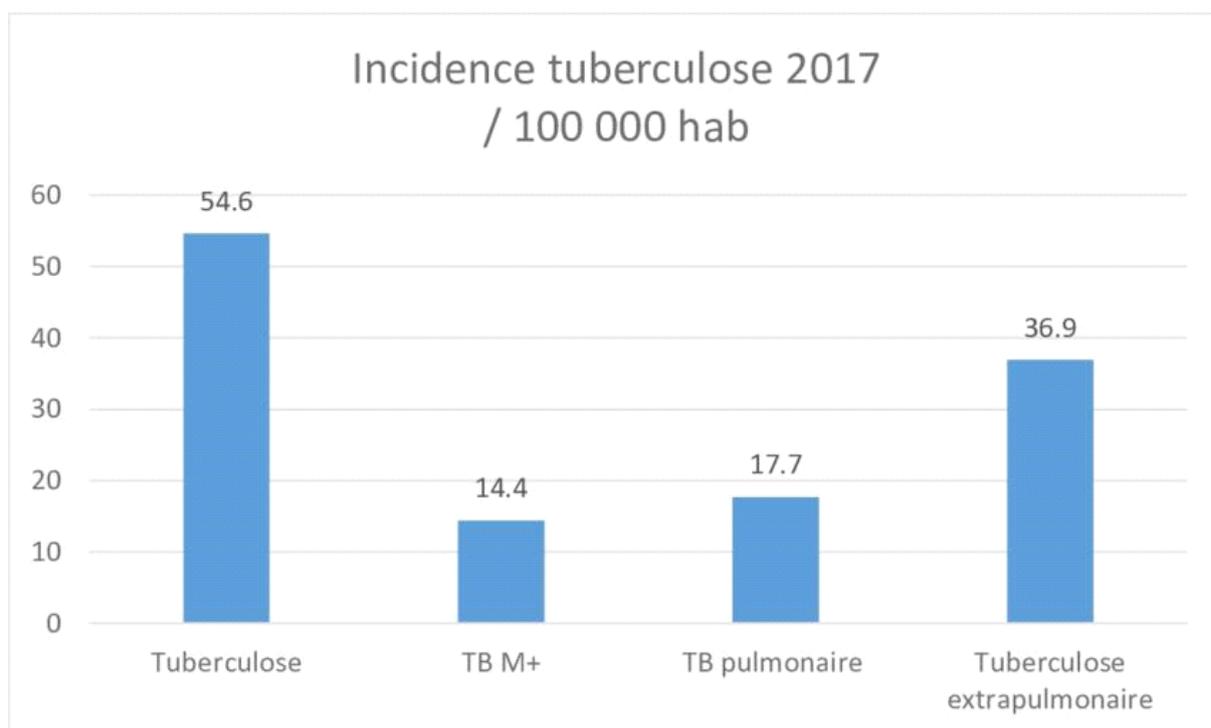


Figure 24 : Incidence de la tuberculose en Algérie 2017 (Bentata, 2018).

En 2018, la tuberculose pulmonaire (TBP) représente 13,8 cas pour 100 000 habitants et la tuberculose extra-pulmonaire (TEP) 38,4 cas pour 100 000 habitants. En 2015, une incidence de TPM+ estimée à 11 cas/100 000 h et 9,7 cas pour 100 000 h en 2018. En revanche, des cas de TEP qui ont observé une nette augmentation de leur incidence en 2018 leur incidence est de 27,5 cas/100 000 h. La TEP représente 69 % des formes dont la localisation la plus courante étant ganglionnaire 149 cas (65 %), suivie de la localisation pleurale 59 cas (26 %). On estime que le taux de guérison est de 92,5 % (**Ait Mouhoub, 2020**).

Partie 2 :
Etude expérimentale

Objectif d'étude

Objectif d'étude

L'objectif de la présente étude a été d'examiner les données épidémiologiques des patients atteints de tuberculose dans la région de Mila, afin de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients tuberculeux. Notre étude visait notamment à analyser les données cliniques et les paramètres biologiques de ces patients admis à l'hôpital Mohamed Maddahi situé à Ferdjioua. De plus, elle évaluait l'évolution de la fréquence des cas de tuberculose dans la région de l'étude au fil des années. Cette analyse permettra de mieux comprendre la variation des données cliniques et les paramètres biologiques selon l'âge, le sexe, et la mortalité. Nous avons aussi essayé de déduire notamment des facteurs de risque particulièrement liés à la mortalité de ces patients.

CHAPITRE III:

Matériel et méthodes

III.1. Type et période d'étude

Dans notre étude, nous avons effectué une analyse descriptive, analytique et rétrospective des données des patients atteints de tuberculose résidant dans la région de Mila. Notre période de stage s'étendait de février à mai 2024.

III.2. Lieu de l'étude

Notre étude était réalisée au sein du service de pneumo-physiologie de l'établissement public hospitalier Mohammed Maddahi localisé dans la commune de Ferdjioua (Wilaya de Mila).

III.2.1. Région étudiée

Ferdjioua, anciennement connu sous le nom de Fedj M'zala, est une daïra située au Nord-Ouest de la wilaya de Mila. Elle se trouve à 37 km à l'ouest de Mila, à 89 km au sud de Jijel, à 87 km à l'ouest de Constantine, à 73 km à l'est de Sétif et à 383 km à l'est d'Alger (**Figure 25**). La population de Ferdjioua s'élève à 61 977 habitants sur une superficie de 115 km², ce qui correspond à une densité de population de 537,7 habitants par km². Ferdjioua est composée de plus de vingt localités, dont Oum Lahdjal, Mentoura, Aïn El Hamra, Sebikhia, Rebiba, Aïn Lahdjar, Aïn Safsaf, Beni Khettab, Beni Ouakdene, Beni Ghuecha, Chaabet El Ouasfane (Sebikhia inférieure), Draa Lahmar (El Ouafa), El Mazoula, El Meroudj, Ghabalous, Ramla, Hemara, Laabiat, Merabtine, Mezaïte, Tarmile, Sidi Meddour, Tarast et Zourag.



Figure 25 : Géolocalisation de Ferdjioua (**Google Maps**).

III.2.2. Établissement public hospitalier Mohammed Maddahi – Ferdjioua

III.2.2.1. Localisation de l'hôpital

L'Établissement public hospitalier Mohamed Meddahi Ferdjioua est situé à l'est de Ferdjioua dans la Wilaya de Mila, au centre-ville entre l'établissement public hospitalier Mohamed Meddahi et l'ancien hôpital (**Figure 26**).



Figure 26 : Géolocalisation d'EPH Ferdjioua (Google Maps).

III.2.2.2. Présentation de l'hôpital

Selon l'arrêté interministériel du 20 décembre 2009 qui établit l'organisation interne des établissements publics hospitaliers, l'établissement est organisé en quatre sous-directions : la sous-direction des services de santé, la sous-direction des ressources humaines, la sous-direction des finances et des moyens, ainsi que la sous-direction de la maintenance des équipements médicaux et des équipements connexes. L'hôpital dispose d'un personnel réparti en 11 services (**Figure 27**).



Figure 27 : Hôpital Mohamed Meddahi Ferdjioua.

Tableau 7 : Organisation des services et de leurs unités constitutives de l'hôpital Mohamed Meddahi de Ferdjioua.

Services	Unités
Chirurgie générale	-Chirurgie hommes -Chirurgie femmes
Médecine interne	-Médecine hommes -Médecine femmes -Oncologie médicale
Pneumo-phtisiologie	-Pneumo-phtisio hommes -Pneumo-phtisio femmes
Gynéco -obstétrique	-Gynécologie - Obstétrique
Pédiatrie	-Pédiatrie -Néonatalogie
Néphrologie hémodialyse	-Néphrologie -Hémodialyse
Urgences médico -chirurgicales	-Accueil et réception -Bloc opératoire
Laboratoire central	-Microbiologie -Biochimie
Pharmacie	-Gestion des produits pharmaceutiques -Distribution des produits pharmaceutiques
Epidémiologie	-Infirmités sanitaires -Hygiène hospitalière

III.3. Méthode

III.3.1. Investigation

Pendant cette période, nous avons réalisé une étude des dossiers médicaux conservés dans le registre du service Tuberculose. Au cours de notre stage, nous avons analysé les informations cliniques des patients hospitalisés de janvier 2020 à avril 2024. Différentes variables cliniques ont été examinées lors de notre analyse, comme l'âge, le sexe, l'état général des patients, la région géographique, les symptômes exhibés par le patient, les comorbidités, le traitement suivi, les résultats des tests réalisés, les paramètres biologiques mesurés, la durée du séjour hospitalier, et la mortalité.

III.3.2. Critères de sélection

III.3.2.1. Critères d'inclusion

Pour notre recherche, nous avons défini des critères d'inclusion spécifiques. Nous avons choisi des patients adultes, indépendamment de leur sexe, qui ont été admis à l'hôpital à la suite d'une infection par la tuberculose. L'infection a été confirmée des examens radiologiques du thorax, ou bactériologiques (recherche de BK).

III.3.3. Population d'étude

Nous avons recueilli les données cliniques de 163 patients qui ont été hospitalisés à l'hôpital Mohammed Meddahi depuis Janvier 2020 jusqu'à Avril 2024. Les choix d'hospitalisation reposaient sur les signes prédictifs d'une infection par la tuberculose, comme la présence de la toux sévère, la polypnée ou la dyspnée, la fièvre, une basse saturation en l'oxygène, l'état clinique préoccupant, l'âge avancé ou un test positif réalisé par le patient.

III.3.4. Analyse des données cliniques et biologique

Nous avons récapitulé les données cliniques et les paramètres biologiques dans des feuilles du logiciel Excel afin de constituer notre base de données de travail, qui sera ensuite utilisée pour interpréter les résultats. Dans un premier temps, les données cliniques ont été étudiées de manière générale, puis comparées en fonction du sexe, tranche d'âge, symptômes plus courants, traitements le plus efficace, et la mortalité.

III.3.5. Analyses statistiques

Les données ont été analysées statistiquement en utilisant le logiciel de statistique GraphPad (<https://www.graphpad.com>). Les statistiques descriptives que nous proposons sont

présentées sous forme de fréquences et de moyennes \pm écart-type. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 , tandis que les variables continues ont été comparées à l'aide du test de Student (t-test). Une valeur de p inférieure à 0,05 a été prise en compte comme statistiquement significative.

CHAPITRE IV:
Résultats et discussions

Résultats et discussion

Dans cette étude, en premier lieu, nous avons entrepris une analyse globale des données cliniques et des comorbidités chez l'ensemble des patients afin de déterminer leur fréquence, ainsi qu'une analyse globale de leurs données biologiques. Nous avons aussi étudié l'évolution de l'incidence de la tuberculose sur une période allant de 2020 jusqu'à avril 2024. Par la suite, et d'une façon plus approfondie, nous avons analysé ces données chez ceux qui ont survécu après leur séjour hospitalier que nous avons comparé à ceux qui ont été décédés durant leur séjour. De plus, une comparaison de ces données a été effectuée chez ceux ayant un diabète en complication avec la tuberculose par rapport à ceux non diabétiques. Enfin, nous avons effectué une analyse de traitement contre la tuberculose et son efficacité sur l'ensemble de nos patients.

IV.1. Analyse globale des données cliniques

Dans les études épidémiologiques, les données cliniques collectées constituent des indicateurs significatifs de l'état de santé des patients. Les tableaux et les graphiques ci-dessous présentent les fréquences des différentes données cliniques. Pour simplifier l'interprétation des résultats, les données sont exprimées sous forme de fréquences de symptômes ou de valeurs moyennes accompagnées de l'écart-type (moyenne \pm SD). L'ensemble de ces données cliniques est exposé dans le Tableau 8.

Au cours de notre période 'étude, nous avons analysé les données cliniques de 163 atteints de tuberculose sous plusieurs formes. Pour l'ensemble de nos patients, le sexe féminin était plus dominant que le sexe masculin (87 patients Vs 76 patients ; 53% vs 47%) (**Figure 28**). D'après l'étude de Derrar et *al.*, qui incluait 649 patients tuberculeux, il a été démontré que 57,31% des cas de tuberculose étaient des femmes, tandis que 42,68% étaient des hommes (**Derrar et al., 2022**). De plus, selon les résultats de l'étude menée par Jasim et *al.* en 2023, portant sur 1774 patients, il a été démontré une probable influence du sexe féminin sur la tuberculose. Les auteurs ont démontré que la majorité des participants étudiés étant des femmes (n = 948 ; 53,4%), par rapport aux patients masculins (n = 826 ; 46,6%). Les auteurs expliquaient cette susceptibilité au sexe féminin par le manque d'éducation et de la sensibilisation des institutions de santé ou à la distance des patients par rapport aux établissements de soins (**Jasim et al., 2023**).

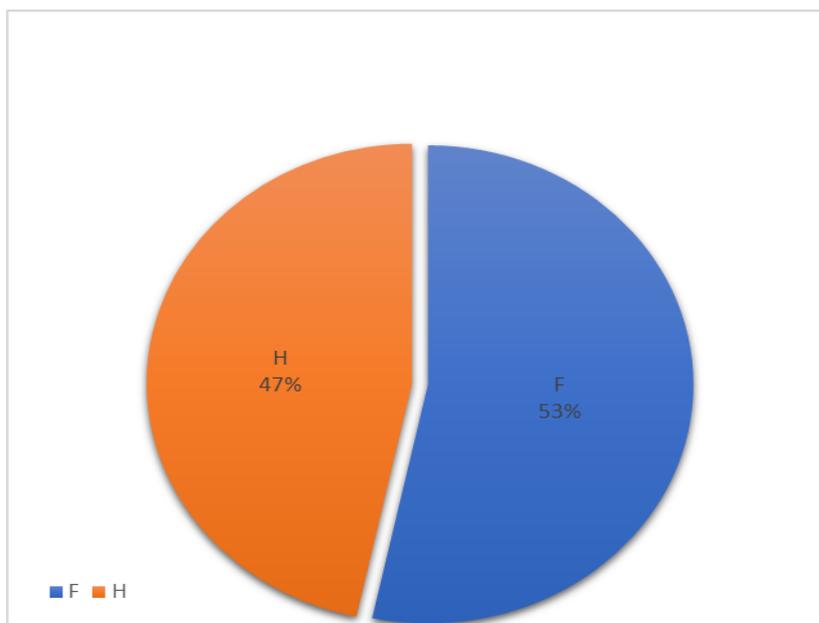


Figure 28 : Répartition des patients selon le sexe.

Dans notre étude, nos résultats démontraient que l'âge de nos patients variait de 18 à 99 ans avec une moyenne de $56,19 \pm 22,24$. De plus, les patients âgés de plus de 60 ans sont les plus fréquemment touchés par la tuberculose (49.07%) suivie des patients beaucoup plus jeunes et dont la tranche d'âge est de 18 à 30 ans (19.01%) (**Figure 29**). Nos résultats se concordaient bien avec l'étude menée par Wang et Wang qui démontraient que les jeunes adultes (âgés de 15 à 34 ans) et les personnes âgées (de 50 à 84 ans) sont deux groupes à risque d'être infectés par la tuberculose, en particulier les personnes âgées de 20 à 24 ans et de 70 à 74 ans. Les personnes âgées de 60 ans et plus constituent un groupe à risque de mortalité due à la tuberculose (**Wang et Wang, 2021**). De plus, Kareem et Kadhim montraient dans leur étude que tous les tranche d'âge étaient susceptibles d'être infectés par la tuberculose. De même, ce résultat s'accordait avec ce qui a été révélé par le Centre de contrôle des maladies infectieuses aux états unis et qui démontrait que les individus de tous âges peuvent être affectés par la tuberculose (**CDC, 2015**). En effet, il a été rapporté que la tuberculose est une maladie des personnes âgées ou immunodéprimées (**WHO, 2006 ; Butcher et al., 2001**). Le processus de vieillissement a des effets délétères importants sur l'immunité humaine, entraînant une susceptibilité accrue aux infections bactériennes (**Kareem et Kadhim, 2017**).

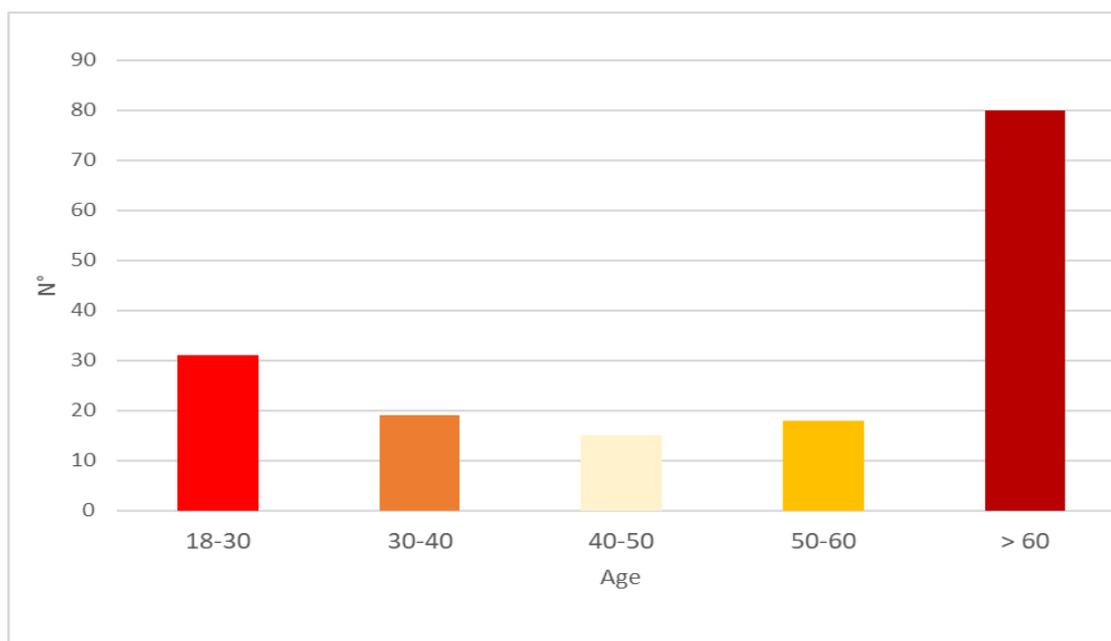


Figure 29 : Relation entre l'âge des patients atteints de tuberculose.

D'autre part, dans la tranche d'âge supérieurs à 60, la tuberculose semble ne pas préférer un sexe particulier. En effet, chez nos patients âgés de plus de 60 ans, 40 étaient des hommes et 40 étaient des femmes. En revanche, chez les sujets plus jeunes (âgés de 18 à 50 ans) la susceptibilité à la tuberculose est plutôt féminine (**Figure 30**). Cette susceptibilité semble s'inverser chez les sujets âgés de 50 à 60 ans où les hommes sont plus affectés que les femmes par la tuberculose. En effet, Atiquzzaman et *al.*, montraient dans leur étude cette prédominance de sexe masculins pourrait être expliquée par contact social élevée due à la participation aux activités sociales, à une intensité de travail élevée, à la consommation excessive de tabac et d'alcool (**Xie et al., 2020**).

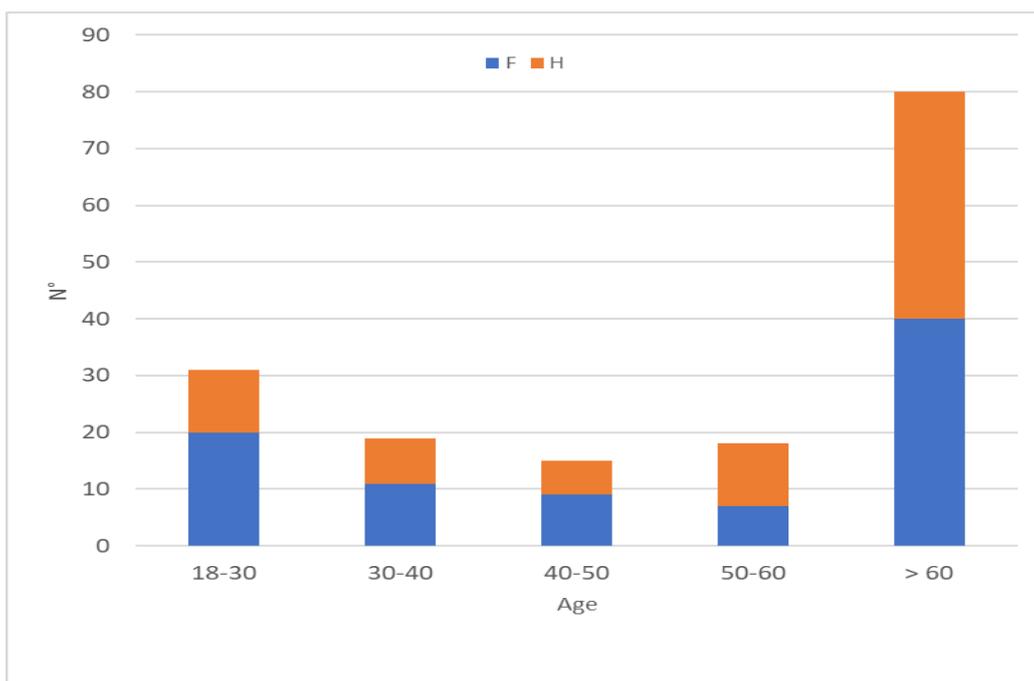


Figure 30 : Répartition de la tranche d'âge des patients selon le sexe.

IV.1.1. Analyse des symptômes

Concernant les symptômes, nos résultats montraient que les symptômes les plus courants étaient la fièvre (24.53%), la polypnée (23.93%), la toux (20.85%), la dyspnée (19.01%), l'asthénie (19.01%). En effet, Atiquzzaman et *al.*, montraient dans leur étude que la toux et la fièvre ont été les deux symptômes les plus courants. Ces deux symptômes ont été observés respectivement chez 96% et 86% des patients tuberculeux. De même, la fièvre (86,6%), la toux (76,1%), la perte de poids (50,7%), la malnutrition (52,3%), l'anorexie (44,8%) et les problèmes respiratoires (28,4%) étaient les symptômes les plus courants dans une étude réalisée aux Philippines (Atiquzzaman et *al.*, 2022). D'après l'étude menée par Ngom et *al.*, la symptomatologie était polymorphe, et dominée par la toux l'altération de l'état général, les expectorations, la fièvre et la dyspnée (Ngom et *al.*, 2024). De plus, d'autres symptômes moins fréquents ont été constatés, comme l'amaigrissement, le ronflement, le vomissement, et les douleurs thoraciques (Tableau 8). Pour le séjour hospitalier, la durée d'hospitalisation était $14,12 \pm 13,42$ (allant de 1 à 120 jours). En dernier, le taux de décès chez nos patients était moins élevé (7,97%) que la moyenne internationale qui était de 12.3% en 2022, 13.5% en 2021 et 13% estimé en 2019 d'après les données de l'organisation mondiale de santé OMS (WHO, 2022) (Tableau 8). De plus, d'après l'étude de Hamidou et *al.*, qui incluait 248 patients, un taux de décès de 8,87% a été enregistré. Malgré que ce taux de mortalité reste inférieure que la moyenne mondiale, il est nécessaire, néanmoins, que la région fasse des efforts supplémentaires pour mettre en place des campagnes de sensibilisation sur la tuberculose afin de réaliser un dépistage

précoce, qui, associés à un traitement bien suivi concourent à réduire certainement ce taux de mortalité (**Hamidou et al., 2024**).

Tableau 8 : Résumé des symptômes associés à la tuberculose.

Symptômes	Fréquences (n%)	Paramètres	Fréquences (n%)
Femme	87 (53 %)	Douleurs basithoraciques droites	1 (0,61%)
Homme	76 (47 %)	Épigastralgie	1 (0,61%)
Age	56,19 ± 22,24	Arthralgie	1 (0,61%)
Fièvre	40 (24,53 %)	Aphtes buccal	1 (0,61%)
Poids (106)	51,65 ± 13,025	Ulcère gastrique	1 (0,61%)
Amaigrissement	18 (11,04 %)	Troubles visuels	1 (0,61%)
Perte de poids	1 (0,61%)	Inconscient	1 (0,61%)
Polypnée	39 (23,93%)	Fréquence cardiaque (119)	103,42 ± 20,80
Toux	34 (20,85 %)	Tachycardie	1 (0,61%)
Dyspnée	31 (19,01%)	Asthénie	31 (19,01%)
Saturation d'oxygène (136)	94.36 ± 5.26	Vomissement	12 (7,36 %)
Ronflants	13 (7,97 %)	Sueurs nocturnes	5 (3,06 %)
Crépitations	6 (3,68 %)	Anorexie	4 (2,45%)
Anoxie	4 (2,45 %)	Fatigue	4 (2,45 %)
Sibilant	4 (2,45 %)	Allergie cutanée	1 (0,61%)
Hémoptysie	2 (1,22 %)	Angoissé	1 (0,61 %)
Douleurs thoraciques	9 (5,52 %)	Hématurie	1 (0,61 %)
Douleurs abdominales	3 (1,84%)	Lésions cavitaires	1 (0,61 %)
Douleurs des membres inférieurs	1 (0,61%)	Séjour hospitalier (161)	14,12 ± 13,42
Douleurs au flancs gauche	1 (0,61%)	Mortalité	13 (7,97 %)

IV.1.2. Analyse de la fréquence des comorbidités

Les comorbidités (maladies coexistantes au moment de diagnostic et compliquant l'infection) sont un facteur de risque majeur de mortalité. Dans notre étude, nous avons observé que certaines comorbidités sont plus fréquemment associées avec des cas de la tuberculose, tandis que d'autres restent relativement faibles. Parmi les comorbidités les plus fréquentes étaient les maladies cardiovasculaires (20.24%), les maladies endocriniennes (17.17%) et les maladies respiratoires (16.54%) (**Figure31, Tableau 9**). D'autres antécédents étaient relativement moins

fréquentes tel que les maladies tumorale (1.83%), les maladies rénales (3.06%) parmi d'autres (Tableau 9).

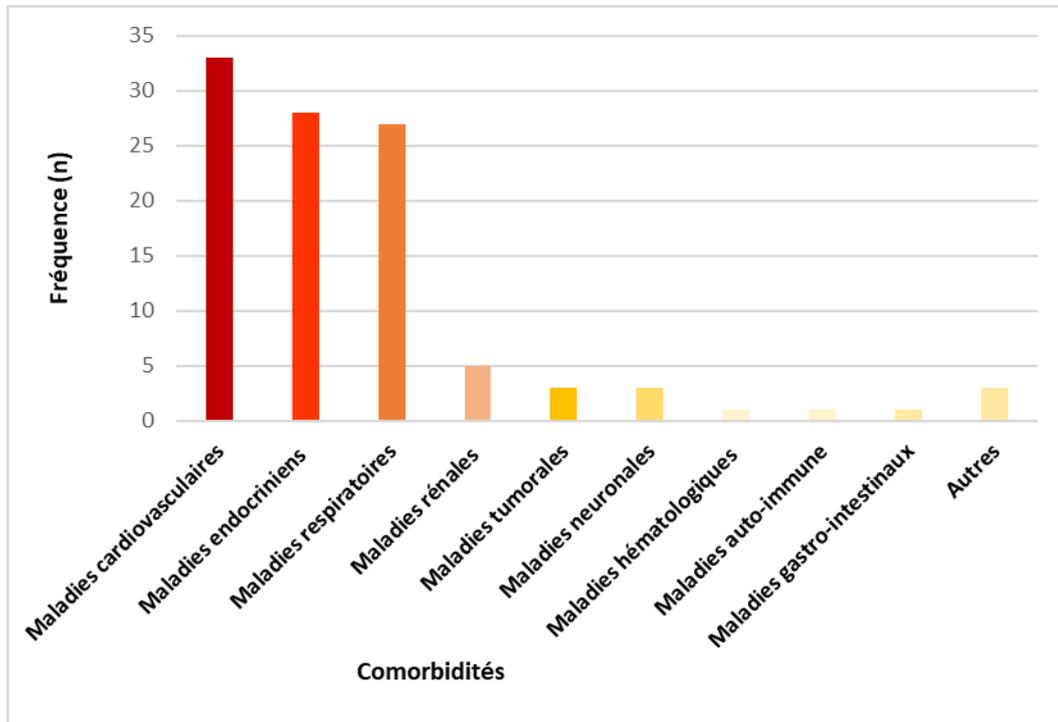


Figure 31 : Distribution des comorbidités chez les patients.

Selon les résultats de Kang et *al*, la tuberculose et les maladies cardiovasculaires (MCV) athérosclérotiques se chevauchent étroitement sur le plan épidémiologique et pathogénique (Kang et *al.*, 2023). En effet, les auteurs ont montré que la tuberculose a été associée à un risque accru d'infarctus aigu du myocarde. De plus, des études antérieures ont examiné l'impact des indicateurs de la gravité ou du statut du diabète sur le développement de la tuberculose (Baker et *al.*, 2012). En effet, dans une population taïwanaise, il a été révélé que les personnes présentant deux complications ou plus liées au diabète avaient un risque trois fois plus élevé de développer une tuberculose (Baker et *al.*, 2012). Un autre chercheur Rawshani et ses collègues ont confirmé que le diabète est un facteur de risque majeur pour le développement de la tuberculose. Le diabète augmente le risque de progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose pulmonaire active, et les patients tuberculeux atteints de diabète ont un risque plus élevé de maladie plus grave et de résultats défavorables du traitement de la tuberculose par rapport aux patients tuberculeux sans comorbidités (Rawshani et *al.*, 2018).

Tableau 9 : Résumé des comorbidités chez nos patients

Antécédent	Fréquences (n %)	
Maladies cardiovasculaires (33, 20.24 %)	Hypertension artérielle	24 (14,72 %)
	Cardiopathie	9 (5,52 %)
Maladies endocriniens (28, 17.17 %)	Diabète	25 (15,33 %)
	Maladies thyroïdiens	3 (1,84 %)
Maladies respiratoires (27, 16.54 %)	Asthme	9 (5,52 %)
	Bronch- pneumopathie chronique obstructive	8 (4,90 %)
	Antécédent Tuberculose	8 (4,90 %)
	Pneumopathie	2 (1,22 %)
Maladies rénales (5, 3.06 %)	Insuffisante rénale	5 (3,06 %)
Maladies tumorales (3, 1.83 %)	Hyperplasie bénigne de la prostate	2 (1,22 %)
	Prostate	1 (0,61 %)
Maladies neuronales (3, 1.83 %)	Psychopathie	2 (1,22 %)
	Accident vasculaire cérébral (AVC)	1 (0,61 %)
Maladies hématologiques (1, 0.61 %)	Anémie	1 (0,61 %)
Maladies auto-immune (1, 0.61 %)	Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,61 %)
Maladies gastro-intestinaux (1, 0.61 %)	Ulcère gastrique	1 (0,61 %)
Autres (3, 1.83 %)	Hernie hiatale	1 (0,61 %)
	Sarcoïdose	1 (0,61 %)
	La dilatation des bronches	1 (0,61 %)

IV.1.3. Analyse générale des données biologiques

En ce qui concerne la Protéine C réactive (CRP), parmi les 93 patients qui ont subi ce test, 92 d'entre eux (soit 99%) ont présenté une valeur supérieure à la valeurs seuil de 5 ml/l, avec une moyenne de $99,21 \pm 106,03$ ml/l. Selon l'étude de Chavan et Patil, la protéine C-réactive (CRP) est produite par le foie en réponse à l'inflammation, est un réactif de phase aiguë dont les niveaux augmentent en réponse aux infections pyogéniques médiées par l'IL-6, telles que la tuberculose active. Des études antérieures ont montré que la CRP est très sensible à la tuberculose et que les élévations de CRP associées à la tuberculose sont indépendantes du de l'infection par le VIH (Chavan et Patil, 2020).

De plus, parmi les 98 patients qui ont subi un test de glycémie, 56 d'entre eux (soit 57%) exhibaient des valeurs anormales et supérieures à la valeur seuil de 1.10 (g/l), avec une moyenne $1,49 \pm 0,88$ g/l (**Tableau 10**). D'après l'étude de Ahmet et *al.*, la majorité de leurs patients présentent une glycémie élevée avec une moyenne de $2,4 \pm 1,04$ g/dl. Cela pourrait s'expliquer dans leurs cas par le système immunitaire qui a été affaibli par la présence de la tuberculose, ce qui peut entraîner un déséquilibre glycémique (**Ahmet et al., 2024**).

Parmi les 26 épisodes ayant subi un dosage du D-dimère 23 (soit 88%) ont affiché une valeur supérieure à la normale, avec une moyenne de $3261,49 \pm 3321,77$ g/ml. Alhassan et *al.*, ont démontraient que l'association entre l'inflammation et les changements hémostatiques survenant dans la tuberculose pulmonaire peut entraîner un état d'hypercoagulabilité. L'interaction entre les produits mycobactériens et le système macrophage monocytaire synthétise de grandes quantités de TNF- α et d'interleukine-6, ce qui transforme la surface interne normalement non thrombogène du vaisseau en une surface thrombogène pouvant entraîner le développement d'une thrombose locale (**Alhassan et al., 2017**). La présente étude a montré que les taux plasmatiques de D-dimères étaient plus élevés chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire par rapport aux groupes témoins sains normaux. Ce résultat était en accord avec plusieurs études antérieures, telle que l'étude réalisée par les chercheurs chinois Shen et *al.* en 2013, où il a été constaté que les niveaux de D-dimères étaient très élevés parmi les patients tuberculeux (**Alhassan et al., 2017 ; Shen et al., 2013**).

En ce qui concerne les paramètres biologiques étudiés, nos résultats montraient que 22 patients (soit 18%) avaient un taux élevé de créatinine par rapport au seuil normal, avec une moyenne de $11,33 \pm 13,89$ g/l (**Tableau10**). Cette moyenne semble être considérablement supérieure à la normale (1,10 g/l). La créatinine est souvent utilisée comme un bon paramètre pour mesurer le débit de filtration glomérulaire, qui reflète indirectement l'état de la fonction rénale. L'association entre les affections pulmonaires et l'insuffisance rénale est très forte, notamment pour les infections pulmonaires (**Liang et al., 2021**). Près de 40% des patients atteints de pneumonies communautaires souffrent d'insuffisance rénale aiguë, selon des études antérieures (**Murugan et al., 2010**). Il a été rapporté que les infections pulmonaires aggravent les lésions rénales aiguës, qui peuvent être attribuées, dans une certaine mesure, à des troubles immunitaires et inflammatoires et à des lésions épithéliales tubulaires (**Wu et al., 2013**). La tuberculose peut être considérée comme un type spécifique d'infection pulmonaire, et un lien similaire peut exister entre l'épanchements pleuraux tuberculeux et les lésions rénales (**Liang et al., 2021**).

En ce qui concerne les analyses hépatiques, nos résultats montraient que 16 patients (soit 33%) avaient un taux élevé de Glutamate-oxaloacetate Transaminase (TGO) par rapport au seuil normal de 45 μ l/l, avec une moyenne de 66,73 \pm 116,37 μ l/l. Parmi les 48 épisodes ayant subi un dosage du Glutamate-pyruvate transaminase (TGP), 10 d'entre eux (soit 21%) exhibaient des valeurs anormales et supérieures à la valeur seuil de 55 μ l/l, avec une moyenne 59,32 \pm 108,77 μ l/l. De même, le taux de la bilirubine directe (29), ont été élevé chez 15 (51%), avec une moyenne 4,41 \pm 5,10 mg/l (seuil <3 mg/l). La TGO se trouve dans les tissus de nombreux organes. L'activité nécrotique dans ces organes entraîne la libération de quantités anormales d'enzymes dans le sang. Plusieurs pathologies telles que l'infarctus du myocarde ont montré une augmentation de l'activité de la TGO sérique. L'activité de la TGO est également accrue dans différents types de maladies du foie telles que l'hépatite virale ou les lésions hépatiques, et parfois dans les maladies rénales. TGO ou la nécrose et l'inflammation des cellules cardiaques, hépatiques et musculaires. D'après l'étude menée par Ismahil et Hassan les données obtenues ont révélé une élévation spécifique de l'activité de la TGO (90 \pm 8,1 UI/L) dans le cas de la tuberculose, comparativement aux individus normaux (27 \pm 0,65 UI/L) (**Ismahil et Hassan, 2010**).

En outre, le taux de l'acide urique (15) et la vitesse de sédimentation (8) ont été élevé chez 8 (53%), 8 (100%) avec des moyennes 61,58 \pm 29,77 g/l (seuil 60 g/l), 75,5 \pm 31,59 mm (seuil 30 mm). Enfin, les résultats de la numération formule sanguine (FNS) de nos patients présentaient une augmentation les paramètres suivantes : des globules blancs chez 62 patients (soit 43.05%), des neutrophiles 27 (soit 71%) (**Tableau 10**). D'après l'étude de Alamliah et *al.*, L'inflammation est un facteur de pathogénèse de la tuberculose. De nombreuses cellules inflammatoires sont recrutées dans la lutte contre les bacilles envahissants de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), notamment les macrophages, les monocytes, les neutrophiles, les cellules T et les cellules B amorcées (**Alamliah et al., 2020**). D'après l'étude menée par Kahase et *al.*, il a été démontré que la numération totale moyenne des globules blancs est plus élevée de même que la neutrophilie, chez les patients atteints de TBP. Ce résultat est confirmé par des études antérieures menées par Morris et *al*, Olaniyi et *al*, and Amilo et *al*. En fait, l'accroissement polymorphonucléaires et des macrophages se produit dans le cadre de l'immunité à médiation cellulaire pour combattre contre les bactéries pathogènes (**Kahase et al., 2020**).

A l'inverse, nous avons observé une diminution d'autres paramètres par rapport à leurs normes. Parmi ces paramètres, l'ionogramme sanguin Sodium (Na⁺) dosée chez 39 (45%) personnes avec une moyenne 134,88 \pm 5,07 mmol/l. Dash et ses collègues décrivaient dans leur étude que l'hyponatrémie peut être un marqueur de la maladie sous-jacente. Le syndrome de

sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) est la cause la plus courante d'hyponatrémie. La tuberculose peut induire une hyponatrémie par divers mécanismes comme l'invasion locale des glandes surrénales, l'invasion locale de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, la méningite et la sécrétion inappropriée d'ADH à cause d'une infection pulmonaire. La tuberculose peut avoir un impact direct sur les glandes surrénales. Selon l'étude Parmi les 65 patients, 26 (40%) présentaient une faible teneur en sodium (**Dash et al., 2020**).

En ce qui concerne la FNS, nous observons une diminution des lymphocytes chez 130 (soit 90%), et une diminution d'hémoglobine chez 71 patients (soit 49%). D'après l'étude de Kahase et al., sur un total de quarante patients atteints de tuberculose pulmonaire, une lymphopénie a été observées chez 60% des patients. Cette étude a mis en évidence une diminution significative des valeurs moyennes d'hémoglobine des patients atteints de tuberculose pulmonaire. Différentes études scientifiques montrent que *Mycobacterium tuberculosis* peut utiliser l'hème comme source de fer pour survivre ce qui peut expliquer la diminution de l'hémoglobine (**Kahase et al., 2020**).

Tableau 10 : Résumé des paramètres biologiques

Paramètres	Fréquences	Paramètres	Fréquences
Créatinine (117) (g/l)	11,33 ± 13,89	Ionogramme sanguin Chlore (Cl-) (76) (mmol/l)	100,14 ± 12,76
Urée (112) (g/l)	0,36 ± 0,30	Taux de prothrombine (69) %	78,75 ± 19,52
Glycémie (98) (g/l)	1,49 ± 0,88	International normalised Ratio (55) (INR)	1,53 ± 1,04
Protéine C réactive (93) (ml/l)	99,21 ± 106,03	Glutamate-oxaloacetate Transaminase (49) (µl/l)	66,73 ± 116,37
Numération formule sanguine (FNS)		Glutamate-pyruvate transaminase (48) (µl/l)	59,32 ± 108,77
Globules blancs (144) (10³ /µL)	10.35 ± 4.46	Bilirubine totale (30) (mg/l)	9,33 ± 7,80
Neutrophiles (38) (%)	73,74 ± 19,94	Bilirubine directe (29) (mg/l)	4,41 ± 5,10
Lymphocytes (140) (%)	4,99 ± 7,27	Bilirubine indirecte (21) (mg/l)	5,19 ± 6,02
Monocytes (42) (%)	6,16 ± 3,51	Phosphatases alcalines (24) (µl/l)	143,30 ± 106,72
Eosinophiles (36) (%)	1,48 ± 3,72	D-dimère (26) (ng/ml)	3261,49 ± 3321,77
Basophiles (36) (%)	0,34 ± 0,21	Acide Urique (15) (g/l)	61,58 ± 29,77
Globules rouges (145) (10 ³ /µL)	4,27 ± 0,85	Vitesse de sédimentation (8) (mm)	75,5 ± 31,59
Hémoglobine (145) (g/dl)	11,31 ± 1,99	Albumine (7) (g /l)	45,88 ± 40,27
Hématocrite (143) (%)	34,54 ± 6,21	Immunoglobuline G (4) (AU/ml)	17,32 ± 24,83
Volume globulaire moyen (53) (fl)	83,62 ± 9,27	Immunoglobuline M (4) (AU/ml)	0,81 ± 0,94
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (54) (pg)	27,93 ± 8,32	Protéines totales (3) (g/l)	66,01 ± 14,52
Taux globulaire moyen en Hémoglobine (145) (g/dl)	32,77 ± 1,79	Gamma GT (2) (µl/l)	31,5 ± 20,50
Red cell distribution width (37) (10.5-16%)	15,55 ± 4,18	Ferritine (2) (ng/ml)	147,76 ± 182,76
Plaquettes (143) (10 ³ / µL)	330,09 ± 127,90	Triglycérides (2) (g /l)	1,16 ± 0,09
Volume plaquettaire moyen (92) (fl)	9,003 ± 1,35	Tests de bacille de koch +	61
Ionogramme sanguin Sodium (Na+) (87) (mmol/l)	134,88 ± 5,07	Tests de bacille de koch -	14
Ionogramme sanguin Potassium (K+) (87) (mmol/l)	50,11 ± 431,00006	Tests de virus de l'immunodéficience -humaine	4

IV.1.4. Evolution de nombre de cas de Tuberculose

Nous avons analysé l'évolution de la tuberculose au niveau de l'hôpital Mohammed Meddahi en analysant le nombre cas hospitalisé sur la période de l'étude qui s'étendait de janvier 2020 jusqu'à avril 2024. Pendant cette période, 163 patients étaient atteints de la tuberculose. Parmi ces patients 140 (86%) était atteints de tuberculose pulmonaire tandis que 23 patients souffraient de tuberculose extra-pulmonaires (**Tableau 11**). Selon les résultats de l'étude menée par Pazarlı et *al.*, en 2018, portant sur 276 patients, il a été démontré que 56,2% présentaient une tuberculose pulmonaire et 39,2% une tuberculose extra-pulmonaire (**Pazarlı et al., 2018**).

Tableau 11 : Les différentes formes de la tuberculose.

Paramètres	Fréquences (n%)
Tuberculose pulmonaire	140 (86%)
Tuberculose extra-pulmonaire	23 (14%)
Tuberculose pleurale	11 (48%)
Tuberculose miliaire	6 (26%)
Tuberculose ganglionnaire	3 (13%)
Tuberculose péritonéale	2 (9%)
Tuberculose uro-génitale	1 (5%)

Parmi les patients présentant une tuberculose extra-pulmonaire, 11 patients (48%) présentaient une tuberculose pleurale, 6 patients (26%) présentaient une tuberculose miliaire, 3 patients (13%) présentaient une tuberculose ganglionnaire, 2 patients (9%) présentaient une tuberculose péritonéale, et un seul patient (5%) présentait une tuberculose uro-génitale (**Figure 32**). D'après l'étude menée par Khalife et *al.*, la plèvre était les sites les plus fréquents de la tuberculose extra-pulmonaire (**Khalife et al., 2022**).

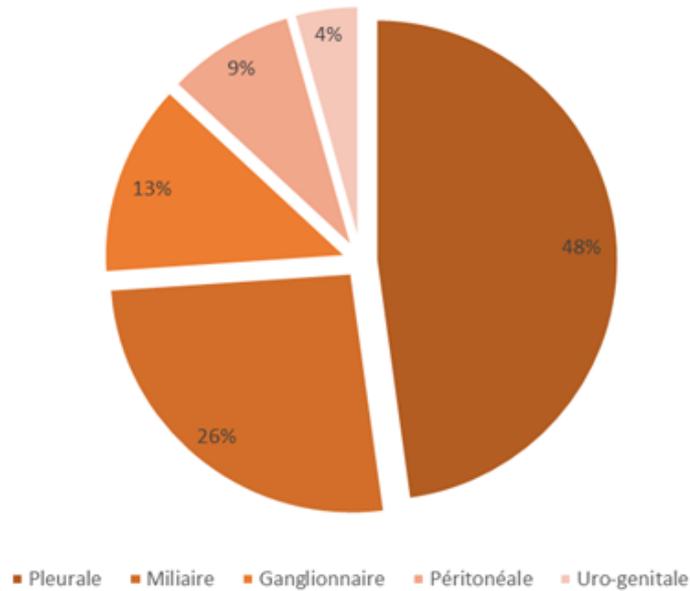


Figure 32 : Répartition des différentes formes tuberculose extra-pulmonaire.

En ce qui concerne l'évolution de la tuberculose sur cette période, nos résultats démontrent, au total, une légère augmentation de nombre de cas de 2020 à 2022. Cette évolution est légèrement réduite en 2023. Cette augmentation est particulièrement une augmentation de cas de tuberculoses pulmonaires par rapport à l'évolution de la tuberculose extra-pulmonaire dont le nombre de cas semble se réduire au cours de la même période (**Figure 33**).

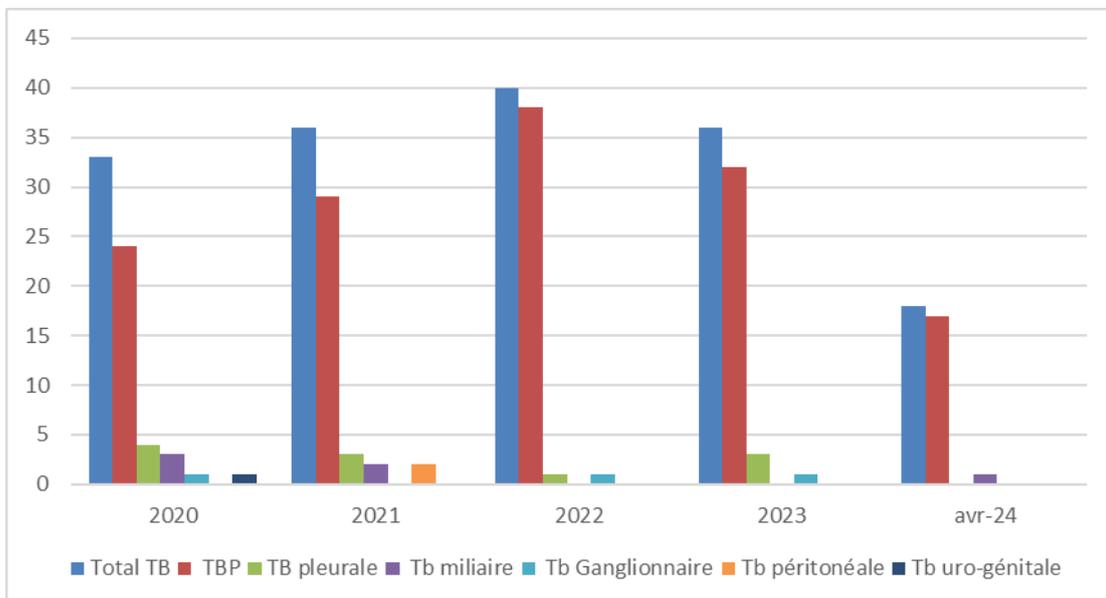


Figure 33 : Fréquence de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire au fil des ans.

Cette augmentation de la tuberculose au cours de la période d'étude, peut être liée au fait que les services santé ont été largement mobilisés pour la lutte contre l'épidémie de COVID-19 qui a accompagné cette période, ce qui aurait pu entraîner une diminution des campagnes de

sensibilisation pour la prévention contre la tuberculose ainsi qu'une diminution d'une prise en charge adéquate des patients tuberculeux. De plus, d'après l'étude de Debash et ses collègues, les auteurs expliquaient l'augmentation de la tuberculose pourrait être due à la diminution significative de la détection des cas de tuberculose en raison de diagnostics manqués qui a entraîné une accumulation de tuberculose non découverte, ce qui a entraîné une transmission continue de la tuberculose et des taux plus élevés d'infection tuberculeuse latente (**Debash et al., 2023**).

IV.2. Variation des données chez les survivants par rapport aux décédés

D'après les données de l'OMS en 2022, la tuberculose est la 13^{ème} cause de décès dans le monde (**WHO, 2022**). Dans la présente étude, nous avons entrepris une analyse comparative des données cliniques, de la fréquence des comorbidités et les valeurs des tests biologiques chez les patients décédés de tuberculose et ceux ayant survécus à cette infection. Cette analyse nous permettra de déduire de probables facteurs de risque associés à la mortalité. Les résultats de cette analyse sont résumés dans le tableau 12.

IV.2.1. Variation des données cliniques chez les survivants par rapport aux décédés

En plus détaillé, notre étude montrait que les patients décédés étaient significativement plus âgés que les survivants (**Tableau 12**). D'après les résultats de Xie et *al.*, il a été démontré que l'âge est un facteur de risque pour la survie des patients atteints de tuberculose (**Xie et al., 2020**). Le risque de mortalité augmente de 5,9% avec chaque année d'augmentation de l'âge. Cette constatation peut être liée à une immunité faible, des symptômes atypiques, un délai de diagnostic long, des maladies coexistantes et à une faible sensibilisation à la santé chez les patients âgés. Ainsi, le dépistage de la tuberculose chez les personnes âgées devrait être renforcé pour permettre une détection, un diagnostic et un traitement précoces (**Xie et al., 2020**).

De plus, les symptômes tels que la polypnée, la dyspnée et d'une façon moindre la fièvre étaient plus fréquents chez les patients décédés par rapport aux survivants décédés ($P= 0,01$, $P= 0,01$, $P= 0,08$ respectivement). De plus, dans notre étude, la présence de dyspnée est logiquement liée à une saturation en oxygène qui a été significativement faible chez les patients décédés par rapport aux survivants (**Tableau 12**). Ce résultat semble être en accord avec ce qui avait été démontré précédemment par Jeong et *al.* qui ont clairement montré que le groupe des décès était plus susceptible de présenter une dyspnée et de la fièvre par rapport aux survivants (38,6% vs 31,1%, $p = 0,023$; 21,4% vs 15,1%, $p = 0,015$) ce qui indique que ces groupes à risque doivent faire l'objet d'un suivi attentif (**Jeong et al., 2023**). La fièvre est un symptôme courant chez les patients atteints de maladies graves, en réponse à de nombreux types de stimuli infectieux ou non

infectieux. Selon la vision classique, la fièvre se développe selon une séquence caractéristique d'étapes commençant par l'apparition de l'agent pathogène, le "pyrogène exogène", chez l'hôte atteint. En cas d'infection, le pyrogène exogène appartient fréquemment à une famille de molécules appelées motifs moléculaires associés aux pathogènes. Ce pyrogène exogène provoque à son tour la libération de substances produisant de la fièvre par les polynucléaires neutrophiles de l'hôte et par d'autres cellules. Ces substances sont donc appelées "pyrogènes endogènes". Plusieurs cytokines, telles que l'interleukine (IL)-1 β , l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), les interférons (IFNs) et d'autres, ont été identifiés et caractérisés comme les pyrogènes endogènes. L'importante compression des poumons due à l'épanchement pleural provoque également une inflammation sévère et une dyspnée (**Roth, 2017**). Selon l'étude de Xie et *al.*, les auteurs expliquaient que les patients souffrant d'une hypoxémie plus sévère étaient plus susceptibles de présenter une dyspnée (64,71 % vs 40,45 % ; P=0,006) (**Xie et al., 2020**).

Enfin, nos résultats indiquent que la durée moyenne de séjour à l'hôpital était significativement supérieure chez les décédés que chez les survivants (P = 0.0089). Cela pourrait être dû à certains facteurs tels que la gravité de l'état de santé. L'étude menée par Hansel et *al.* aux États-Unis a montré que les patients tuberculeux décédés pendant l'hospitalisation étaient plus âgés (âge moyen, 65,1 vs 49,4 ans, respectivement ; p < 0,001), avaient plus de maladies comorbides (ICD, 1,1 vs 0,55, respectivement ; p < 0.001), avaient besoin de hospitalisations plus longues (19,9 vs 13,9 jours, respectivement ; p < 0,001) que les patients tuberculeux en vie à la sortie de l'hôpital (**Hansel et al., 2004**).

Tableau 12 : Paramètres cliniques des patients survivants vs décédés.

Paramètres	Fréquences (n%)		P-value
	Survivants (150)	Décédés (13)	
Femmes	80 (53,33 %)	7 (53,84 %)	1
Hommes	70 (46,66 %)	6 (46,15 %)	1
Age	54,97 ± 22,35	70,30 ± 15,52	0.0167
Fièvre	34 (22,66 %)	6 (46,15 %)	0.08
Poids (98, 8)	51,84 ± 12,50	49,37 ± 19,28	0,6
Amaigrissement	17 (11,33 %)	1 (0,66 %)	1
Perte de poids	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Polypnée	32 (21,33 %)	7 (53,84 %)	0,01
Toux	32 (21,33 %)	2 (15,38 %)	1
Dyspnée	25 (16,66%)	6 (46,15%)	0.01
Saturation d'oxygène (124, 12)	94,78 ± 4,33	90,08 ± 10,43	0.0028
Ronflants	11 (7,33%)	2 (15,38 %)	0,27
Crépitants	5 (3,33 %)	1 (0,66 %)	0,39
Anoxie	4 (2,66 %)	0 (0 %)	1
Sibilant	4 (2,66 %)	0 (0 %)	1
Hémoptysie	2 (1,33 %)	0 (0 %)	1
Douleurs thoraciques	7 (4,66 %)	2 (15,38 %)	0,15
Douleurs abdominales	4 (2,66 %)	0 (0 %)	1
Douleurs des membres inférieurs	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Douleurs au flancs gauche	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Douleurs basithoraciques droites	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Épigastralgie	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Arthralgie	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Aphtes buccal	0 (0 %)	1 (0,66 %)	0,07
Ulcère gastrique	0 (0 %)	1 (0,66 %)	0,07
Troubles visuels	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Inconscient	0 (0 %)	1 (0,66 %)	0,07
Fréquence cardiaque (110, 9)	103,7 ± 20,16	100,11 ± 28,86	0.62
Tachycardie	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Asthénie	28 (18,66 %)	3 (23,07 %)	0,71
Vomissement	11 (7,33 %)	1 (7,69 %)	1
Sueurs nocturnes	5 (3,33 %)	0 (0 %)	1
Anorexie	4 (2,66 %)	0 (0 %)	1
Fatigue	3 (2 %)	1 (7,69 %)	0,28
Allergie cutanée	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Angoissé	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Hématurie	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Lésions cavitaires	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Séjour hospitalier (148, 13)	13,28 ± 10,41	23,30 ± 30,63	0.0089

IV.2.2. Variation des comorbidités chez les décédés par rapport aux survivants

Pour les comorbidités, il est bien évident que l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisante rénale étaient plus fréquentes chez les patients décédés par rapport aux survivants (**Tableau 13**). Une étude systématique par les chercheurs Chidambaram et *al.*, a montré que les patients atteints de tuberculose présentent un risque accru de maladie coronarienne (**Chidambaram et al., 2021**). En effet, une autre étude a montré que les patients atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses présentaient un risque plus élevé pour la mortalité (**Kang et al., 2023**).

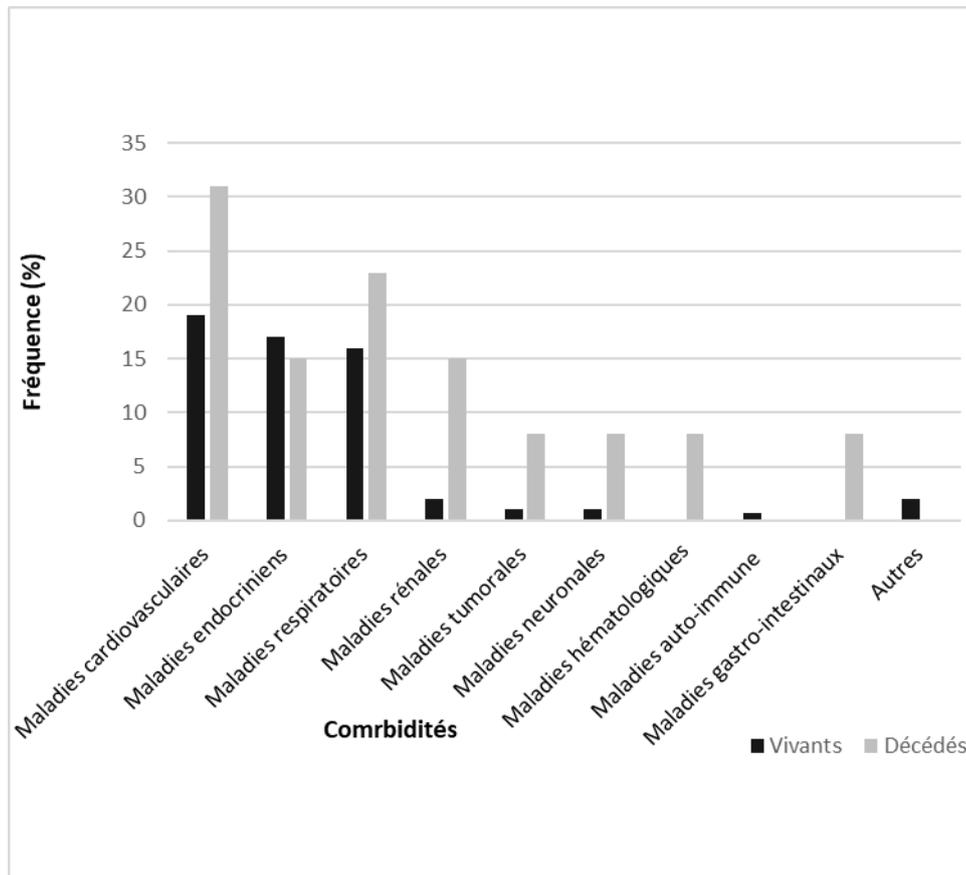


Figure 34 : Comorbidités chez les patients survivants vs décédés.

De plus l'Insuffisante rénale est significativement plus élevée chez les décédés par rapport aux survivants ($P= 0.05$). En effet, Carr et ses collègues montraient que l'insuffisance rénale est spécifiquement associée à la mortalité liée à la tuberculose (**Carr et al., 2022**). L'effet plus important de l'insuffisance rénale sévère sur la mortalité liée à la tuberculose par rapport à la mortalité non liée à la tuberculose peut refléter les effets cumulés de facteurs tels que la malnutrition et l'immunosuppression, qui sont observés à la fois dans l'insuffisance rénale sévère et dans la tuberculose. Il est néanmoins, possible qu'en cas d'insuffisance rénale, la sélection ou l'ajustement de la dose des médicaments antituberculeux puisse entraîner un sous traitement de la

tuberculose et donc une plus grande vulnérabilité à la mortalité liée à la tuberculose (Carr et al., 2022). En outre, Kang et al montre que l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse est reconnue comme un facteur de risque important de tuberculose active. En conséquence, l'OMS recommande le dépistage et le traitement systématiques de l'infection tuberculeuse latente dans cette population, une stratégie qui semble sûre et efficace pour réduire le taux de tuberculose active chez les patients dialysés. Le risque de tuberculose était plus élevé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (IRC) plus sévère parmi les patients souffrant d'une IRC de stade 2 ou plus une mauvaise fonction immunitaire chez les individus souffrant d'une altération plus profonde de la fonction rénale peut expliquer ce résultat (Kang et al., 2023).

Le tableau 13 présente les statistiques concernant la répartition des antécédents chez les décédés et les survivants en termes de fréquence.

Tableau 13 : Fréquences des comorbidités des patients décédés et des survivants.

Antécédent		Survivants (150)	Décédés (13)	P-value
Maladies cardiovasculaires (29,4)	Hypertension artérielle	20 (13,33 %)	4 (30,76 %)	0,1
	Cardiopathie	9 (6 %)	0 (0%)	1
Maladies endocriniennes (26,2)	Diabète	23 (15,33 %)	2 (15,38 %)	1
	Maladies thyroïdiens	3 (2 %)	0 (0 %)	1
Maladies respiratoires (24,3)	Asthme	8 (5,33 %)	1 (7,69 %)	0,53
	Bronch- pneumopathie chronique obstructive	7 (4,66 %)	1 (7,69 %)	0,49
	Antécédent Tuberculose	7 (4,66 %)	1 (7,69 %)	0,49
	Pneumopathie	2 (1,33 %)	0 (0 %)	1
Maladies rénales (3, 2)	Insuffisante rénale	3 (2 %)	2 (15,38 %)	0,05
Maladies tumorales (2, 1)	Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (0,66 %)	1 (7,69 %)	0,15
	Prostate	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Maladies neuronales (2, 1)	Psychopathie	1 (0,66 %)	1 (7,69%)	0,15
	Accident vasculaire cérébral	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Maladies hématologiques (0,1)	Anémie	0 (0 %)	1 (7,69 %)	0,07
Maladies auto-immune (1,0)	Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
Maladies gastro-intestinaux (0,1)	Ulcère gastrique	0 (0 %)	1 (7,69 %)	0,07
Autres (3, 0)	Hernie hiatale	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
	Sarcoïdose	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1
	La dilatation des bronches	1 (0,66 %)	0 (0 %)	1

IV.2.3. Comparaison des données biologiques chez les décédés et les survivants

Notre étude, montraient que les taux moyens de créatinine, d'urée, de Protéine C réactive, des éosinophiles, de volume plaquettaire moyen, étaient significativement plus élevés chez les patients décédés que chez ceux qui ont survécu (**Tableau14**). D'après l'étude de Yaghi et ses collègues, l'urée et la créatinine étaient significativement associées à une augmentation du risque de mortalité (**Yaghi et al., 2022**). Le taux élevé d'urée peut être associé à un problème rénal, lorsque la clairance rénale est diminuée en raison d'une insuffisance rénale ou d'une maladie rénale chronique. Ceci est bien prouvé par nos résultats précédemment avancés et démontraient que l'insuffisance rénale est un risque significativement élevé de mortalité. Les taux d'urée peuvent également augmenter dans d'autres conditions, telles que les hémorragies digestives hautes (**Yaghi et al., 2022**). De plus, nos résultats se concordaient bien avec l'étude menée par Kobayashi et al., qui démontraient que la CRP était significativement plus élevée chez les patients décédés (9,3 mg/dL) par rapport aux survivants (4,8 mg/dL) ($p < 0,0001$). Chaque augmentation unitaire de la CRP était associée à une augmentation de 4% du risque de décès. En conséquence, des niveaux élevés de CRP peuvent indiquer une réponse immunitaire exacerbée, ce qui entraîne une inflammation systémique accrue (**Kobayashi et al., 2024**).

D'autres parts, les éosinophiles constituent l'un des éléments essentiels du système immunitaire chargé de combattre les infections, notamment les infections parasitaires. Cependant, le rôle des éosinophiles dans l'infection ou la maladie causée par *M. tuberculosis* n'a pas été étudiée entièrement (**Moideen et al., 2018**). Ray et al. ont suggéré la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité précoce à l'antigène de la mycobactérie déclenchant un état d'éosinophilie pulmonaire chez les patients sensibles. De plus, l'IL-5 s'est avérée être la cytokine la plus importante à l'origine de l'expansion de l'éosinophilie périphérique chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. La pathologie tissulaire est principalement associée à la décharge de produits toxiques d'éosinophiles. Ces produits comprennent la protéine cationique des éosinophiles, la protéine basique majeure et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (**Garg et al., 2017**). Enfin, Selon Alamli et al., le volume plaquettaire moyen (VPM) est un marqueur d'inflammation dans certains troubles inflammatoires chroniques, tels que la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse et le psoriasis (**Alamli et al., 2020**). Lee et al., ont suggéré que le VPM peut être un marqueur facile et rapide pour déterminer l'activité de la maladie chez les patients atteints de tuberculose et que le VPM change en fonction des changements de la CRP et de l'âge chez les patients atteints de tuberculose (**Lee et al., 2016**).

A l'inverse le nombre des plaquettes, d'ionogramme sanguin Chlore (Cl-) était significativement plus élevé chez les patients ayants survécus que chez ceux qui ont décédés (**Tableau 14**). D'après l'étude réalisée par Yaghi et ses collègues, il a été démontré que le taux de plaquettes étaient associés à une diminution du risque de mortalité (**Yaghi et al., 2022**). La thrombocytopénie est due par la formation d'anticorps qui se lient aux plaquettes et déclenchent la cascade du complément, provoquant la lyse de ces cellules. De plus, ces anticorps inhibent la production de plaquettes. Cette étude a démontré que la thrombocytopénie augmentait de manière significative le risque de mortalité chez les patients atteints de tuberculose (**Yaghi et al., 2022**). En outre, le rapport de la commission européenne de santé indique qu'une faible numération plaquettaire est un facteur de risque important de mortalité (**Iqbal et al., 2015**).

Tableau 14 : Paramètres biologiques chez les patients survivants vs décédés.

Paramètres	Fréquences		P-value
	Survivants (150)	Décédés (13)	
Créatinine (104 ,13) (g/l)	9,92 ± 11,99	22,63 ± 21,82	0.0016
Urée (101 ,11) (g/l)	0,32 ± 0,23	0,70 ± 0,58	0.0001
Glycémie (89,9) (g/l)	1,46 ± 0,88	1,85 ± 0,81	0,2
Protéine C réactive (85 ,8) (ml/l)	83,99 ± 60,30	257,09 ± 265,91	0.0001
Numération formule sanguine			
Globules blancs (131 ,13) (10 ³ /μL)	10,27 ± 4,42	11,22 ± 4,93	0,46
Neutrophiles (34 ,4) (%)	72,87 ± 20,80	81,12 ± 7,86	0,44
Lymphocytes (128 ,12) (%)	5,12 ± 7,48	3,60 ± 4,36	0,49
Monocytes (38, 4) (%)	6,36 ± 3,56	4,22 ± 2,42	0,25
Eosinophiles (32 ,4) (%)	0,95 ± 0,91	5,7 ± 11,26	0.014
Basophiles (32 ,4) (%)	0,35 ± 0,21	0,27 ± 0,20	0,47
Globules rouges (132 ,13) (10 ³ /μL)	4,29 ± 0,84	4,14 ± 1,05	0,54
Hémoglobine (132 ,13) (g/dl)	11,37 ± 1,93	10,69 ± 2,52	0,24
Hématocrite (130 ,13) (%)	34,68 ± 5,99	33,20 ± 8,21	0,41
Volume globulaire moyen (48 ,5) (fl)	84,13 ± 9,01	78,8 ± 11,53	0,22
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (49 ,5) (pg)	28,19 ± 8,64	25,42 ± 3,72	0,48
Taux globulaire moyen en Hémoglobine (132, 13) (g/dl)	32,81 ± 1,80	32,37 ± 1,76	0,4
Red cell distribution width (33, 4) (10.5-16%)	15,4 ± 4,33	16,85 ± 2,82	0,52
Plaquettes (130 ,13) (10³/ μL)	338,75 ± 127,27	243,46 ± 102,57	0.0099
Volume plaquettaire moyen (82 ,10) (fl)	8,9 ± 1,35	9,78 ± 1,07	0.05
Ionogramme sanguin Sodium (Na+) (7 ,11) (mmol/l)	135,12 ± 4,98	133,24 ± 5,62	0,48
Ionogramme sanguin Potassium (K+) (75 ,11) (mmol/l)	3,90 ± 0,65	3,91 ± 0,47	0,96
Ionogramme sanguin Chlore (Cl-) (66 ,10) (mmol/l)	101,64 ± 5,30	90,2 ± 32,07	0.0074
Taux de prothrombine (64 ,5) %	79,67 ± 19,46	67 ± 18,16	0,16
International normalised Ratio (51, 4) (INR)	1,53 ± 1,07	1,65 ± 0,55	0,82
Glutamate-oxaloacetate Transaminase (46 ,3) (μl/l)	68,90 ± 119,85	33,33 ± 4,50	0,61
Glutamate-pyruvate transaminase (45,3) (μl/l)	62,12 ± 111,81	17,33 ± 12,70	0,49
Bilirubine totale (28, 2) (mg/l)	9,38 ± 8,07	8,6 ± 2,26	0,89
Bilirubine directe (28, 1) (mg/l)	4,56 ± 5,13		
Bilirubine indirecte (21, 0) (mg/l)	5,19 ± 6,02		
Phosphatases alcalines (24 ,0) (μl/l)	143,30 ± 106,72		
D-dimère (23 ,3) (ng/ml)	3047,76 ± 3370,81	4900,08 ± 2896,22	0,37
Acide Urique (14,1) (g/l)	61,25 ± 30,86		
Vitesse de sédimentation (7,1) (mm)	74 ± 33,81		
Albumine (6,1) (g /l)	49,53 ± 42,83		
Immunoglobuline G (3,1) (AU/ml)	22,15 ± 28,01		
Immunoglobuline M (3,1) (AU/ml)	0,91 ± 1,12		
Protéines totales (3,0) (g/l)	66,01 ± 14,52		
Gamma GT (2,0) (μl/l)	31,5 ± 20,50		
Ferritine (2,0) (ng/ml)	147,76 ± 182,76		
Triglycérides (2,0) (g /l)	1,16 ± 0,09		
Tests de bacille de koch +	56	5	1
Tests de bacille de koch -	13	1	1

IV.3. Variation des données chez les diabétiques et non diabétiques

Vu que le diabète a des implications importantes sur les patients tuberculeux et souvent considéré comme facteur de risque de mortalité, nous avons entrepris une analyse comparative des données cliniques, de la fréquence des comorbidités et les valeurs des tests biologiques chez les patients diabétiques par rapports aux patients non diabétiques.

IV.3.1. Variation des données cliniques chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques

Les résultats de notre étude indiquaient que les patients diabétiques étaient significativement plus âgés que les sujets non diabétiques (**Tableau 15**). Selon Sousa et ses collègues, le risque de présenter une tuberculose associée au diabète augmente avec l'âge. Cette association est deux fois plus élevée chez les personnes âgées de 60 ans ou plus (**Sousa et al., 2021**). Une étude menée au Brésil a montré que le risque d'une telle association était environ 17,5 fois plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans (**Abreu et al., 2020**). Dans d'autres contextes à travers le monde, l'âge avancé (supérieur à 60 ans) était également un facteur associé au développement d'une tuberculose associée au diabète (**Leal et al., 2017 ; Gil-Santana et al., 2016 ; Workneh et al., 2016**). Cette relation peut être attribuée aux changements physiologiques qui affectent les fonctions des systèmes immunitaire et métabolique avec l'âge, rendant l'organisme de l'individu sensible à la fois aux infections et aux maladies chroniques non infectieuses (**Sousa et al., 2021**). En outre, les altérations de la fonction pulmonaire et de la clairance mucociliaire chez les personnes âgées, associées à la vulnérabilité immunologique causée par le diabète, favorisent le développement de la tuberculose. De plus, le diabète et le processus de vieillissement physiologique réduisent en synergie les niveaux d'interféron-gamma, altérant l'immunité à médiation cellulaire qui contribue à l'activation de la tuberculose latente de longue date (**Sousa et al., 2021**). Enfin, nos résultats indiquent que la fréquence cardiaque était significativement moins élevée chez les diabétiques que chez les patients non diabétiques ($P=0.014$). Cette fréquence cardiaque reste néanmoins dans les normes chez les diabétiques et qui peut s'expliquer par l'utilisation fréquente de traitement contre l'hypertension artérielle chez ces patients.

Tableau 15 : Paramètres cliniques chez diabétiques et non diabétiques.

Paramètres	Fréquences (n%)		P-value
	Non Diabétique (138)	Diabétique (25)	
Femmes	73 (52,89%)	14 (56%)	0,83
Hommes	65 (47,10%)	11 (44%)	0,83
Age	54,34 ± 22,62	66,4 ± 17	0,012
Fièvre	32 (23,18%)	8 (32%)	0,44
Poids (89,17)	51,65 ± 13,13	51,64 ± 12,84	0,99
Amaigrissement	14 (10,14%)	4 (16%)	0,48
Perte de poids	0 (0%)	1 (4%)	
Polypnée	33 (23,91%)	6 (24%)	1
Toux	27 (19,56%)	7 (28%)	0,42
Dyspnée	24 (17,39%)	7 (28%)	0,26
Saturation d'oxygène (115, 21)	94,58 ± 5,39	93,19 ± 4,44	0,26
Ronflants	9 (6,52%)	4 (16%)	0,11
Crépitants	5 (3,62%)	1 (4%)	1
Anoxie	2 (1,44%)	2 (8%)	0,11
Sibilant	3 (2,17%)	1 (4%)	0,48
Hémoptysie	2 (1,44%)	0 (0%)	
Douleurs thoraciques	6 (4,34%)	3 (12%)	0,14
Douleurs abdominales	3 (2,17%)	1 (4%)	
Douleurs des membres inférieurs	1 (0,72%)	0 (0%)	
Douleurs au flancs gauche	0 (0%)	1 (4%)	
Douleurs basithoraciques droites	1 (0,72%)	0 (0%)	
Épigastralgie	0 (0%)	1 (4%)	
Arthralgie	1 (0,72%)	0 (0%)	
Aphtes buccal	1 (0,72%)	0 (0%)	
Ulcère gastrique	1 (0,72%)	0 (0%)	
Troubles visuels	1 (0,72%)	0 (0%)	
Inconscient	1 (0,72%)	0 (0%)	
Fréquence cardiaque (100,19)	105,45 ± 21,20	92,78 ± 14,97	0,014
Tachycardie	1 (0,72%)	0 (0%)	
Asthénie	27 (19,56%)	4 (16%)	0,78
Vomissement	10 (7,24%)	2 (8%)	1
Sueurs nocturnes	4 (2,89%)	1 (4%)	0,56
Anorexie	4 (2,89%)	0 (0%)	
Fatigue	3 (2,17%)	1 (4%)	
Allergie cutanée	1 (0,72%)	0 (0%)	
Angoissé	1 (0,72%)	0 (0%)	
Hématurie	0 (0%)	1 (4%)	
Lésions cavitaires	0 (0%)	1 (4%)	
Séjour hospitalier (137, 24)	14,65 ± 14,18	10,71 ± 5,94	0,18
Mortalité	11 (7,97%)	2 (8%)	1

IV.3.2. Variation des comorbidités chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques

Pour les comorbidités, il est bien évident que l'hypertension artérielle (HTA) et cardiopathie étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques ($P= 0.0006$, $P= 0.0047$ respectivement). De plus les maladies thyroïdiennes étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques ($P= 0.06$). Selon Jyotsna et ces collègues, Le diabète sucré est un problème métabolique à long terme qui provoque des niveaux élevés de glucose dans le sang parce que l'organisme ne peut pas produire ou utiliser correctement l'insuline (**Jyotsna et al., 2023**). Il s'agit d'une épidémie très répandue qui touche des millions de personnes dans le monde entier. Selon la Fédération internationale du diabète, environ 463 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans souffraient de diabète en 2019, et ce chiffre devrait atteindre 700 millions d'ici 2045 (**Jyotsna et al., 2023**).

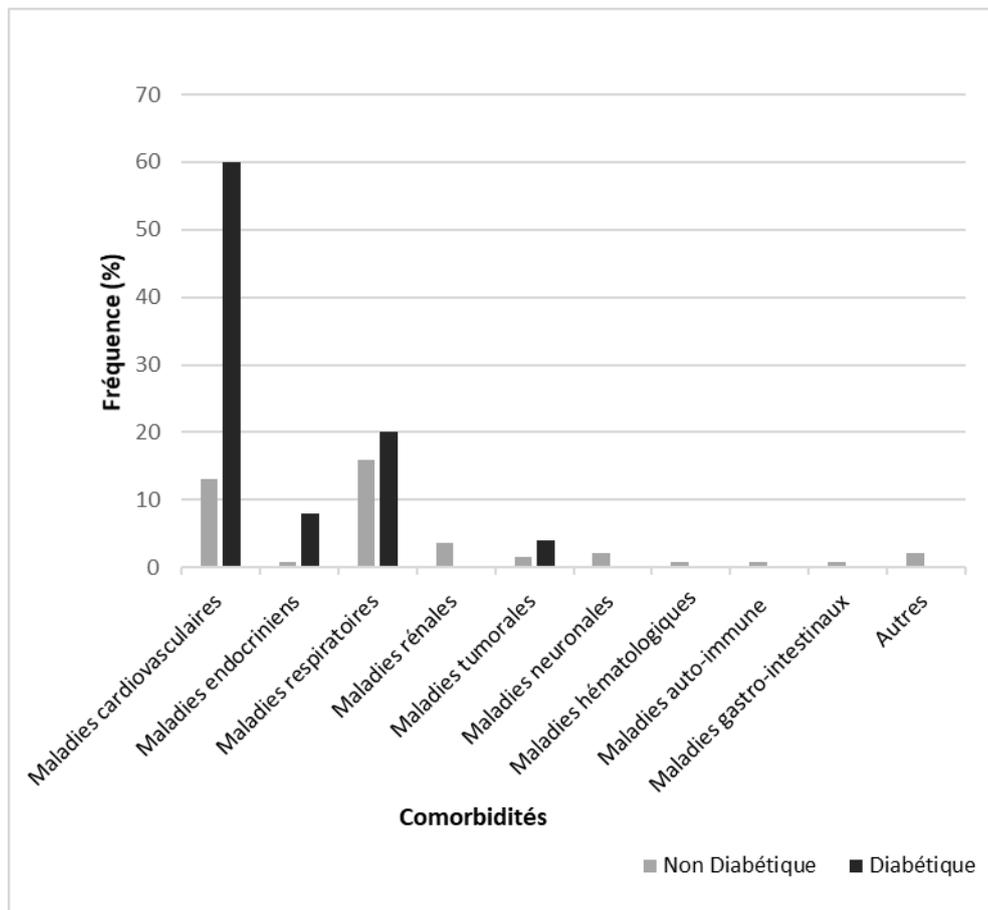


Figure 35 : Comorbidités chez les diabétiques et non diabétiques.

Le diabète n'entraîne pas seulement une hyperglycémie, mais aussi un certain nombre de problèmes à long terme qui ont des répercussions importantes sur la santé et le bien-être des personnes qui en sont atteintes. L'un des aspects les plus inquiétants du diabète est qu'il peut

entraîner des maladies cardiovasculaires (MCV). Les maladies cardiovasculaires, telles que les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux, sont des causes majeures de décès et d'invalidité chez les personnes atteintes de diabète (Jyotsna *et al.*, 2023). La recherche a montré à maintes reprises que les personnes atteintes de diabète ont deux à quatre fois plus de risques de souffrir d'une MCV que les personnes non diabétiques. Ce risque plus élevé est dû à un certain nombre de facteurs, tels que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'inflammation systémique, qui contribuent tous à la croissance et à l'aggravation de l'athérosclérose, la cause sous-jacente de la plupart des événements cardiovasculaires. Le diabète aggrave également le dysfonctionnement endothélial, le stress oxydatif et la fonction plaquettaire anormale, ce qui augmente encore le risque de problèmes cardiaques (Jyotsna *et al.*, 2023).

Le tableau 16 présente les statistiques concernant la répartition des antécédents chez les diabétiques ou non diabétiques, en termes de fréquence.

Tableau 16 : Fréquences des comorbidités des patients diabétiques et non diabétiques.

Antécédent		Non Diabétique (138)	Diabétique (25)	P- value
Maladies cardiovasculaires (18,15)	Hypertension artérielle	14 (10,14%)	10 (40%)	0.0006
	Cardiopathie	4 (2,89%)	5 (20%)	0.0047
Maladies endocriniens (1,2)	Maladies thyroïdiens	1 (0,72%)	2 (8%)	0.06
Maladies respiratoires (22,5)	Asthme	8 (5,79%)	1 (4%)	1
	Bronche- pneumopathie chronique obstructive	6 (4,34%)	2 (8%)	0,35
	Antécédent Tuberculose	7 (5,07%)	1 (4%)	
	Pneumopathie	1 (0,72%)	1 (4%)	
Maladies rénales (5,0)	Insuffisante rénale	5 (3,62%)	0 (0%)	
Maladies tumorales (2,1)	Hyperplasie bénigne de la prostate	1 (0,72%)	1 (0,72%)	
	Prostate	1 (0,72%)	0 (0%)	
Maladies neuronales (3, 0)	Psychopathie	2 (1,44%)	0 (0%)	
	Accident vasculaire cérébral (AVC)	1 (0,72%)	0 (0%)	
Maladies hématologiques (1,0)	Anémie	1 (0,72%)	0 (0%)	
Maladies auto-immune (1,0)	Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,72%)	0 (0%)	
Maladies gastro-intestinaux (1,0)	Ulcère gastrique	1 (0,72%)	0 (0%)	
Autres (3,0)	Hernie hiatale	1 (0,72%)	0 (0%)	
	Sarcoïdose	1 (0,72%)	0 (0%)	
	La dilatation des bronches	1 (0,72%)	0 (0%)	

IV.3.3. Comparaison des données biologiques chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques

En comparant les taux des différents tests biologiques réalisés, nos résultats montraient des taux moyens de la glycémie (ce qui est logique), de basophiles et de bilirubine indirecte, qui étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques (**Tableau 17**). D'après les résultats de deux différentes études menées par Berkowitz et *al.*, et Martínez-Aguilar et *al.*, il a été démontré que les sujets ayant une hyperglycémie chronique avec des valeurs d'HbA1c supérieures à 7% présentait un risque de 2,52 à 3,07 fois plus de développer une tuberculose pulmonaire par rapport à des sujets ayant un meilleur contrôle de la glycémie (**Berkowitz et al., 2018 ; Martínez-Aguilar et al., 2015**). Les mécanismes qui peuvent sous-tendre association entre l'infection par la tuberculose et le diabète non contrôlé restent incertains. Il a été postulé que la dysglycémie chez les patients état hyper-inflammatoire (**Hensel et al., 2016 ; Stevenson et al., 2007**). Il a été rapporté que la synthèse des cytokines dans la tuberculose pulmonaire chez les patients atteints de DM a montré des changements significatifs par rapport à la tuberculose pulmonaire sans DM, tels que l'IL-2, l'IL-6, l'IL-17, le TNF- α et l'IFN- γ (**Chen et al., 2021**). En outre, Sanchez-Jimenez et *al.* ont montré que l'augmentation plasmatique de l'IL-15 pouvait être liée à l'état inflammatoire caractéristique des patients atteints de diabète et de tuberculose (**Sanchez-Jimenez et al., 2018**). En outre, l'état hyper-inflammatoire des patients diabétiques peut favoriser la réactivation de la tuberculose (**Chen et al., 2021**). D'autre part, les polynucléaires basophiles sont les leucocytes circulants les plus rares, représentant environ 0,01 à 0,3% des éléments nucléés du sang. Les basophiles jouent un rôle important dans la protection de l'organisme contre certains parasites, comme les helminthes. À côté de cette fonction bénéfique, les basophiles ont également des effets délétères pour l'organisme. Ils participent par exemple au développement et au maintien de désordres immunologiques comme les réactions allergiques, les états inflammatoires et les maladies auto-immunes. Ceci est lié à leur aptitude à agir sur l'immunité innée et adaptative de type 2, par leur capacité à libérer des médiateurs actifs dans ce domaine, comme l'interleukine-4 (IL-4) en particulier (**Arock, 2022**). En ce qui concerne la bilirubine sérique, qui est un produit métabolique final du catabolisme de l'hème (**Feverly, 2008**). Dans la pratique clinique, elle a été employée comme marqueur traditionnel des maladies du foie (**Woreta et Alqahtani, 2013**). Ces dernières années, il a été rapporté que la bilirubine sérique a été associée à des maladies inflammatoires (**Novák et al., 2020**). En effet, on pense généralement que la bilirubine possède de multiples activités biologiques, notamment une action antioxydante et anti-inflammatoire. Il convient de noter que la bilirubine peut atténuer l'inflammation pulmonaire grâce à ses propriétés

anti-inflammatoires et antioxydantes (**Peng et al., 2023**). De même, l'augmentation de taux de bilirubine indirecte chez les diabétiques peut s'expliquer par le fait que le diabète affecte les mécanismes de défense de l'organisme, rendant les patients plus vulnérables aux infections, y compris la TB. De plus, les patients diabétiques peuvent également présenter des complications hépatiques liées à leur diabète, qui peuvent perturber le métabolisme de la bilirubine.

Tableau 17 : Comparaison des paramètres biologiques chez les diabétiques et non diabétiques.

Paramètres	Fréquences		P-value
	Non Diabétique (138)	Diabétique (25)	
Créatinine (100,17) (g/l)	11,74 ± 14,95	8,95 ± 2,78	0,44
Urée (95,17) (g/l)	0,37 ± 0,32	0,33 ± 0,13	0,61
Glycémie (81,17) (g/l)	1,39 ± 0,85	1,97 ± 0,89	0,01
Protéine C réactive (80,13) (ml/l)	102,39 ± 110,86	80,09 ± 70,63	0,48
Numération formule sanguine			
Globules blancs (121,23) (10 ³ /μL)	10,23 ± 4,53	11,009 ± 4,06	0,67
Neutrophiles (33, 5) (%)	74,50 ± 20,89	68,74 ± 12,19	0,55
Lymphocytes (117,23) (%)	4,86 ± 6,91	5,64 ± 9,01	0,63
Monocytes (36,6) (%)	5,87 ± 3,40	7,9 ± 3,94	0,19
Eosinophiles (31,5) (%)	1,51 ± 4,01	1,3 ± 0,83	0,9
Basophiles (31,5) (%)	0,30 ± 0,18	0,56 ± 0,26	0,0079
Globules rouges (122, 23) (10 ³ /μL)	4,25 ± 0,86	4,39 ± 0,81	0,47
Hémoglobine (122,23) (g/dl)	11,21 ± 1,91	11,84 ± 2,35	0,16
Hématocrite (120, 23) (%)	34,31 ± 6,01	35,79 ± 7,18	0,66
Volume globulaire moyen (47, 6) (fl)	83,36 ± 9,58	85,7 ± 6,65	0,56
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (46,8) (pg)	28,03 ± 8,90	27,41 ± 3,90	0,83
Taux globulaire moyen en Hémoglobine (122,23) (g/dl)	32,68 ± 1,81	33,24 ± 1,65	0,17
Red cell distribution width (32,5) (10.5-16%)	15,88 ± 4,39	13,48 ± 1,29	0,23
Plaquettes (120,23) (10 ³ / μL)	336,21 ± 129,63	298,13 ± 115,88	0,19
Volume plaquettaire moyen (80, 12) (fl)	9,02 ± 1,31	8,85 ± 1,63	0,68
Ionogramme sanguin Sodium (Na+) (69,18) (mmol/l)	135,33 ± 5,09	133,19 ± 4,72	0,11
Ionogramme sanguin Potassium (K+) (69,17) (mmol/l)	3,81 ± 0,63	3,96 ± 0	0,33
Ionogramme sanguin Chlore (Cl-) (61,15) (mmol/l)	100,59 ± 13,98	98,28 ± 5,53	0,53
Taux de prothrombine (59,10) %	79,65 ± 19,13	73,43 ± 22	0,35
International normalised Ratio (INR) (47,8)	1,51 ± 1,09	1,66 ± 0,69	0,7
Glutamate-oxaloacetate Transaminase (45, 4) (μl/l)	70,55 ± 120,73	23,75 ± 14,43	0,44
Glutamate-pyruvate transaminase (44,4) (μl/l)	62,62 ± 113,01	23 ± 19,69	0,49
Bilirubine totale (27, 3) (mg/l)	9,07 ± 7,96	11,63 ± 7,05	0,59
Bilirubine directe (25,4) (mg/l)	4,55 ± 5,43	3,54 ± 2,29	0,71
Bilirubine indirecte (18,3) (mg/l)	4,17 ± 5,52	11,36 ± 6,08	0,05
Phosphatases alcalines (21,4) (μl/l)	154,88 ± 109,38	85,41 ± 78,68	0,24
D-dimère (20,6) (ng/ml)	3105,53 ± 3349,92	3781,36 ± 3479,29	0,67

IV.4. Etude de la thérapie anti-tuberculose chez nos patients

Nos résultats montrent que la majorité de nos patients ont été traité par la thérapie RHZE (86%, **Tableau 18**) qui est le traitement de référence recommandée par l'OMS définies dans ses directives pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge des patients, mise à jour 2017 (**WHO, 2021**). Ces directives indiquent particulièrement qu'un schéma thérapeutique pendant 6 mois composé de quatre médicaments antituberculeux de

première intention, à savoir l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide (nommé RHZE), est recommandé pour le traitement de la tuberculose pharmaco-sensible. Ce schéma thérapeutique est bien connu et a été largement adopté dans le monde entier depuis ces dernières années.

Tableau 18 : Fréquence des différents médicaments utilisés chez nos patients.

Traitements	Fréquences (n%)	Traitements	Fréquences (n%)
RHZE	140 (85,88%)	Zeclar	3(1,84%)
Lovenox	98 (60.12%)	Sintrom	3 (1,84%)
Réhydratation	60 (36.80%)	RH	3 (1,84%)
Claforan	53 (32,51%)	Albumine	3 (1,84%)
Perfalgan	43 (26.38%)	Clamoxyl	2 (1,22%)
Solumerol	37 (22.69%)	Trombex	2 (1,22%)
Augmentin	29 (17.79%)	Syntocinon	2(1,22%)
Rifampicine	19 (11,65%)	Kaligon	2(1,22%)
Isoniazide	18 (11,04%)	céfotaxime	1(0,61%)
Dicynone	21 (12.88%)	Actrapid	1(0,61%)
Streptomycine	18 (11,04 %)	Novonorm	1(0,61%)
Pyrazinamide	14 (8,58%)	Smecta	1(0,61%)
Éthambutol	10 (6,13%)	Plavix	1(0,61%)
L'insulinothérapie	9 (5.52%)	Triatec	1(0,61%)
Ciprolon	8 (4,9%)	Acide folique	1(0,61%)
Roxid	7 (4,29%)	Dafalgan	1(0,61%)
Protifen	6 (3,68%)	Digoxine	1(0,61%)
Lantus	6 (3,6%)	Corticoïdes	1(0,61%)
Lasilix	6 (3,6%)	Lomac	1(0,61%)
Azantac	5 (3,06%)	Mélange ternaire	1(0,61%)
Telfast	4 (2,45%)	Repral	1(0,61%)
Spasfon	4 (2,45%)	Vancomycine	1(0,61%)
Amoxicilline	4 (2,45%)	Vitamine C	1(0,61%)
Noradrenaline	4 (2,45%)	Fixical	1(0,61%)

En l'appliquant, environ 85% des patients obtiendront de bons résultats thérapeutiques (WHO, 2021). Ce traitement et sa dose journalière est prescrite selon le poids des patients (Tableau19). De plus, dans notre étude, des médicaments complémentaires majeurs, comme le lovenox (60.12%), l'hydratation (36.80%), Claforan (32.51%) ont été fournis. D'autres médicaments utilisés en cas de besoin tel que le dicynon, l'insulinothérapie et spasfon parmi d'autres ont été aussi utilisés selon l'état clinique du patient (Tableau18).

Tableau 19 : Utilisation et dose journalière de RHZE.

Traitement RHZE		
Dose journalière	Fréquences (n%)	Poids
3 cp /jour	53 (37,85%)	46,11 ± 5,18
4cp/jour	44 (31,42%)	58,92 ± 5,23
2cp/jour	16 (11,42%)	34,87 ± 8,23
5cp/jour	8 (5,71%)	79,75 ± 6,70
1cp/jour	1 (0,71%)	ND
Donnée non fournies	18 (12,85%)	50,16 ± 9,32

ND, Non Déterminé.

IV.4.1. Analyse de la variation des traitements chez les décédés par rapport aux survivants

Dans la lumière de nos résultats, il est bien évident que la thérapie RHZE est plus fréquemment utilisé chez les patients ayant survécus que chez les patients décédés (**Tableau 20**). La non-initialisation de la thérapie RHZE chez certains patients décédés peut s'expliquer par la présence de comorbidités considérées comme facteurs de risque comme l'insuffisance rénale, la cytotoxicité hépatique hypersensibilité au traitement antituberculeux. En outre, d'autres facteurs qui jouent à un rôle évidence dans la mortalité de ces patients tel que l'âge avancé, l'état dégradé du patient, une basse saturation en d'oxygène, la présence d'antécédents comme hypertension artérielle. Selon Elhidsi et ses collègues, Les patients atteints de tuberculose et souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë sont susceptibles de présenter une insuffisance organique en raison de la progressivité de la maladie (**Elhidsi et al., 2021**). De plus, une incidence élevée d'insuffisance rénale chez les patients souffrant de TBP associée à une insuffisance rénale aiguë était significativement associée au risque de mortalité hospitalière (**Elhidsi et al., 2021**).

Tableau 20 : Fréquences de la thérapie anti-tuberculose des patients décédés et des survivants.

Traitement	Fréquences (n %)		P-value
	Survivants (150)	Décédés (13)	
RHZE	130 (86,66%)	10 (76,92%)	0,39
Rifampicine	17 (11,33%)	2 (15,38%)	0,65
Streptomycine	16 (10,66%)	2 (15,38%)	0,63
Isoniazide	15 (10%)	3 (23,07%)	0,15
Pyrazinamide	13 (8,66%)	1 (7,69%)	1
Ethambutol	10 (6,66%)	0 (0%)	1
RH	2 (1,33%)	1 (7,69%)	0,22

Conclusion générale

Conclusion générale

La tuberculose (TB) reste un grave problème de santé publique dans le monde entier. Elle est la troisième cause de décès parmi les principales maladies infectieuses. Notre travail visait à analyser et comprendre la situation de la maladie dans la région de Mila. Pour se faire, une étude épidémiologique a été entreprise. Cette étude était une enquête observationnelle rétrospective menée sur 163 patients tuberculeux hospitalisés dans l'établissement hospitalier Mohammed Meddahi de Ferdjioua. Dans la lumière de nos résultats, nous avons constaté que les jeunes patients, les femmes sont plus affectées par la tuberculose que les hommes. De plus, la tuberculose pulmonaire était prépondérante que la tuberculose extra-pulmonaire. En outre, les résultats indiquaient que les patients plus âgés sont les plus fréquemment touchés par la tuberculose en raison à une immunité faible et le vieillissement entraînant une susceptibilité accrue aux infections bactériennes. Certains facteurs augmentent le risque de mortalité chez les patients tels que l'âge avancé, l'insuffisance rénale, diabète, hypertension artérielle.

De plus, notre étude a révélé plusieurs corrélations significatives. En effet, il existait une corrélation significative entre le décès due à la tuberculose et des symptômes prédominants qui sont la polypnée, la dyspnée, et une hypoxémie. Plusieurs autres paramètres tels que des taux élevés de Protéine C réactive (CRP), la créatinine, le taux de l'urée la présence de comorbidités, en particulier les maladies cardiovasculaires ont été aussi associés à la mortalité. Ces patients exhibant de tels paramètres doivent donc faire l'objet d'un suivi attentif.

D'autre part le suivi de l'évolution au fil du temps, et la détermination des risques liés à la maladie, sont autant d'éléments qui permettent d'adapter la stratégie contre la tuberculose. Il est en effet primordial de prendre les mesures de santé publique qui s'imposent afin de limiter la propagation du *M. tuberculosis* dans la collectivité. De façon générale, le contrôle de la tuberculose requiert : la surveillance de l'épidémie, l'amélioration du dépistage dans les groupes à risques, la prise en charge efficace des cas actifs de la maladie en vue d'obtenir leur guérison et afin d'éviter le développement de la résistance aux médicaments antituberculeux, l'isolement des patients contagieux dans les meilleures conditions possibles afin de limiter la propagation des bacilles tuberculeux.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Aazri, L., Aitbatahar, S., et Amro, L. (2020).** Facteurs de risques et diagnostic de la Tuberculose. *Revue des maladies respiratoires actualité*, 12 (1), 264.
- **Abbasi, F., Ozer, M., Juneja, K., Goksu, S. Y., Mobarekah, B. J., et Whitman, M. S. (2021).** Intracranial Tuberculoma Mimicking Neurosarcoidosis: A *Clinical Challenge*. *Infectious Disease Reports*, 13(1), 181-186.
- **Abouda, M., Yangui, F., Triki, M., Kammoun, H., Khouani, H., et Charfi, M. R. (2015).** Prévention de la tuberculose. *Revue de Pneumologie clinique*, 71(2-3), 159-167.
- **Abreu, R. G. de, Rolim, L. S., Sousa, A. I. A. de, et Oliveira, M. R. F. de. (2020).** Tuberculose e diabetes : associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007-2011. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23 : e200009.
- **Abu-Zidan, F. M., et Sheek-Hussein, M. (2019).** Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World Journal of Emergency Surgery*, 14(1).
- **Acharya, B., Acharya, A., Gautam, S., Ghimire, S. P., Mishra, G., Parajuli, N., et Sapkota, B. (2020).** Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Biology Reports*, 47(5), 4065-4075.
- **Ahmed, A., Rakshit, S., Adiga, V., Dias, M., Dwarkanath, P., D'Souza, G., et Vyakarnam, A. (2021).** A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond. *Immunological reviews*, 301(1), 98-121.
- **Ahmet, A., Ngakoutou, R., Oumar, A., et Dieudonne, D. (2024).** Tuberculosis pulmonary and diabetes: Epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary in the pneumology department of the CHU-RN of N'Djame.
- **Ait Mouhoub, W. (2020).** Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya de l'est d'Algérie. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(1), 268.
- **Alamlih, L., Albakri, M., Ibrahim, W. H., Khan, A., et Khan, F. Y. (2020).** Hematologic characteristics of patients with active pulmonary, extra-pulmonary and disseminated tuberculosis: a study of over six hundred patients. *Journal of Tuberculosis Research*, 8(02), 33.

- **Alhassan, S. A. A., Ali, N. E., et Gaufri, M. (2017).** Estimation and Assessment of D-Dimer Levels in Sudanese Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Open Access Library Journal*, 4(02), 1.
- **Alihalassa, S. (2018).** Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 35, A234-A235.
- **Aline, H., Khabbaz, L., et Claude, M. (2017).** Individualisation du traitement des patients avec maladie pulmonaire chronique. *Kinesither Rev*, 18(195), 46- 55.
- **Antonangelo, L., Faria, C. S., et Sales, R. K. (2019).** Tuberculous pleural effusion : diagnosis & management. *Expert Review of Respiratory Medicine*.
- **Arock, M. (2022).** Le polynucléaire basophile : du contrôle de l'immunité à celui des leucémies. *In Annales Pharmaceutiques Françaises*, 80 (1), 9-25.
- **Atiquzzaman, M. A. H., Bhuiyan, M. S. I., Yasmin, M., Sharmin, S., Bhattacharjee, S., et Bhattacharjee, S. (2022).** Clinical Profile of Tuberculosis Patients in a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *SAS J Med*, 3, 231-236.
- **Baer, C. E., Rubin, E. J., et Sasseti, C. M. (2015).** New insights into TB physiology suggest untapped therapeutic opportunities. *Immunological Reviews*, 264(1), 327-343.
- **Baker, M. A., Lin, H. H., Chang, H. Y., et Murray, M. B. (2012).** The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 54(6), 818-825.
- **Be, N., Kim, K., Bishai, W., et Jain, S. (2009).** Pathogenesis of Central Nervous System Tuberculosis. *Current Molecular Medicine*, 9(2), 94-99.
- **Belhadj, L., Hariz, A., Boukhris, I., Kechaou, I., Azzabi, S., Hassine, L. B., Cherif, E., et Khalfallah, N. (2017).** La tuberculose ganglionnaire : aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs en médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A239.
- **Belknap, R. W. (2019).** Current Medical Management of Pulmonary Tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*, 29(1), 27–35.
- **Bell, L. C. K., Breen, R., Miller, R. F., Noursadeghi, M., et Lipman, M. (2015).** Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 32, 39-45.

- **Bell, L. C. K., et Noursadeghi, M. (2017).** Pathogenesis of HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, 16(2), 80-90.
- **Bem C. (1997).** Human immunodeficiency virus-positive tuberculous lymphadenitis in Central Africa: clinical presentation of 157 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* ;1, 215-9.
- **Bentajer, S. (2020).** Profils radio-cliniques et biologiques de la tuberculose pulmonaire dans la province d'El Kelaâ des Sraghna. Thèse de doctorat. Université cadi Ayyad, 1-81.
- **Bentata, K. (2018).** Thèse de doctorat en sciences médicales : La tuberculose extra-pulmonaire au niveau de la wilaya de Mostaganem, problème transdisciplinaire de santé publique : quelle stratégie pour une meilleure prise en charge. Spécialité Pneumo-physiologie. Algérie.
- **Berkowitz, N., Okorie, A., Goliath, R., Levitt, N., Wilkinson, R. J., et Oni, T. (2018).** The prevalence and determinants of active tuberculosis among diabetes patients in Cape Town, South Africa, a high HIV/TB burden setting. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 16-25.
- **Bodnar, K.A., Serbina, N.V. et Flynn, J.L. (2001).** Fate of *Mycobacterium tuberculosis* within murine dendritic cells. *Infect Immun* 69, 800-9.
- **Boisson-Dupuis, S., Bustamante, J., El-Baghdadi, J., Camcioglu, Y., Parvaneh, N., El Azbaoui, S., Agader, A., Hassani, A., el Hafidi, N., Mrani, N. A., Juhadi, Z., Ailal, F., Najib, J., Reisli, I., Zamani, A., Yosunkaya, S., Gulle-Girit, S., Yildiran, A., Cipe, F. E., ... et Abel, L. (2015).** Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunological reviews*, 264(1), 103-120.
- **Bottai, D., et Brosch, R. (2016).** The BCG strain pool: diversity matters. *Molecular Therapy*, 24(2), 201-203.
- **Brighenti, S., et Joosten, S. A. (2018).** Friends and foes of tuberculosis: modulation of protective immunity. *Journal of Internal Medicine*, 284(2), 125-144.
- **Brown, L., Wolf, J. M., Prados-Rosales, R., et Casadevall, A. (2015).** Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 13(10), 620-630.
- **Bui, T. V. (2014).** Utilisation des systèmes de surveillance pour évaluer les aspects particuliers de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux en France. Thèse de doctorat. L'université Pierre et Marie Curie, 1-143.

- **Butcher, S. K., Chahal, H., Nayak, L., Sinclair, A., Henriquez, N. V., Sapey, E., ... et Lord, J. M. (2001).** Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *Journal of leukocyte biology*, 70(6), 881-886.
- **Carr, B. Z., Briganti, E. M., Musemburi, J., Jenkin, G. A., et Denholm, J. T. (2022).** Effect of chronic kidney disease on all-cause mortality in tuberculosis disease: an Australian cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 116.
- **Caulfield, A.J., et Wengenack, N.L. (2016).** Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 4, 33-43.
- **CDC. (2015).** The Difference between latent TB infection and Active TB disease. www.cdc.gov/tb.:1-2.
- **Chakinala, R. C., et Khatri, A. M. (2020).** Gastrointestinal Tuberculosis.
- **Chavan, S. D., et Patil, V. S. (2020).** Assessment of serum levels of C-reactive proteins as an indicator of disease activity in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Advanced Research in Medicine*, 3(1), 72-74.
- **Chen, Q., Chen, W., et Hao, F. (2019).** Cutaneous Tuberculosis: A Great Imitator. *Clinics in Dermatology*, 37, 192–199.
- **Chen, Z., Liu, Q., Song, R., Zhang, W., Wang, T., Lian, Z., ... et Liu, Y. (2021).** The association of glycemic level and prevalence of tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 123.
- **Cherian, A., Ajitha, K. C., Iype, T., et Divya, K. P. (2021).** Neurotuberculosis: an update. *Acta Neurologica Belgica*, 121(1), 11-21.
- **Chidambaram, V., Ruelas Castillo, J., Kumar, A., Wei, J., Wang, S., Majella, M. G., ... et Karakousis, P. C. (2021).** The association of atherosclerotic cardiovascular disease and statin use with inflammation and treatment outcomes in tuberculosis. *Scientific reports*, 11(1), 15283.
- **Choi, E. H., et Coyle, W. J. (2016).** Gastrointestinal Tuberculosis. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, Seventh Edition, 411-432.

- **Churchyard, G., Kim, P., Shah, N. S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., Dowdy, D., Kasmar, A., et Cardenas, V. (2017).** What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(6), S629-S635.
- **Claro, M. (2021).** *Mycobacterium bovis* Pulmonary Tuberculosis, Algeria. *Emerging Infectious Diseases* www.cdc.gov/eid 27(3), 972-974.
- **Dash, M., Sen, R. K., Behera, B. P., et Sahu, S. S. (2020).** Prevalence of hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *Int J Adv Med*, 7, 63-6.
- **Debash, H., Nega, J., Bisetegn, H., Tesfaw, G., Feleke, D. G., Ebrahim, H., ... et Shibabaw, A. (2023).** Tuberculosis Treatment Outcomes and Its Predictors among Tuberculosis Patients Registered at Tefera Hailu Memorial General Hospital, Sekota Town, Northeast Ethiopia: A Seven-Year Retrospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2023(1), 4212312.
- **Derrar, H., Merad, Y., et Taleb, A. (2022).** Le profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire au niveau de la ville de Sidi Bel Abbès. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 14(1), 265.
- **Dheda, K., Barry, C. E., et Maartens, G. (2016).** Tuberculosis. *The Lancet*, 387(10024), 1211-1226.
- **Dias, M. F. R. G., Bernardes Filho, F., Quaresma, M. V., Nascimento, L. V. do, Nery, J. A. da C., et Azulay, D. R. (2014).** Update on cutaneous tuberculosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(6), 925–938.
- **Donovan, J., Figaji, A., Imran, D., Phu, N. H., Rohlwick, U., et Thwaites, G. E. (2019).** The neurocritical care of tuberculous meningitis. *The Lancet Neurology*.
- **Dover, L. G., et Coxon, G. D. (2011).** Current status and research strategies in tuberculosis drug development: miniperspective. *Journal of medicinal Chemistry*, 54(18), 6157-6165.
- **Drew, T., et McGill, R. (2021).** A rare case of abdominal tuberculosis. *Radiology Case Reports*, 16(1), 197-200.
- **Dulberger, C. L., Rubin, E. J., et Boutte, C. C. (2020).** The *mycobacterial* cell envelope — a moving target. *Nature Reviews Microbiology*, 18(1), 47-59.
- **Edward, A., et Nardelle, M. D. (2022).** Tuberculose extra-pulmonaire. *Harvard medical school*.

- **Elhidsi, M., et Rasmin, M. (2021).** In-hospital mortality of pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure and related clinical risk factors. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 23, 100236.
- **Eraksoy, H. (2021).** Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(2), 341–360.
- **Ferluga, J., Yasmin, H., Al-Ahdal, M.N., Bhakta, S. et Kishore, U. (2020).** Natural and trained innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunobiology* 225, 151951.
- **Feverly, J. (2008).** Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*, 28(5), 592-605.
- **Figueiredo, A.A., Lucon, A. M., et Srougi, M. (2017).** Urogenital Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5(1).
- **Fockyee, C., Beigelman, C., Daou, S., Soussan, M., Brauner, M., Bouvry, D., et Brillet, P. Y. (2015).** Expertise médicale continue en imagerie : Poumons et bronches : Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Feuill Radiol*, 55, 206-230.
- **Fong, I.W. (2020).** Emerging and difficult to treat nontuberculous mycobacteria infections. *Current Trends and Concerns in Infectious Diseases. Emerging Infectious Diseases of the 21st Century. Springer, Cham*, 289-317.
- **Forrellad, M.A., Klepp, L.I., Gioffr e, A., Sabio y Garcia, J., Morbidoni, H.R., Santangelo, M.D.L.P., Cataldi, A.A., et Bigi, F. (2013).** Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence* 4, 3-66.
- **Fr erot, M., Lefebvre, A., Aho, S., Callier, P., Astruc, K., et Aho Gl el e, L. S. (2018).** What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. *PLOS ONE*, 13(12), e0208442.
- **Furin, J., Cox, H., et Pai, M. (2019).** Tuberculosis. *The Lancet*.
- **Gagneux, S. (2013).** Genetic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. In *Pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis and its Interaction with the Host Organism*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1-25.
- **Garc a-Basteiro, A. L., DiNardo, A., Saavedra, B., Silva, D. R., Palmero, D., Gegia, M., Migliori, G.B., Duarte, R., Mambuque, E., Centis, R., Cuevas, L.E., Izco, S., et Theron, G. (2018).** Point of care diagnostics for tuberculosis. *Pulmonology*, 24(2), 73-85.

- **Garg, G., Gogia, A., Kakar, A., et Miglani, P. (2017).** Persistent marked peripheral eosinophilia due to tuberculosis: a case report. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 42(1), 102.
- **Gautam, S., Shrestha, N., Mahato, S., Nguyen, T. P. A., Mishra, S. R., et Berg-Beckhoff, G. (2021).** Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 2113.
- **Gholoobi, A., Masoudi-Kazemabad, A., Meshkat, M., et Meshkat, Z. (2014).** Comparison of Culture and PCR Methods for Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in Different Clinical Specimens. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 7(2).
- **Gil-Santana, L., Almeida-Junior, J. L., Oliveira, C. A., Hickson, L. S., Daltro, C., Castro, S., ... et Andrade, B. B. (2016).** Diabetes is associated with worse clinical presentation in tuberculosis patients from Brazil: a retrospective cohort study. *PloS one*, 11(1), e0146876.
- **Guenaoui, K., Harir, N., et 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.
- **Guillet-Caruba, C., Martinez, V., et Doucet-Populaire, F. (2014).** Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *La Revue de Médecine Interne*, 35(12), 794-800.
- **Guillouzouic, A., Andrejak, C., Peuchant, O., Hery-Arnaud, G., Hamdad, F., Lanotte, P., Gaborit, B., Bernard, L., et Bémer, P. (2020).** Treatment of Bone and Joint Tuberculosis in France: A Multicentre Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 25-29.
- **Guirado, E. et Schlesinger, L.S. (2013).** Modeling the *Mycobacterium tuberculosis* Granuloma - the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol* 4, 98.
- **Guirat, A., Koubaa, M., Mzali, R., Abid, B., Ellouz, S., Affes, N., Ben Jemaa, M., Frikha, F., Ben Amar, M., et Beyrouiti, M. I. (2011).** Peritoneal tuberculosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35(1), 60-69.
- **Gupta, S., et Gupta, P. (2020).** Etiopathogenesis, Challenges and Remedies Associated with Female Genital Tuberculosis: Potential Role of Nuclear Receptors. *Frontiers in Immunology*, 11.

- **Hamidou, I., Doutchi, M., AIm, G., Neino, A., Garba, A. A., Alphazazi, S., et Maizoumbou, D. A. (2024).** Epidemiology and Outcome of Tuberculosis at the National Hospital of Zinder (Niger). *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 25(2 Suppl 1).
- **Hansel, N. N., Merriman, B., Haponik, E. F., et Diette, G. B. (2004).** Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: predictors of in-hospital mortality. *Chest*, 126(4), 1079-1086.
- **Hassan, L. M., et Ismahil, P. A. (2010).** The Study of Serum GOT (Glutamic Oxalacetic Transaminase) Activity and Some kinetic Parameters in Patient with Pulmonary Tuberculosis. *Ibn Al-Haitham Journal For Pure and Applied Sciences*, 23(3).
- **Hensel, R. L., Kempker, R. R., Tapia, J., Oladele, A., Blumberg, H. M., et Magee, M. J. (2016).** Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(1), 71-78.
- **Hill, M. K., et Sanders, C. V. (2017).** Cutaneous Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5(1).
- **Hoang, T. (2021).** Analyses quantitatives de l'imagerie thoracique tomodensitométrique dans des maladies bronchiques et du parenchyme pulmonaire en relation avec des troubles fonctionnels respiratoires : approches automatisées basées sur l'intelligence artificielle. Thèse de doctorat. Université de Paris, 3-170.
- **Hunter, R. L., Olsen, M. R., Jagannath, C., et Actor, J. K. (2006).** Multiple roles of cord factor in the pathogenesis of primary, secondary, and cavitary tuberculosis, including a revised description of the pathology of secondary disease. *Ann Clin Lab Sci*, 36(4), 371-386.
- **Iqbal, S., Ahmed, U., Khan, M.A. (2015).** Haematological Parameters Altered in Tuberculosis. *Pak. J. Physiol*, 11, 13-16.
- **Jabri, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., et Afif, H. (2016).** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 72(5), 320-325.
- **Jackson, M. (2014).** The mycobacterial cell envelope-lipids. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 4(10).
- **Jacob, J.T., Nguyen, T. M., et Ray, S. M. (2008).** Male genital tuberculosis. *Lancet Infect Dis* ;8(5),335-342.
- **Jain, A. K., Rajasekaran, S., Jaggi, K. R., et Myneedu, V. P. (2020).** Tuberculosis of the Spine. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 102(7), 617–628.

- **Jamwal, S. V., Mehrotra, P., Singh, A., Siddiqui, Z., Basu, A., et Rao, K. V. (2016).** Mycobacterial escape from macrophage phagosomes to the cytoplasm represents an alternate adaptation mechanism. *Scientific reports*, 6(1), 23089.
- **Jasim, T. S., Khan, A. H., et Hindi, N. K. K. (2023).** Prevalence of Tuberculosis Infection and Treatment Outcome in Babylon Province of Iraq: A Retrospective Study. *Medical Journal of Babylon*, 20(1), 194-200.
- **Jeong, Y. J., Park, J. S., Kim, H. W., Min, J., Ko, Y., Oh, J. Y., ... et Koo, H. K. (2023).** Deaths from tuberculosis: differences between tuberculosis-related and non-tuberculosis-related deaths. *Frontiers in Public Health*, 11, 1207284.
- **Jésutondin, B. M. K. (2018).** Développement de méthodes pour le diagnostic, le contrôle, la surveillance de la tuberculose à bacilles ultra-résistants et des souches épidémiques Beijing. Thèse de doctorat. L'université Paris-Saclay, 1-259.
- **Johansen, M. D., Herrmann, J.-L., et Kremer, L. (2020).** Non-tuberculous *mycobacteria* and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nature Reviews Microbiology*.
- **Jyotsna, F. N. U., Ahmed, A., Kumar, K., Kaur, P., Chaudhary, M. H., Kumar, S., ... et Kakadiya, K. A. (2023).** Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*, 15(8).
- **Kahase, D., Solomon, A., et Alemayehu, M. (2020).** Evaluation of peripheral blood parameters of pulmonary tuberculosis patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia: comparative study. *Journal of blood medicine*, 115-121.
- **Kalsum, S., Braian, C., Koeken, V. A., Raffetseder, J., Lindroth, M., van Crevel, R., et Lerm, M. (2017).** The cording phenotype of *Mycobacterium tuberculosis* induces the formation of extracellular traps in human macrophages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 278.
- **Kang, J. Y., Han, K., Lee, S. H., et Kim, M. K. (2023).** Diabetes severity is strongly associated with the risk of active tuberculosis in people with type 2 diabetes: a nationwide cohort study with a 6-year follow-up. *Respiratory Research*, 24(1), 110.
- **Kareem, A. H., et Kadhim, D. J. (2017).** Profile of Tuberculosis in AL-Diwanyah Governorate, Iraq. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 7(3).

- **Ketata, W., Rekik, W. K., Ayadi, H., et Kammoun, S. (2015).** Les tuberculoses extra-pulmonaires. *Revue de pneumologie clinique*,71(2-3), 83-92.
- **Khalife, S., Jenkins, H. E., Dolynska, M., Terleieva, I., Varchenko, I., Liu, T., ... et Chiang, S. S. (2022).** Incidence and mortality of extra-pulmonary tuberculosis in Ukraine: analysis of national surveillance data. *Clinical Infectious Diseases*, 75(4), 604-612.
- **Kim, I.-Y., Jung, S., Jung, T.-Y., Kang, S.-S., Moon, K.-S., et Joo, S.-P. (2008).** Intracranial tuberculoma with adjacent inflammatory aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15(10), 1174-1176.
- **Kobayashi, N., Tanaka, K., Muraoka, S., Somekawa, K., Kaneko, A., Kubo, S., ... et Kaneko, T. (2024).** Influence of age, IGRA results, and inflammatory markers on mortality in hospitalized tuberculosis patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 30(1), 48-52.
- **Koffi, M.O., Koné, A., Djêgbéton, A., Kondo, J.L., Djè, A.S., Yah, k.K.M., Fouh, F., Tchami Biamou, K.D., et Kouassi, B.A. (2020).** Caractéristiques de la pathologie respiratoire dans les centres de santé secondaires d'Abidjan. *Revue des maladies respiratoires actualités*,12(1), 238-239.
- **Kumar, V., Neradi, D., Sherry, B., Gaurav, A., et Dhatt, S. S. (2021).** Tuberculosis of the spine and drug resistance: a review article. *Neurosurgical*.
- **Labh, K., et Sun, X. (2016).** Various manifestation of central nervous system tuberculosis: A review. *Biomed Lett*, 2, 1-7.
- **Labie, D. (2006).** Tuberculose et VIH : drame de l'Afrique. *Médecine/sciences*, 22(10), 878-880.
- **Ladumor, H., Al-Mohannadi, S., Ameerudeen, F. S., Ladumor, S., et Fadl, S. (2021).** TB or not TB: A comprehensive review of imaging manifestations of abdominal tuberculosis and its mimics. *Clinical Imaging*, 76, 130-143.
- **Lakmichi, M. A., Kamaoui, I., Eddafali, B., Ibn Sellam, A., Dahami, Z., Moudouni, S. M., et Sarf, I. (2011).** An unusual presentation of primary male genital tuberculosis. *Rev Urol* ;13(3), 176-178.
- **Lanoix, J-P., Douadi, Y., Borel, A., Andrejak, C., El Samad, Y., Ducroix, J-P., et Schmit, J.-L. (2011).** Traitement de la tuberculose ganglionnaire : des recommandations à la pratique. *Med Mal Infect* ;41,87-9.

- **Larbani, B., Terniche, M., Taright, S., et Makhloufi, M. T. (2017).** La prise en charge de la tuberculose pulmonaire dans une unité de contrôle de la tuberculose d'Alger. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34, A230.
- **Leal, S. B., Araújo, G. S. D., Nery, J. S., Santos, C. A. D. S. T., Oliveira, M. G. D., Barreto, M. L., et Pereira, S. M. (2017).** Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50, 408-412.
- **Lee JY. (2015).** Diagnosis and treatment of extra-pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* ;78, 47-55.
- **Lee, M. Y., Kim, Y. J., Lee, H. J., Cho, S. Y., et Park, T. S. (2016).** Mean Platelet Volume in *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *BioMed Research International*, 2016, 1-4.
- **Lekhbal, A., Chaker, K., Halily, S., Abada, R. L., Rouadi, S., Roubal, M., et Mahtar, M. (2020).** Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 55, 159-163.
- **Leonard, J. M. (2017).** Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5(2).
- **Liang, L., Li, L., et Rong, F. (2021).** Serum creatinine as a potential biomarker for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *The American Journal of the Medical Sciences*, 361(2), 195-201.
- **Lin, P.L., Ford, C.B., Coleman, M.T., Myers, A.J., Gawande, R., Loerger, T., Sacchettini, J., Fortune, S.M., et Flynn, J.L. (2014).** Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med* 20, 75-9.
- **Marais, B. J. (2016).** The global tuberculosis situation and the inexorable rise of drug-resistant disease. *Advanced drug delivery reviews*, 102, 3-9.
- **Marinova, D., Gonzalo-Asensio, J., Aguilo, N., et Martin, C. (2017).** MTBVAC from discovery to clinical trials in tuberculosis-endemic countries. *Expert review of vaccines*, 16(6), 565-576.
- **Marrakchi, C., Maâloul, I., Lahiani, D., Hammami, B., Boudawara, T., Zribi, M., et Ben Jemaâ, M. (2010).** Diagnostic de la tuberculose ganglionnaire périphérique en Tunisie. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 40(2), 119-122.

- **Martínez-Aguilar, G., Serrano, C. J., Castañeda-Delgado, J. E., Macías-Segura, N., Hernández-Delgadillo, N., Enciso-Moreno, L., ... et Enciso-Moreno, J. A. (2015).** Associated risk factors for latent tuberculosis infection in subjects with diabetes. *Archives of medical research*, 46(3), 221-227.
- **Mazza-Stalder, J., Nicod, L., et Janssens, J.-P. (2012).** La tuberculose extra-pulmonaire. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 29(4), 566-578.
- **Mezochow, A., Thakur, K., et Vinnard, C. (2017).** Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(11).
- **Mohapatra, P.R., et Janmeja, A.K. (2009).** Tuberculous lymphadenitis. *JAPI* ;57,585-590.
- **Moideen, K., Kumar, N. P., Nair, D., Banurekha, V. V., Bethunaickan, R., et Babu, S. (2018).** Heightened systemic levels of neutrophil and eosinophil granular proteins in pulmonary tuberculosis and reversal following treatment. *Infection and Immunity*, 86(6), 10-1128.
- **Muneer, A., Macrae, B., Krishnamoorthy, S., et Zumla, A. (2019).** Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews Urology*, 16(10), 573-598.
- **Muñiz-Salazar, R., Le, T., Cuevas-Mota, J., González-Fagoaga, J. E., Zapata-Garibay, R., Ruiz-Tamayo, P. S., ... et Garfein, R. S. (2022).** Impact of COVID-19 on tuberculosis detection and treatment in Baja California, México. *Frontiers in Public Health*, 10, 921596.
- **Munne, K. R., Tandon, D., Chauhan, S. L., et Patil, A. D. (2020).** Female Genital Tuberculosis in light of newer laboratory tests: A narrative review. *Indian Journal of Tuberculosis*.
- **Murugan, R., Karajala-Subramanyam, V., Lee, M., Yende, S., Kong, L., Carter, M., ... et Kellum, J. A. (2010).** Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney international*, 77(6), 527-535.
- **Nacef, L., Haddad, L., Graba, L., Mesbah, S., et Saighi, O. (2015).** Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya du centre d'Algérie. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32, A226.

- **Nachiappan, A. C., Rahbar, K., Shi, X., Guy, E. S., Mortani Barbosa, E. J., Shroff, G. S., Ocazionez, D., Schlesinger, A. E., Katz, S. I., et Hammer, M. M. (2017).** Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics* 37, 52-72.
- **Natarajan, A., Beena, P. M., Devnikar, A. V., et Mali, S. (2020).** A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(3), 295-311.
- **Nay, A. M., et Barbier, F. (2017).** Tuberculose chez les patients de réanimation. *Médecine Intensive Réanimation*, 26, 177-187.
- **Ngom, N. F., Mbaye, B. R., Ndiaye, A., Thiam, K., Faye, F. A., Dia Kane, Y., ... et Touré, N. O. (2024).** Pulmonary Tuberculosis in the Elderly: Epidemiological, Clinical, and Evolutionary Aspects. *Asian Journal of Research in Infectious Diseases*, 15(4), 1-13.
- **Nguyen, Q.H. (2016).** Genetic determinants and evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Vietnam: toward new diagnostic tools. Thèse de doctorat. Université de Montpellier, 2-176.
- **Nimesh, M., Joon, D., Pathak, A. K., et Saluja, D. (2013).** Comparative study of diagnostic accuracy of established PCR assays and in-house developed sdaA PCR method for detection of *Mycobacterium tuberculosis* insymptomatic patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect* 67(5), 399-407.
- **Novák, P., Jackson, A. O., Zhao, G. J., et Yin, K. (2020).** Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: new perspectives. *Life Sciences*, 257, 118032.
- **Nurwidya, F., Handayani, D., Burhan, E., et Yunus, F. (2018).** Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *Chonnam Medical Journal*, 54(1), 1.
- **OMS - Afrique. (2018).** Journée mondiale de lutte contre la tuberculose. Tuberculose (TB). Health topics. Bureau régional de l'Afrique.
- **OMS-Genève. (2017).** Cadre pour la mise en œuvre de la "Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose" dans la Région africaine au cours de la période 2016 -2020. Genève.
- **Pai, M., Behr, M. A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C. C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., et Raviglione, M. (2016).** Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16076.
- **Pazarlı, A. C., Ekiz, T., et Abakay, M. A. (2018).** Clinical presentation of tuberculosis: a nine-year single-center experience. *The European Research Journal*, 4(3), 211-214.

- **Peng, Y. F., Deng, J. H., Huang, X. Y., et Zhang, Q. S. (2023).** Serum Bilirubin Levels and Disease Severity in Patients with Pneumoconiosis. *Canadian Respiratory Journal*, 2023(1), 5642040.
- **Pereira, J. M., Madureira, A.J., Vieira, A., et Ramos, I. (2005).** Abdominal tuberculosis : imaging features. *Eur J Radiol* ;55(2), 173-180.
- **Pfyffer, G.E. (2015).** *Mycobacterium*: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. *American Society of Microbiology*, 536-569.
- **Piccazzo, R., Paparo, F., et Garlaschi, G. (2014).** Diagnostic Accuracy of Chest Radiography for the Diagnosis of Tuberculosis (TB) and Its Role in the Detection of Latent TB Infection: a Systematic Review. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 91(0), 32-40.
- **Pigrau-Sarrallah, C., et Rodriguez-Pardo, D. (2013).** Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J* ; 22, 556-566.
- **Qian, Y., Han, Q., Liu, W., Yuan, W.-E., et Fan, C. (2018).** Characteristics and management of bone and joint tuberculosis in native and migrant population in Shanghai during 2011 to 2015. *BMC Infectious Diseases*, 18(1).
- **Rafael, M. A., Martins Figueiredo, L., Oliveira, A. M., Nuno Costa, M., Theias Manso, R., et Martins, A. (2019).** Gastrointestinal Tuberculosis Mimicking Crohn's Disease. *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, 27(4), 278-282.
- **Ratovonirina, N.H. (2017).** Étude descriptive, épidémiologique, moléculaire et spatiale des souches *Mycobacterium tuberculosis* circulant à Antananarivo, Madagascar. Thèse de doctorat. L'université Paris-Saclay et de l'université d'Antananarivo, 1-158.
- **Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., ... et Gudbjörnsdottir, S. (2018).** Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, 379(7), 633-644.
- **Restrepo, B. I. (2016).** Diabetes and Tuberculosis. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, Seventh Edition, 595-606.
- **Restrepo, B. I. (2018).** Diabetes and Tuberculosis. *Understanding the Host Immune Response Against Mycobacterium Tuberculosis Infection*, 1-21.
- **Rodrigues, L. C., Mangtani, P., et Abubakar, I. (2011).** How does the level of BCG vaccine protection against tuberculosis fall over time? *Bmj*, 343.

- **Rodriguez-Takeuchi, S. Y., Renjifo, M. E., et Medina, F. J. (2019).** Extra-pulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *RadioGraphics*, 39(7), 2023-2037.
- **Roth, J. (2017).** Fever: Mediators and Mechanisms. *Inflammation - From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, 861-890.
- **Russell, D.G. (2011).** *Mycobacterium tuberculosis* and the intimate discourse of a chronic infection. *Immunol Rev* 240, 252-68.
- **Sable, S. B., Posey, J. E., et Scriba, T. J. (2019).** Tuberculosis Vaccine Development: Progress in Clinical Evaluation. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(1).
- **Samai, N., Amara Korba, F., Kouadria, S., Freigia, A., et Bouaziz, M. (2020).** Les tuberculomes intracrâniens (à propos de 11 cas). *Neurochirurgie*, 66(4), 290.
- **Samstein, M., Schreiber, H.A., Leiner, I.M., Susac, B., Glickman, M.S., et pamer, E.G. (2013).** Essential yet limited role for CCR2⁺ inflammatory monocytes during *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming. *Elife* 2, e01086.
- **Sanchez-Jimenez, R., Ceron, E., Bernal-Alcantara, D., Castillejos-Lopez, M., Gonzalez-Trujano, E., Negrete-García, M. C., et Alvarado-Vasquez, N. (2018).** Association between IL-15 and insulin plasmatic concentrations in patients with pulmonary tuberculosis and type 2 diabetes. *Tuberculosis*, 111, 114-120.
- **Schrager, L. K., Vekemens, J., Drager, N., Lewinsohn, D. M., et Olesen, O. F. (2020).** The status of tuberculosis vaccine development. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3), e28-e37.
- **Sharma, S. K., et Mohan, A. (2017).** Miliary Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5(2).
- **Sharma, S. K., Mohan, A., et Kohli, M. (2021).** Extra-pulmonary tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(7), 931-948.
- **Shaw, J. A., Irusen, E. M., Diacon, A. H., et Koegelenberg, C. F. (2018).** Pleural tuberculosis: A concise clinical review. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(5), 1779-1786.
- **Shen, Y., Yang, T., Jia, L., Wang, T., Chen, L., Wan, C., Wang, L., Yan, Y. et Yi, Q. (2013).** Rôle potentiel des D-Dimères dans le diagnostic de l'épanchement pleural tuberculeux. *Âge*, 52, 15 ans.
- **Skoura, E., Zumla, A., et Bomanji, J. (2015).** Imaging in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 32, 87-93.

- **Small, P.M., et Pai, M. (2010).** Tuberculosis Diagnosis — Time for a Game Change. *New England Journal of Medicine* 363, 1070-1071.
- **Smith, I. (2013).** *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 16, 463-496.
- **Sousa, G. G. D. S. D., Pascoal, L. M., Costa, A. C. P. D. J., Santos, F. S., Santos, L. H. D., Arcêncio, R. A., et Santos, M. (2021).** Trend and factors associated with Tuberculosis-Diabetes Mellitus comorbidity in a Northeastern Brazilian municipality. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 74(3), e20201238.
- **Stevenson, C. R., Critchley, J. A., Forouhi, N. G., Roglic, G., Williams, B. G., Dye, C., et Unwin, N. C. (2007).** Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? *Chronic illness*, 3(3), 228-245.
- **Taha, S. M., Osman, Y. M., Naeim, A. E., Hussein, M. I. H., Mohamed, E., et Omer, A. M. W. (2020).** Renal tuberculosis mimicking renal malignancy in Sudanese adolescence. *International Journal of Surgery Case Reports*, 73, 164-167.
- **The Lancet Respiratory Medicine. (2014).** The End TB Strategy: a global rally. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(12), 943.
- **Tiemersma, E. W., van der Werf, M. J., Borgdorff, M. W., Williams, B. G., et Nagelkerke, N. J. D. (2011).** Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 6(4), e17601.
- **Toujani, S., Ben Salah, N., Cherif, J., Mjid, M., Ouahchy, Y., Zakhama, H., Daghfous, J., Beji, M., Mehiri-Ben Rhoumaa, N., et Louzir, B. (2015).** La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(2-3), 73–82.
- **Van Ingen, J., Rahim, Z., Mulder, A., Boeree, M. J., Simeone, R., Brosch, R., et Van Soolingen, D. (2012).** Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerging infectious diseases*, 18(4), 653.
- **Van Zyl, L., du Plessis, J., et Viljoen, J. (2015).** Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis*, 95(6), 629–638.
- **Vaughan, J. P., et Morrow, R. H., et World Health Organization. (1991).** Manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district. Organisation mondiale de la Santé.

- **Wang, L., et Wang, W. (2021).** Temporal Trends in Notification and Mortality of Tuberculosis in China, 2004–2019: A Joinpoint and Age–Period–Cohort Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5607.
- **Wang, Y., Shao, R., He, C., et Chen, L. (2021).** Emerging progress on diagnosis and treatment of female genital tuberculosis. *Journal of International Medical Research*, 49(5),1-8.
- **Wani, R.L.S. (2013).** Clinical manifestations of Pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *SSMJ* ; 6, 52-56.
- **Weledji, E. P., et Pokam, B. T. (2017).** Abdominal tuberculosis: Is there a role for surgery? *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 9(8), 174-181.
- **Wolf, A.J., Desvignes, L., Linas, B., Banaiee, N., Tamura, T., Takatsu, K., et Ernst, J.D. (2008).** Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J Exp Med* 205, 105-15.
- **Woreta, T. A., et Alqahtani, S. A. (2013).** Evaluation of abnormal liver tests. *The Medical Clinics of North America*, 98(1), 1-16.
- **Workneh, M. H., Bjune, G. A., et Yimer, S. A. (2016).** Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: a cross sectional study. *PloS one*, 11(1), e0147621.
- **World Health Organization (2006).** Global tuberculosis control surveillance, planning, financing. Geneva, World Health Organization.
- **World Health Organization (2014).** Early detection, assessment and response to acute public health events: implementation of early warning and response with a focus on event-based surveillance: interim version.
- **World Health Organization (2015a).** Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework.
- **World Health Organization (2015b).** Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. World Health Organization, 2015-6.
- **World Health Organization (2016).** Chest radiography in Tuberculosis detection.
- **World Health Organization (2017a).** Global tuberculosis report 2017.

- **World Health Organization (2017b).** "Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care."
- **World Health Organization (2018a).** Observatoire mondial de la santé, 2017.
- **World Health Organization (2018b).** WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, Accessed February 26, 2019.
- **World Health Organization (2019).** Global Tuberculosis Report 2019, Geneva (Switzerland).
- **World Health Organization (2020).** Global Tuberculosis Report 2020.
- **World Health Organization (2021).** Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication.
- **World Health Organization (2022a).** Global tuberculosis report. Tb-disease-burden.
- **World Health Organization (2022b).** Global Tuberculosis Report. Geneva, Switzerland.
- **World Health Organization (2023).** Résumé analytique Il est temps d'en finir avec la tuberculose.
- **Wu, D. C., Averbukh, L. D., et Wu, G. Y. (2019).** Diagnostic and Therapeutic Strategies for Peritoneal Tuberculosis: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 7(X), 1-9.
- **Wu, V. C., Wang, C. Y., Shiao, C. C., Chang, C. H., Huang, H. Y., Huang, T. M., ... et Taiwan Anti-Mycobacteria Investigation (TAMI) Group. (2013).** Increased risk of active tuberculosis following acute kidney injury: a nationwide, population-based study. *PloS one*, 8(7),1-9.
- **Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G., ... Somers, V. K. (2020).** Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. 95 (6), 1138-1147.
- **Xie, Y., Han, J., Yu, W., Li, X., et Chen, H. (2020).** Survival analysis of risk factors for mortality in a cohort of patients with tuberculosis. *Canadian respiratory journal* 2020,1-9.
- **Yaghi, A. R., Shaheed, H. S., Harun, S. N., Hyder Ali, I. A., et Khan, A. H. (2022).** Survival trend of tuberculosis patients and risk factors associated with mortality and developing drug-resistant tuberculosis in hospital Pulau Pinang, Malaysia: a retrospective study. *Advances in Respiratory Medicine*, 90(6), 467-482.

- **Zaczek, A., Brzostek, A., Wojtasik, A., Sajduda, A., et Dziadek, J. (2014).** Comparison of Ligation-Mediated PCR Methods in Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* Strains. *BioMed Research International*, 2014, 1-4.
- **Zaghba, N., El Hachimi, K., Benjelloun, H., et Yassine, N. (2018).** La miliaire tuberculeuse, une série rétrospective marocaine. *Revue de Pneumologie Clinique*, 74(1), 28-34.

Annexes

Annexe 1

Paramètres	Valeurs seuils
Protéine C réactive (ml/l)	0-5
Glycémie (g/l)	0,7-1,10
D-dimère (ng/ml)	< 500
Créatinine (g/l)	5,7-11,1
Glutamate-oxaloacetate Transaminase (μ l/l)	0-45
Glutamate-pyruvate transaminase (μ l/l)	0-55
Acide urique (g/l)	25-60
Vitesse de sédimentation (mm)	2-30
Globules blancs (10^3 / μ L)	4-10
Neutrophiles (%)	45-70
Lymphocytes (%)	20-40
Hémoglobine (g/dl)	11,5 -17,5
Ionogramme sanguin Sodium (Na+) (mmol/l)	135 -155

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse respiratoire chronique causée par *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculose est un problème de santé publique majeur dans le monde entier et en particulier en Algérie. Une étude épidémiologique a été menée dans la région de Mila, portant sur l'analyse des données cliniques et biologiques chez 163 patients adultes atteints de la tuberculose toutes formes confondues. L'ensemble de ces patients ont été admis à l'EPH Mohamed Maddahi de Ferdjioua. Dans la lumière de nos résultats, les femmes sont plus affectées par la tuberculose que les hommes. De plus, la tuberculose pulmonaire était prépondérante que la tuberculose extra-pulmonaire. De plus, l'étude a identifié certains facteurs de risque, tels qu'un âge avancé, et certaines comorbidités telles que l'insuffisance rénale et les maladies cardiovasculaires. En outre, l'étude également a identifié certains paramètres biologiques qui étaient fortement associés à un risque accru de mortalité, tels qu'un des taux élevés de Protéine C réactive (CRP), de glycémie, de créatinine ainsi qu'une diminution du taux de plaquettes.

Mots clés : Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Protéine C réactive (CRP), Glycémie, Créatinine, Plaquettes.

Abstract

Tuberculosis is a chronic respiratory infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis is a major public health problem worldwide, and particularly in Algeria. An epidemiological study was carried out in the Mila region, analyzing clinical and biological data on 163 adult patients with all forms of tuberculosis. All these patients were admitted to the Mohamed Maddahi hospital at Ferdjioua. In the light of our results, women were more affected by tuberculosis than men. In addition, pulmonary tuberculosis was more prevalent than extra-pulmonary tuberculosis. In addition, the study identified certain risk factors, such as advanced age, and certain comorbidities such as renal failure and cardiovascular disease. In addition, the study also identified certain biological parameters that were strongly associated with an increased risk of mortality, such as elevated levels of C-reactive Protein (CRP), blood glucose, creatinine, and urea, as well as decreased platelet levels.

Key words: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, C-reactive protein (CRP), Blood glucose, Creatinine, Platelets.

ملخص

السل (Tuberculose) هو مرض مزمن يصيب الجهاز التنفسي تسببه المتفطرة السلية (*Mycobacterium tuberculosis*). يعتبر السل مشكلة صحية عامة كبيرة في جميع أنحاء العالم، وخاصة في الجزائر. أُجريت دراسة وبائية في منطقة ميلة، حيث تم تحليل البيانات السريرية والبيولوجية لـ 163 مريضاً بالغاً مصاباً بجميع أشكال السل. وقد تم إدخال جميع هؤلاء المرضى إلى مستشفى محمد مداحي فرجيو. في ضوء النتائج التي توصلنا إليها، وجدنا أن النساء كانوا أكثر إصابة بالسل من الرجال. علاوة على ذلك، كان السل الرئوي أكثر انتشاراً من السل خارج الرئة. بالإضافة إلى ذلك، حددت الدراسة بعض عوامل الخطر، مثل التقدم في العمر، وبعض الأمراض المصاحبة مثل الفشل الكلوي وأمراض القلب والأوعية الدموية. بالإضافة إلى ذلك، حددت الدراسة أيضاً بعض المعايير البيولوجية التي ارتبطت بقوة بزيادة خطر الوفاة، مثل ارتفاع مستويات البروتين التفاعلي (Protéine C réactive) وغلوكوز الدم (glycémie) والكرياتينين (créatinine) واليوريا (urée)، فضلاً عن انخفاض مستويات الصفائح الدموية (Plaquettes).

الكلمات المفتاحية: السل، المتفطرة السلية، ارتفاع مستويات البروتين التفاعلي، غلوكوز الدم، الكرياتينين، الصفائح الدموية.