



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU BEKRBELKAID-TLEMCEEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

MÉMOIRE

Présenté par :

Mr : BELHOUARI Mustapha Samir

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En biologie

Option : GENETIQUE

Thème

**Enquête épidémiologiques sur la maladie de tuberculose
dans la région ouest de la wilaya de Tlemcen**

Soutenu le 25/06/2020

Devant le jury composé de

Mr : Ameer Ameer Abdel Kader

MCB

Président

Mme : Brahami Nabila

MCB

Examinatrice

Mr GAOUAR Semir Bechir Suheil

Professeur:

Encadreur

2019-2020

Remerciements

Tout d'abord, on tient à remercier Allah le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour pouvoir réaliser ce travail.

En second lieu, je tiens à exprimer nos profonds remerciements à mon encadreur Monsieur Semir Bechir Suheil Gaouar qui m'a fourni le sujet de ce mémoire et m'a guidé de ses conseils pertinents et suggestions plus la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ce modeste travail.

Je remercie infiniment mon épouse qui m'a inspiré, encouragé et aidé à réaliser ce travail.

Mes vifs remerciements vont également à **Mr Ameur Ameur Abdel Kader** de nous avoir honoré en présidant le jury, ainsi qu'à **Mme Brahami Nabila** d'avoir examiné et jugé le contenu de ce mémoire.

Par ailleurs, je tiens également à adresser mes sincères remerciements à tous les membres du centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de l'EPSP Maghnia et l'EPSP Bab el Assa, surtout à Madame SAKER.A Médecin responsable dans le centre.

Je remercie vivement mes collègues et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de nos travaux et à la réalisation de ce mémoire.

MERCI.

Dédicace

A la mémoire de tous ce qui ont perdu leurs vies dans le tiers monde par la tuberculose à défaut de manque d'antibiotiques.

A l'état Algérien qui prend en charge depuis toujours toute personne atteinte de la tuberculose sans aucune condition.

Résumé

La maladie de la tuberculose est très infectieuse et fréquente. Malgré la disponibilité des traitements et la prise en charge elle reste l'une des plus importantes causes de mortalité dans le monde.

Elle se manifeste en plusieurs formes à travers le bacille de Koch. La tuberculose extra pulmonaire devient de plus en plus fréquente par rapport à la tuberculose pulmonaire vu les difficultés de l'identification de cette dernière.

Dans cette étude on a inclus tous les patients enregistrés de janvier 2016 au décembre 2018 au niveau des 02 UCTMR qui couvrent la région Ouest de la wilaya de Tlemcen, au total 346 cas de tuberculose sont inclus dans cette étude.

Une étude statistique descriptive a montré la distribution de cette maladie au niveau de 04 régions de la wilaya qui sont Maghnia, Béni Boussaid, Marssa Ben Mhidi et Bab el Assa.

Les résultats de cette étude ont montré un taux d'incidence de 191 pour 100 000 habitants ce qui peut être élevé par rapport au taux national.

Mots clés : Tlemcen, Tuberculose, Enquête épidémiologique.

Abstract

The disease of tuberculosis is very infectious and frequent. Despite the availability of treatment and care, it remains one of the most important causes of death in the world.

It manifests itself in several forms through the bacillus of Koch; Extrapulmonary tuberculosis becomes more and more common than pulmonary tuberculosis because of its difficult identification.

In this study all patients registered from January 2016 to December 2018 were included in the 02 MCTSRs that cover the western departement of Tlemcen, a total of 346 tuberculosis cases are included in this study.

A descriptive statistical study showed the distribution of this disease at the 04 regions of the wilaya which are Maghnia, Beni Boussaid, Marssa Ben Mhidi and Bab el Assa.

The results of this study showed an incidence rate of 191 per 100,000 population which can be raised in comparaisn to the national rate at the national rate.

Key words: Tlemcen, Tuberculosis, Epidemiological survey.

مرض السل شديد العدوى على الرغم من توفر العلاج والرعاية، إلا أنه لا يزال أحد أهم أسباب الوفاة في العالم. تتجلى في أشكال عدة من خلال عصابة كوخ. يصبح السل خارج الرئة أكثر وأكثر شيوعاً من مرض السل الرئوي بسبب صعوبات في التشخيص.

في هذه الدراسة، تم تضمين جميع المرضى المسجلين من يناير 2016 إلى ديسمبر 2018 في 02 مركز الأمراض التنفسية ومراقبة السل التي تغطي المنطقة الغربية من ولاية تلمسان، وشملت ما مجموعه 346 حالات السل في هذه الدراسة. أظهرت دراسة إحصائية وصفية توزيع هذا المرض في المناطق الأربعة لولاية تلمسان وهي مغنية وبني بوسعيد ومرسى بن مهيدي وباب العسة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل الإصابة هو 191 لكل 100.000 نسمة والذي يمكن أن يكون مرتفع بالنسبة للمعدل على المستوى الوطني.

الكلمات المفتاحية: تلمسان، السل، تحقيق وبائي.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Généralité sur la tuberculose.....	3
1.1. La tuberculose pulmonaire	3
1.2. La tuberculose extra pulmonaire	3
1.3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4
2. Caractéristiques du génome de <i>M. tuberculosis</i>	4
2.1. Les marqueurs génétiques de <i>m. tuberculosis</i>	6
2.1.1. Les éléments d'insertion (IS).....	6
2.1.2. Les motifs PE et PPE.....	7
2.1.3. Les prophages PhiRv1 et PhiRv2.....	8
2.1.4. Les séquences répétées.....	9
a) Les éléments REP13E12.....	9
b) Le locus DR.....	9
2.1.5. Les minisatellites.....	12
3. Prévention, Traitement et résistance.....	13
3.1. Diagnostique de la maladie	15
3.1.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte.....	15
a) Cliniques	15
b) Radiologiques	16
c) Techniques moléculaires et antigéniques d'identification des cultures.....	16
3.1.2. Diagnostic des tuberculoses extra -pulmonaires chez l'adulte.....	17
3.1.3. Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.....	18
a) Intradermoréaction à la tuberculine IDR	18
b) Radiologie	19
c) Bactériologie	19
4. Épidémiologie	19
4.1. Épidémie de tuberculose dans le monde	19
4.2. Épidémie de tuberculose en Algérie	21
a) Incidences de la tuberculose en 2011.....	21
b) Résultats de traitement des nouveaux cas de TP en 2011.....	22

Chapitre II : Matériels et méthodes

1. Type d'étude	25
2. But	25
3. Lieu et population de l'étude	25
4. Définitions	26
5. Population étudiées	26
6. Recueil de l'information	27
7. Analyse statistique des données	27

Chapitre III : Résultats et Discussions

1. Répartition des individus par régions de wilaya	29
2. Répartition par diagnostics des cas	31
3. Répartition par localité des 4 régions	32
4. Répartition par date de déclaration	34
5. Répartition des cas de tuberculose par date de déclaration des 4 régions	35
5.1. Répartition par date de déclaration de la région Maghnia	35
5.2. Répartition par date de déclaration de la région Beni Boussaid	35
5.3. Répartition par date de déclaration de la région Marssa Ben M'Hidi	36
5.4. Répartition par date de déclaration de la région Bab El Assa	36
6. Répartition par sexe au niveau des 4 régions	37
7. Répartition par tranches d'âge au niveau des 4 régions	38
8. Répartition des cas après traitements	41
Conclusion	44
Références bibliographiques	46
Annexes	

Liste des abréviations

%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
AMK	Amikacine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ARNr	Acide Ribonucléique Ribosomique
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ATB	Antibiotiques
ATT	Attachements potentiels
BAAR	Bacille Acido-Alcolo Résistant
BCG	Bacille De Calmette Et Guérin
BK	Bacille De Koch
CRISPR	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
DR	Direct repeat region
FQ	Fluoroquinolones
GTG	Guanine-Thyrosine-Guanine
HIV	Virus D'immuno-Déficienc e Humaine
HRZE	Isoniazide (H), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E)
IS	Les éléments d'insertion
Kb	Kilobase
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
<i>M. Tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MDR	Multi Drug-Résistance
MIRU	Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit (unité répétitive dispersée dans le génome mycobactérien)
MTBC	Complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NGS	Next Generation Sequencing
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
Pb	Paire de bases
PCR	Polymerase Chain Reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne)
PE	Proline-glutamine
PGRS	Polymorphic GC-rich sequences
PH	Potentiel Hydrogène

PNLT	Plan National De Lutte Contre La Tuberculose
PPE	Proline-proline-glutamine
RFLP	Restriction fragment length polymorphism (Polymorphisme de la longueur de fragments de restriction)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polymorphisme au niveau d'un seul nucléotide)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAG	Tests d'amplification génique
TBC	Tuberculose
TEP	Tuberculoses Extra-Pulmonaires
TP	Tuberculose Pulmonaire
TRT	Traitements
UCTMR	Unité de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires
UV	Ultra Violet
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat (Nombre variable de répétition en tandem)
WGS	Whole Genome Sequencing
Xpertmtb/Rif	Teste Moléculaire
µm	Micromètre

Liste des figures

Figure 1: Représentation du génome de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.....	05
Figure 2 : Distribution des 29 IS, des 2 prophages PhiRv1 et PhiRv2 et des 7 sur le génome de la souche H37rv.....	07
Figure 3 : Structure de la région DR (Marraffini et Sontheimer, 2010b)	09
Figure 4 : Distribution des 41 locus MIRU sur le génome de H37rv	12
Figure 5 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2011.....	20
Figure 6 : Proportion des nouveaux cas de tuberculose en 2011 selon les 6 régions de l’OMS.....	20
Figure 7 : Incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2008	22
Figure 8 : Répartition des wilayas en fonction de l’incidence de la tuberculose toutes forme confondues durant l’année 2008	23
Figure 9 : Évolution de l’incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017	23
Figure 10: identification des régions étudiées à la wilaya de Tlemcen	25
Figure 11 : Répartition des individus par région	29
Figure 12 : Répartition par diagnostic	31
Figure 13 : Répartition des cas par localité de la tuberculose des 4 régions	32
Figure 14 : Répartition par date de déclaration de la région Maghnia	35
Figure 15 : Répartition par date de déclaration de la région Beni Boussaid.....	35
Figure 16 : Répartition par date de déclaration de la région Merssa Ben Mhidi	36
Figure 17 : Répartition par date de déclaration de la région Bab El Assa	36
Figure 18: Répartition par sexe des 04 régions	37
Figure 15: Répartition par tranches d’âges (Maghnia)	39
Figure 16: Répartition par tranches d’âges (Bab El Assa)	39
Figure 17: Répartition par tranches d’âges (Marssa Ben Mhidi)	40
Figure 18: Répartition par tranches d’âges (Beni Boussaid)	40
Figure 19: Répartition par résultats du traitement pour chaque région à gauche et les 4 régions à droite	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des 104 oligonucléotides utilisés en spoligotypage correspondant aux espaceurs connus chez MTBC	10
Tableau 2 : Répartition des individus par région et taux d'incidence	29
Tableau 3 : Répartition de la tuberculose selon les régions de Tlemcen	30
Tableau 4 : Répartition par diagnostic	31
Tableau 5 : Répartition par localité des 4 régions	32
Tableau 6 : Répartition par date de déclaration des 4 régions	34
Tableau 7 : Répartition par sexe au niveau des 4 régions	37
Tableau 8 : Répartition par tranches d'âges des 4 régions	38
Tableau 9 : Statistiques descriptive pour l'âge des 01 régions	38
Tableau 10 : Répartition résultats du traitement des 04 régions	41

Introduction

On croit souvent que la tuberculose est une maladie du passé alors que selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) on estime que 10,4 millions de personnes ont contracté la tuberculose dans le monde en 2015, ce qui correspond à une incidence mondiale de 142 cas de tuberculose pour 100 000 habitants et plus de 1.8 millions de personnes décèdent chaque année de la tuberculose (TBC), ce qui en fait la maladie infectieuse la plus meurtrière au monde. Un malade meurt toutes les trois minutes, plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire alors que tous pourraient être soignés (OMS, 2016).

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

La tuberculose multi résistante représente une des menaces très sérieuses pour le contrôle de la tuberculose car le traitement fait appel à des médicaments dits de seconde ligne, moins efficaces, plus toxiques, plus coûteux et dure plus longtemps que le traitement standard de la tuberculose à germe sensible. En outre, les malades atteints de tuberculose multi résistante peuvent rester contagieux plus longtemps que les autres et transmettre les germes à leur entourage pendant une période plus longue, contribuant ainsi à l'extension de la maladie dans la population. (J.-P. Zellweger., 2011).

Dans ce contexte-là, la réalisation d'une étude épidémiologique devient une nécessité pour avoir une idée sur la distribution de cette maladie entre les régions au court du temps en fonction de plusieurs variables. Notre étude fait partie de cette stratégie.

Synthèse

Bibliographique

1- Généralité sur la tuberculose

La tuberculose est une maladie provoquée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, qui touche le plus souvent les poumons. Elle se transmet lors de l'expectoration de gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes infectées par ce dernier (OMS, 2018).

1.1- La tuberculose pulmonaire :

Cette forme de tuberculose (TP) affecte principalement les sommets lobaires et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire. Cette localisation prédominante pourrait s'expliquer par la circulation lymphatique réduite aux apex et par le fonctionnement aérobie de la bactérie.

Dans les pays avancés, le risque de contamination est globalement considéré comme faible. Le développement d'une tuberculose active correspond généralement à une réactivation endogène de l'infection. Dans les pays à forte endémie tuberculeuse, il s'agit le plus souvent d'une réinfection exogène.

Sur le plan clinique, il est classiquement retrouvé une toux chronique, des expectorations muco-purulentes, une anorexie, une perte de poids, une fièvre plutôt vespérale, des sueurs nocturnes et des crachats hémoptoïques, voire une hémoptysie (LAWNSD et al.,2011).

Il est aussi possible que les patients ne présentent aucun signe ou symptôme de la maladie (STORLA DG et al.,2011).

1.2- La tuberculose extra pulmonaire :

Les tuberculoses extra-pulmonaires (TEP) représentent un pourcentage croissant de toutes les formes de tuberculose, atteignant 20 à 40 % d'entre elles selon les séries. La proportion de TEP semble plus élevée chez les sujets de peau noire, les femmes et les patients immunosupprimés ; une proportion non négligeable des sujets atteints ont une radiographie du thorax normale lors du diagnostic. Les atteintes les plus fréquentes sont ganglionnaires, pleurales ou ostéo-articulaires. Les tuberculoses digestives, urogénitales ou méningées ne sont pas rares et leur diagnostic est souvent différé par un diagnostic différentiel large et par des tests diagnostiques qui manquent de sensibilité, y compris les cultures et les tests d'amplification génique.(J.Mazza-Stalderalet al.,2012).

1.3. *Mycobacterium tuberculosis*:

M. Tuberculosis est un bacille fin légèrement incurvé a extrémités arrondies dont la longueur varie entre 2 à 12 µm et le diamètre est compris entre 0.2 à 0.3 µm, immobile, a capsulé aérobie stricte intra et extracellulaire et se présente en petits amas ou sous forme isolée.

En milieu solide les mycobactéries donnent des colonies d'aspect caractéristique (aspect en chou-fleur) de même l'examen direct en milieu liquide montre un aspect caractéristique en corde. (Mayer et al., 1980)

Le *M. tuberculosis* est très sensible à certains agents physiques telle que la chaleur, la lumière solaire, les rayons X et /ou UV. Il est peu sensible à d'autres agents : acides et bases diluées et il résiste par contre au froid et à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans les produits contaminés telle que les produits d'expectoration.

Ces bactéries ne sont pas colorables par les colorants usuels mais peuvent être en revanche colorées par la fushine phéniquée ou l'auramine à chaud selon la méthode de ZIEHL NELSEN et de conserver ces colorants malgré l'action conjoint de l'acide et l'alcool d'où la nomination acide-alcoolrésistantes (BAAR) ; cette propriété peut être perdue partiellement par certains mycobactéries ayant une croissance rapide ou lors de la croissance en modèle cellulaire in vitro (Grosset J et coll., 2011).

2. Caractéristiques du génome de *M. tuberculosis*

Le génome d'une souche *M. tuberculosis* de référence utilisée jusqu'à nos jours, la souche H37Rv a été séquencé et annoté en 1998 (Cole et al., 1998). Le génome est constitué d'un chromosome unique et circulaire de 4.411.532 paires de bases, comprenant 3995 phases de lecture et formant environ 4000 gènes (figure 1). L'ADN de *M. tuberculosis* présente un taux élevé en guanine et en cytosine (65,6%) sauf dans quelques régions particulières telles que les gènes qui codent pour les protéines transmembranaires. Une grande partie des gènes (6% du génome) semble coder pour des enzymes impliqués dans la synthèse et la dégradation de lipides. Plus de 50% des protéines codées ont des fonctions connues actuellement.

L'homologie entre les ADN des différentes sous-espèces est très élevée (>99,9%) ce qui fait qu'il s'agit stricto sensu d'une seule espèce bactérienne. Le génome est aussi caractérisé par l'utilisation du codon GuanineTyrosine-Guanine (GTG) comme codon d'initiation dans plus de 35% des gènes (Garnier et al., 2003; Smith et al., 2009).

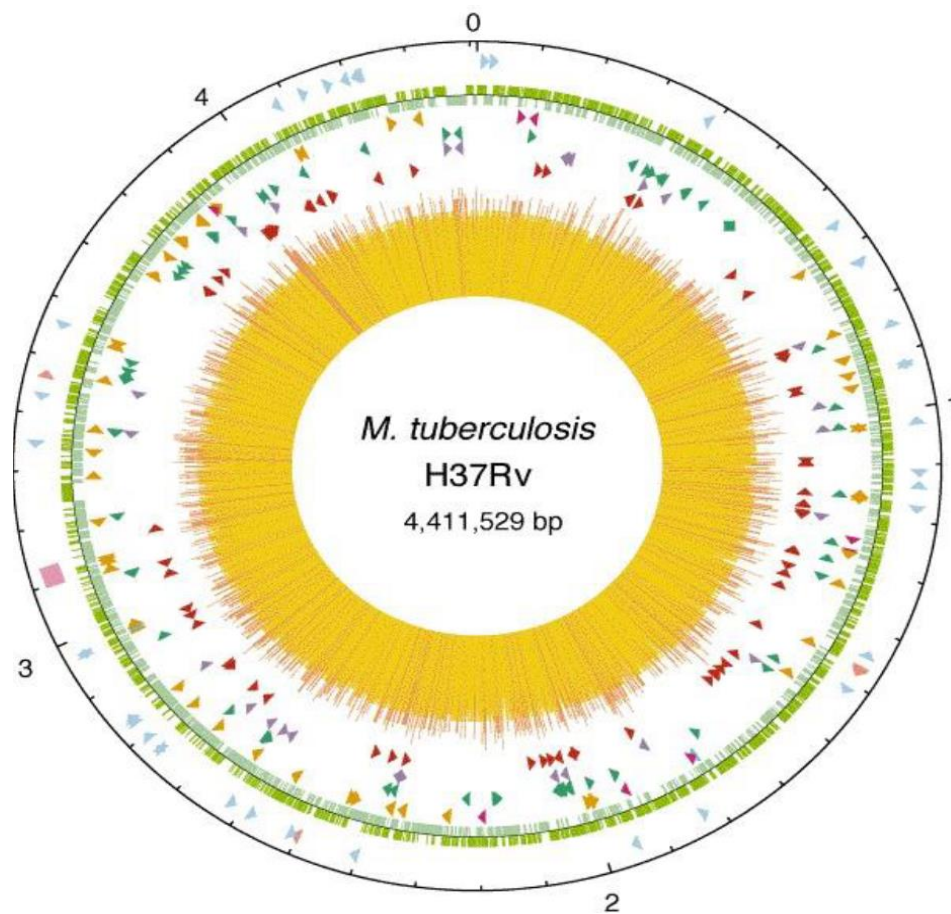


Figure 1: Représentation du génome de *M. tuberculosis* H37Rv

Le cercle extérieur indique l'échelle en megabases, 0 représente l'origine de répliation. Le premier cercle de l'extérieur représente les positions des gènes codant des ARN stables (ARNt en bleu, les autres en rose) et la région « Direct Repeat » (carré rose); le second cercle de l'intérieur montre les séquences codantes par brin (dans le sens horaire, vert foncé; antihoraire, vert clair); le troisième cercle représente les séquences répétées (les séquences d'insertion en orange; la famille REP13E12 en rose foncé; les prophages en bleu); le quatrième cercle montre les positions des membres de la famille des PPE (en vert); le cinquième cercle montre les membres de la famille des PE (en violets, à l'exclusion des PGRS); et le sixième cercle montre les positions des séquences PGRS (en rouge foncé). L'histogramme du centre représente le contenu en G+C, avec <65% G+C en jaune, et > 65% G+C en rouge. La figure a été générée avec le logiciel DNASTAR®. (Cole *et al.*, 1998).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

2.1. LES MARQUEURS GENETIQUES DE *M. tuberculosis*

Le génome de *M. tuberculosis* est aussi caractérisé par des séquences nucléotidiques particulières polymorphes utilisées comme des marqueurs génétiques d'évolution et/ou d'épidémiologie. Ces marqueurs sont utilisés pour des études d'épidémiologie moléculaire, de classification ou de phylogénie. Parmi ces marqueurs génétiques, on trouve des séquences répétées (les CRISPR, les mini satellites ou les éléments d'insertion), des délétions ou insertions de courts ou de longs fragments d'ADN, des régions PE (Proline – Acide Glutamique) et PPE (Proline – Proline - Acide Glutamique) ou tout simplement des variations nucléotidiques individuelles ou SNPs.

Des techniques de typage spécifiques du MTBC conçues pour la détermination de ces variations au niveau de ces marqueurs ont été développées telles que : la RFLP IS6110 (**Van Embden et al., 1993**), qui fut longtemps la méthode de référence, le spoligotypage (**Kamerbeek et al., 1997; Zhang et al., 2010**), les MIRU-VNTR (« Mycobacterial Interspersed Repetitive Units – Variable Number of Tandem Repeat ») (**Supply et al., 2000; Supply et al., 2006**), et depuis peu la génomique comparative par séquençage de nouvelle génération (« Whole Genome Sequencing » - WGS / « Next Generation Sequencing » - NGS : séquençage du génome de nouvelle génération).

2.1.1. Les éléments d'insertion (IS)

Le génome des mycobactéries présente 29 différentes séquences d'insertion transposables de taille de l'ordre de 1,4-2,5kb pouvant s'insérer dans de multiples sites du génome (**Gordon et al., 1999**). Des régions « Hotspot » d'intégration de ces IS sont retrouvées au niveau d'autres familles de séquences telles que la région « Direct Repeat » (DR), les PE/PPE (Proline-Acide Glutamique / Proline-Proline-Acide Glutamique) ou des gènes codant pour des antigènes potentiels (**Cole et al., 1998; Warren et al., 2000**). L'IS le plus étudié chez les MTBC est l'IS6110 de taille égale à 1361 paires de bases (**Thierry et al., 1990**).

Le polymorphisme du nombre et de la position des IS6110 dans le génome des souches du MTBC a été utilisé pour leur génotypage (**Van Embden et al., 1993**). Les IS6110 sont conservées et très répandues dans les bactéries MTBC. Le génome de H37rv possède 16 copies IS6110 réparties de manière inéquitable sur tout le génome (figure 2) (**Cole et al., 1998**). Les rôles biologiques des IS ou la conséquence de leur insertion dans le génome de *M. tuberculosis* ne sont pas encore bien connus même si l'insertion de IS6110 peut avoir des

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

sur tout le génome. Dans le génome de H37Rv, une centaine de régions PE/PPE ont été identifiées. Celles-ci ont été classées en 3 sous-familles, selon la nature et la présence ou non de motifs répétés associés aux PE/PPE : les PE-PGRS, les PPE-MPTR et les PE ou PPE.

La sous-famille des PGRS ou « polymorphic GC-rich sequences » particulièrement riche en G+C sont organisées en microsatellites dont les motifs varient d'une souche de mycobactérie à une autre. La classe PE_PGRS comporte 61 membres. Elle est caractérisée par des motifs répétés en tandem, c'est-à-dire en unité monomérique associées aux PE ou aux PPE. Les PE_PGRS sont retrouvées exclusivement dans les bactéries MTBC.

Les fonctions de tous les gènes PE/PPE n'ont pas été précisées, il semble qu'ils soient impliqués dans des facteurs de virulence de la bactérie tels que la persistance des mycobactéries (Camacho *et al.*, 1999; Talarico *et al.*, 2005).

2.1.3. Les prophages PhiRv1 et PhiRv2

Deux régions du génome de H37Rv possèdent des organisations similaires avec des gènes phagiques adjacents situés dans un même locus et ont été considérées comme des prophages dénommés PhiRv1 et PhiRv2 respectivement (Cole *et al.*, 1998). La présence et/ou la localisation des gènes de PhiRv1 semble être assez variable d'une souche à une autre. Une étude comparative des régions de différences entre quelques mycobactéries a en effet montré que le prophage PhiRv1 est absent dans 16% des souches cliniques étudiées et aussi absent chez la souche vaccinale BCG (Mahairas *et al.*, 1996). Les gènes du prophage PhiRv2 sont généralement toujours présents et sont relativement plus stables. La position des 2 prophages dans le génome de H37rv est représentée dans la figure 16. Le prophage PhiRv1 possède 7 sites d'attachements potentiels (ATT) dans le génome de H37Rv (Bibb et Hatfull, 2002; Bibb *et al.*, 2005; Hendrix *et al.*, 1999).

Le prophage PhiRv1 est par ailleurs flanqué de séquences REP13E12 (§ 1.3.4.4-a). Il a été suggéré que l'opéron biotine de la souche H37Rv a d'abord été interrompu par des séquences REP13E12 suite à un stress. Cette séquence REP13E12 aurait ensuite servi de site d'insertion du prophage PhiRv1 dans le génome de H37Rv (Gordon *et al.*, 1999). Le rôle biologique de ces prophages dans les bactéries MTBC n'est pas encore clairement établi. Leur présence semble cependant indiquer leur contribution dans des transferts horizontaux impliqués dans la dynamique et la structure du génome des bactéries MTBC.

2.1.4. Les séquences répétées

a) Les éléments REP13E12

Il s'agit de séquences répétées, de la famille des séquences entrecoupées ou «Interspersed sequences », de 1,3 kb à 1,5 kb. Leur dénomination vient des répétitions (REP) mises en évidence dans le cosmide MTCY13E12. On retrouve 7 éléments REP13E12 dans le génome de la souche H37Rv. Les protéines REP13E12 n'ont aucune homologie de séquences avec des protéines connues. Ces REP13E12 semblent être uniquement observées dans les bactéries MTBC. Le rôle des REP13E12 n'est pas encore connu. Leur expression serait induite en réponse à une altération de l'ADN. Dans le génome de H37Rv, 4 régions REP13E12 possèdent des sites d'attachement potentiels pour le prophage PhiRv1 (Bibb *et al.*, 2005; Cole *et al.*, 1998; Gordon *et al.*, 1999).

b) Le locus DR

Le locus DR (« Direct Repeat ») fait partie des séquences de la famille des CRISPR (« Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats ») (Marraffini et Sontheimer, 2010a). Le locus DR chez *M. tuberculosis* est formé par des séquences nucléotidiques identiques répétées (les DR) de 36 pb entrecoupées par de courtes séquences uniques, non variables, de 35 à 41 pb appelées espaceurs. La structure de la région DR qui est unique chez *M. tuberculosis* est montrée sur la figure 3.

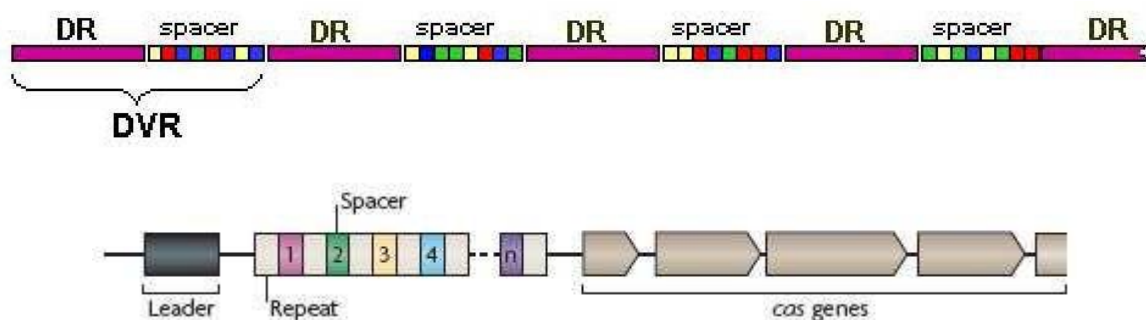


Figure 3: Structure de la région DR (Marraffini et Sontheimer, 2010b)

L'ordre des espaceurs est identique chez toutes les souches mais leur présence/absence varie d'un isolat à l'autre. Quatre-vingt-quatorze espaceurs ont été retrouvés jusqu'à maintenant dans toutes les souches du MTBC dont certains espaceurs spécifiques de certaines espèces (tableau 1) (Caimi *et al.*, 2001; Van der Zanden *et al.*, 2002).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Tableau 1: Liste des 104 oligonucléotides utilisés en spoligotypage correspondant aux espaceurs connus chez MTBC (*Van der Zanden et al., 2002*).

Les espaceurs dans les cellules bleues correspondent aux 43 espaceurs utilisés par *Kamerberck et al. en 1997* pour le spoligotypage classique.

*Sequences données dans le sens 3' → 5'

Numéro	Numéro espaceur en spoligotypage	Numéro espaceur dans le génome	séquence des oligonucléotides (5' → 3')	Numéro	Numéro espaceur en spoligotypage	Numéro espaceur dans le génome	séquence des oligonucléotides (5' → 3')
1	1	2	CGCTCCCCTAGTCGT	53	-	17	TCTTGAGCAACGCCATC
2	2	3	TGGGCGACAGCTTTGA	54	-	45	AAGTTGGCGCTGGGG
3	3	4	CTTCCAGTGATCGCCTT	55	-	48	AACCGTCCCACCTG
4	4	12	TCATACGCCGACCAATC	56	-	49	AACACTTTTTTTGAGCGTGG
5	5	13	TTCTGACCACTTGTGCG	57	-	50	CGGAAACGCAGCACC
6	6	14	TCATTTCCGGCTT	58	-	54	CGATCATGAGAGTTGCG
7	7	15	TGAGGAGAGCGAGTACT	59	-	55	TTTTCGCTGTTGTGGTTCT
8	8	18	TGAAACCGCCCCAG	60	-	56e	AGCACCTCCCTTGACAA
9	9	19	ACTCGGAATCCCATGTG	61	-	57	TGCTGACTTCGCCTGTA
10	10	20	CTCTAGTTGACTTCCGG	62	-	58	CGAGCAGCGGCATAC
11	11	21	CAGGTGAGCAACGGC	63	-	59	GCATCCACTCGTCGC
12	12	22	ATGGGATATCTGCTGCC	64	-	60	TGGTAATTGCGTCACGG
13	13	23	ATTGCCATTCCCTCTCC	65	-	61	ACCATCCGACGCAGG
14	14	24	TTTTCGGTGTGATCGGA	66	-	66	CCACGCTACTGCTCC
15	15	25	TGAATAACCGCGCAGTGAAT	67	-	67	CACCGCCGATGACAG
16	16	26	TCGCACGAGTTCCCG	68	-	68	GTGTTTCGGCCGTGC
17	17	27	CCGGCAACAATCGCG	69	-	69	GTTGCATTGCTGACTG
18	18	28	TGCAGATGTTCCGGG	70	-	70	GGCGGCCCGGAGAA
19	19	29	TTGCGCTAACTGGCTTG	71	-	71	TTCCATGACTTGACGCC
20	20	30	ATTTCTTGACCTCGCC	72	-	72	CGATGCGGCCACTAG
21	21	31	CGATGTCGATGTCCCAA	73	-	73	GCTGACCCCATGGATG
22	22	32	ACGGCACGATTGAGACA	74	-	74	CAACAAGGTCTACGCGT
23	23	33	GTCCAGCTCGTCCGT	75	-	75	GATCAGGCGAAGGCG
24	24	34	GCCTGCTGGGTGAGA	76	-	76	ATTGCAGCGACGGGC
25	25	35	GGAGCCGATCAGCGA	77	-	77	CAACGACGCTGTATTGG
26	26	36	CTTCAGCACCACCATCA	78	-	78	AGCAGCATGGACGGTTT
27	27	37	TTCGTGATCTTTCCCG	79	-	79	GCGGATGTGGTGGTC
28	28	38	GATCACAACCAACTAATG	80	-	80	GTACATAGCGAGCTG
29	29	39	GAAATACAGGCTCCACG	81	-	81	GCCGCGGTTTTCGTT
30	30	40	TCTTGACGATGCGGTTG	82	-	82	GGGGCGTGTGTTCTG
31	31	41	TTCGCGTCAGACAGGTT	83	-	83	CTGGTGTGCTTATGCCT
32	32	42	ACTCCCGACCAAATAGG	84	-	84	CAAATGTTTGACTGTGATC
33	33	43	TCGACACCACATGAC	85	-	85	TTGTGCGCGCCTTTTT
34	34	44	GAAGTCACCTCGCCC	86	-	86	GTTTCAGTTTTCTGTCCC
35	35	46	AGTCCGTACGCTCGAAA	87	-	87	CTGGTTGTTGCCCGG
36	36	47	CGAAATCCAGCACCACA	88	-	88	TGTTCCGGTGTCTCCTG
37	37	51	TTTGAGCGCGAACTCGT	89	-	89	TCATGACGAGCCCGCA
38	38	52	TGGATGGCGGATGCG	90	-	90	ACACGGCCTGATCGGT
39	39	53	AAATCGGCGTGGGTAAC	91	-	91	CGGATTGTCTGGCCC
40	40	62	TCATACAGGTCCAGTGC	92	-	92	TAAGCACGCTGTGTCA
41	41	63	GCTTTCCGGCTTCTATC	93	-	93	GACCACCGAATCACCAT
42	42	64	GACATGGACGAGCGC	94	-	94	TCTGGTAGTGGGCTTCT
43	43	65	CAGAATCGCACCGGG	95	-	11	ACATGCCGTGGCTCA
44	-	1	CAACCCGGAATTCTTGC	96	-	16	CACGACGTTAGGGCA
45	-	5	CAGGCGTGGCTAGG	97	-	5	CGGCAGGCGTGGCTA
46	-	6	GTCGCCGTAAGTGCC	98	-	6	CCGTGCGCGTAAAGTG
47	-	7	GTTGACCACGAATTTTCAG	99	-	17	GAGCAACGCCATCAT
48	-	8	GCTGGCGGCATCAT	100	-	11	TGAGCCACGGCATGT*
49	-	9	CCATATCGGGGACGG	101	-	16	ATGCCCTAACGTCGTG*
50	-	10	GCGTCGTGCCATCAG	102	-	5	TAGCCACGCTGCCG*
51	-	11	CCGTGCACATGCCGT	103	-	6	CACTTACGGCGACGG*
52	-	16	ACGTTAGGGCATGCAG	104	-	17	GATGATGGCGTTGCT*

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

L'évolution actuelle des espaceurs se fait de façon unidirectionnelle par délétion. Un espaceur perdu est enlevé en même temps que la région répétée qui lui est adjacente. Un bloc d'espaceurs peut être perdu au cours d'un seul ou de plusieurs événements évolutifs. L'acquisition hypothétique de la région DR des MTBC aurait été faite par transfert horizontal (**Bhaya *et al.*, 2011**).

Des études *in silico* sur cette famille de séquences ont montré la présence des gènes *cas* pour « CRISPR-associated » associés aux séquences CRISPR. On peut retrouver de nombreux gènes *cas* selon les génomes (**Haft *et al.*, 2005; Jansen *et al.*, 2002**). Ces gènes CAS ont des homologies de séquence avec des gènes impliqués dans la recombinaison et la réparation d'ADN, et ont différentes fonctions dans la mécanique des CRISPR.

De récentes découvertes ont montré que les séquences des espaceurs composant les CRISPR correspondent à des portions d'éléments mobiles, comme des ADN de bactériophages ou de plasmides. Le rôle hypothétique de la région DR est la prévention de l'invasions par des éléments exogènes, ce qui implique aussi probablement un rôle dans le maintien de l'intégrité du génome bactérien (**Barrangou *et al.*, 2007; Comas *et al.*, 2009; Van der Oost *et al.*, 2009**).

La région DR présente un niveau de polymorphisme suffisant pour pouvoir classer phylogéographiquement les souches du MTBC. Ce polymorphisme est à la base du spoligotypage (§ 1.3.5.1.) (**Kamerbeek *et al.*, 1997**), une technique de génotypage spécifique du MTBC. Quarante-trois espaceurs les plus polymorphes ont été utilisés pour le typage classique des mycobactéries (**Kamerbeek *et al.*, 1997**). Des études pour augmenter le niveau de discrimination du spoligotypage ont été faites plus tard utilisant 25 espaceurs de plus en même temps que le développement d'une technologie sur microbilles qui remplace progressivement la technique classique sur membrane (**Brudey *et al.*, 2004; Cowan *et al.*, 2004; Van der Zanden *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2010**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

2.1.5. Les minisatellites

Des séquences classées parmi les minisatellites et localisées sur différents locus dans le génome sont nommées MIRU (« Mycobacterial Interspersed Repetitive Units ») et sont présentes dans le génome des MTBC. Ce sont des séquences nucléotidiques répétées en tandem avec des unités de taille comprise entre 46pb et 111pb. Ces séquences sont retrouvées généralement dans les régions intergéniques (Supply *et al.*, 2000). 41 locus ont été décrits dans le génome de H37Rv (figure 4). Les rôles des MIRU sont méconnus. Le nombre de copies des motifs entre les différentes souches de MTBC est très variable. Ce polymorphisme de niveau très élevé est à la base de la méthode de typage spécifique du MTBC décrite dans le paragraphe § 1.3.5.2.

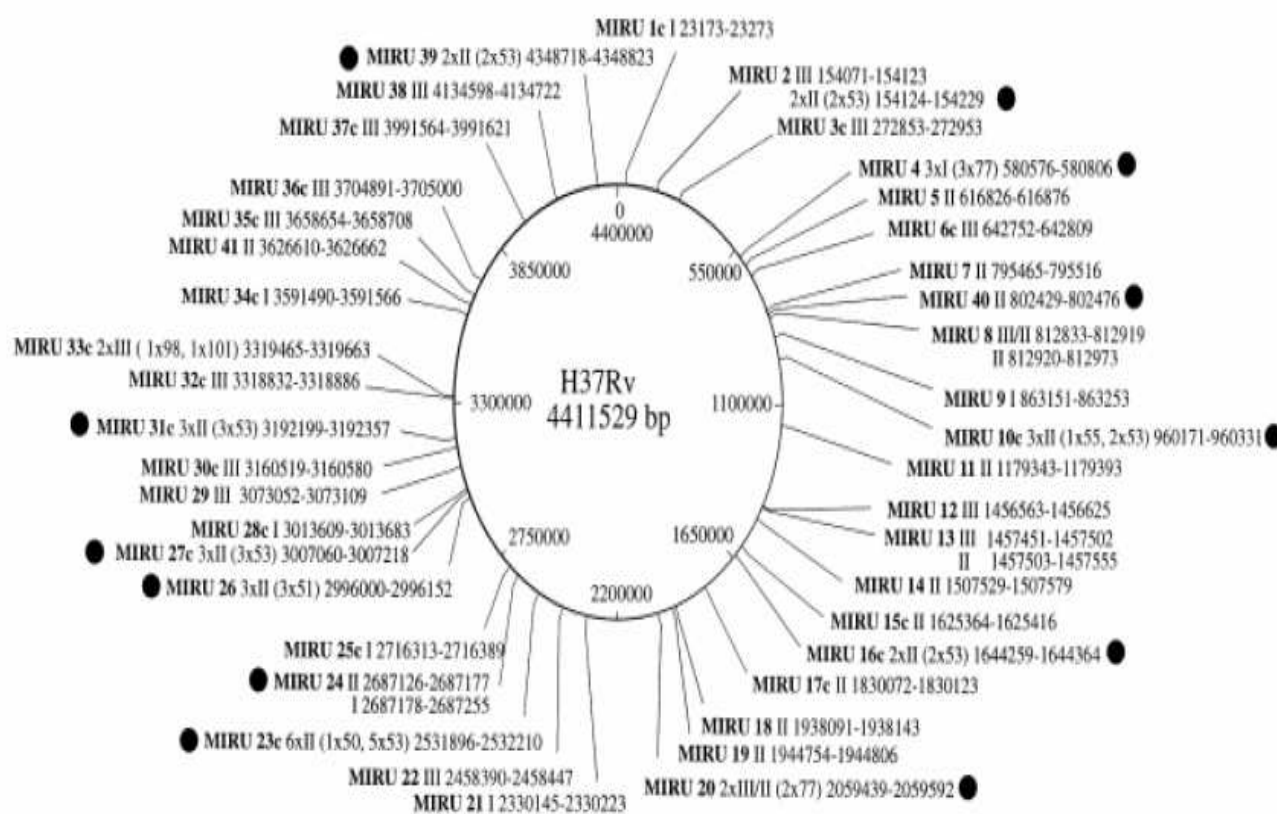


Figure 4: Distribution des 41 locus MIRU sur le génome de H37rv

Le numéro du locus est indiqué en gras. « c » désigne les MIRU orientés en sens contraire défini par Cole *et al.* (Cole *et al.*, 1998). I, II, III indique le type de MIRU. Les 12 locus utilisés par Supply *et al.* (2000) sont repérés par un rond noir.

3. Prévention, Traitement et résistance:

Le BCG est atténué de *M. bovis* dérivée par Calmette et Guérin en 1921. Confère une immunité cellulaire relative. Ce vaccin protège pendant au moins 10 à 15ans avec une efficacité variant de 50 à 60% entre les formes pulmonaires (**Lebel., 2005**). L'immunité liée à cette vaccination est partielle, essentiellement contre les conséquences de la primo-infection et en particulier contre les tuberculoses aiguës (miliaire et méningite) de l'enfant (**Ait Khaled et Enarson., 1999**).

Cependant, la paroi des mycobactéries est la principale cause d'une résistance naturelle vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotique. La perméabilité de la paroi est faible, celle-ci est liée à sa structure, au système d'efflux, production d'enzymes in-activatrices et le manque d'affinité pour la cible (**Jarlier et Nikado., 1994**) En plus de cette résistance naturelle, les BK peuvent acquérir des mutations ponctuelles chromosomiques, qui touchent soit des protéines cibles de certains antibiotiques, soit les enzymes impliqués dans l'activation des ATB.

L'apparition des souches résistantes est due à plusieurs facteurs : temps de génération long, capacité de rester en état de latence, capacité de vivre dans des cavités très peu accessible aux ATB. La résistance acquise de *M.tuberculosis* aux ATB est causée par une sélection de mutants résistant lors d'un traitement inadéquat (résistance secondaire). Après sélection de bacilles résistants, les malades peuvent contaminer leur entourage, les nouveaux contaminés s'ils deviennent malades, développent une TBC à bacille résistants (résistance primaire) présentant des profils de résistance identique à ceux des bacilles du contaminant (**Gillespie., 2002**).

Les antituberculeux de première intention sont au nombre de 5 : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), streptomycine (S) ethambutol (E). Le court traitement standard essentiel pour la TB à bacilles sensibles est constitué par une quadrithérapie (HRZE) durant 4 mois, suivi d'une bithérapie pendant 2 mois (RH) (**Zellweger, 2007 ; Fonseca et al., 2015**).

L'isoniazide est l'antibiotique clé de la poly-chimiothérapie, connu pour sa grande; activité bactéricide en phase active (**Gillespie., 2000**). Il doit être activé dans la cellule par la catalase peroxydase (codée par le gène katG) (**Jain et al., 2008**). Néanmoins, certains isolats expriment des résistances chromosomique vis-à-vis de cet antituberculeux.

À titre d'exemple, la mutation Ser315thr est la plus répandue dans les isolats cliniques (**Camirero et al., 2010**), ce qui inhibe l'activité réductase de la protéine porteuse de

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

l'enoyl-acyl (gène *inhA*), qui est impliquée dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques.

Cette mutation se manifeste par des altérations du métabolisme des protéines, des acides nucléiques, glucides et lipides et favorise également la formation des radicaux libres oxygénés (**Lebel., 2005**). 20 à 34% des souches résistantes possèdent des mutations uniquement dans la région promotrice du gène *inhA* soit seul, soit en association avec des modifications du gène *kat G* (**Herman et lagrang., 2000**).

La rifampicine est un antibiotique bactéricide, dérivé semi synthétique de la rifampicine β , elle cible la sous unité β de l'ARN polymérase et bloque l'élongation de la chaîne d'ARN (**Laurenzo et Mousa., 2011**). Elle fait une liaison covalente avec la sous unité β de l'ARN polymérase (codée par le gène *rpoB*) et cause la mort de la bactérie par blocage transcriptionnel (**Herman et lagrang., 2000**).

La Pyrazinamide est une drogue à effet bactéricide, active dans la vacuole du macrophage qui est à pH acide et son introduction a permis de réduire la durée du traitement.

Elle possède une capacité unique d'inhiber les bacilles semi-dormant qui persistent dans l'environnement acide à l'intérieur des macrophages (**Njire et al., 2016**).

Elle nécessite une activation par la pyrazinamidase (codée par le gène *pncA*) et cause la bactéricide en inhibant le transport membranaire. Cette molécule est contre-indiquée lors de maladie chronique du foie, les régimes thérapeutiques recommandés sont 2 SHRE, 4RH ou 2SHE/10HE) (**Ait Khaled et Enarson., 1999**).

Ethambutol a un effet bactériostatique, utilisé pour empêcher l'émergence de la résistance. Il cible l'arabinosyl-transférase (codée par 3 gènes organisés en un opéron *embCAB* de 10 kb) et inhibition de la synthèse de l'arabinogalactane, par blocage du transfert des acides mycoliques (**Gupta et Anupurba., 2015**). 47 à 62 % des souches ayant des mutations localisées dans le gène *embB*, de l'opéron *embCAB*, possèdent un haut niveau de résistance (**Herrman et larange., 2000**).

La Streptomycine est le 1^{er} antibiotique antituberculeux utilisé, de famille des Aminoglycosides (**Maitre et al., 2017**). Elle a une action bactériostatique et bactéricide par fixation sur les unités 30 S des ribosomes bactériens, dans la protéine ribosomale S12 et ARNr (**Lebel, 2005**). La résistance de la streptomycine est causée par des mutations sur la protéine S12 codée par le gène *rpset* l'ARN 16s, codé par le gène *rrs* (**Zhang et Yew.,2009**).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Ces mutations provoquent des erreurs du code génétique et élabore des protéines non fonctionnelles (Lebel, 2005).

Comme toute autre bactérie, *M. tuberculosis* acquière des mutations durant la réplication du génome. Certaines de ces mutations mènent au développement d'une résistance aux antituberculeux. L'incidence de ces mutations est basse : 10^{-5} pour l'isoniazide et 10^{-7} pour la rifampicine (Maitre et al., 2017).

En cas de résistance aux deux antituberculeux majeurs de 1ère ligne, à savoir l'isoniazide et rifampicine, on parle alors d'une souche MDR (Multi Drug-Résistance) (Maitre et al., 2017). Ce type de souche constitue un danger global et survient plus fréquemment chez des cas déjà traités (résistance secondaire), comparé à ceux non traités (résistance primaire) (SchÖn et al., 2016).

Les principaux médicaments antituberculeux de 2ème ligne sont : Amikacine (AMK), polypeptides (capriomicine), fluoroquinolones (FQ), ethionamides, cyclosérine, acide para-aminosalicylique et oxazolidinones (Van Vooren., 2010).

3.1. Diagnostique de la maladie :

3.1.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur des critères d'orientation (cliniques et radiologiques) et sur des critères de certitude (bactériologiques)

a) Cliniques :

- Les signes fonctionnels : ne sont pas spécifiques et peuvent évoquer n'importe quelle autre affection respiratoire : toux et expectoration, parfois accompagnés de douleur thoracique et/ou de dyspnée.
- Les signes généraux : fièvre en moyenne à 38°C le soir, sueurs nocturnes profuses, anorexie, asthénie sont peu spécifiques et c'est leur persistance, accompagnée d'un net amaigrissement, qui inquiète le malade).
- Plus des 95% des malades qui présentent une toux ne sont pas des tuberculeux ; il est donc indispensable d'éliminer les autres affections respiratoires aiguës ou chroniques (MNLAT., 2007).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

b) Radiologiques :

- Radiographie thoracique : La localisation pulmonaire de la tuberculose étant plus fréquente, une radiographie pulmonaire constitue un examen de base. Toute image suspecte peut faire l'objet d'investigations radiologiques complémentaires.
- Points pratiques :
 - Aucune image radiologique anormale n'est spécifique de la tuberculose pulmonaire.
 - Devant toute image évocatrice de tuberculose active des examens bactériologiques répétés doivent être demandés (**Ait khaled et al., 1999**).

Examens bactériologiques Quelle que soit la localisation de la tuberculose, il faut effectuer des examens bactériologiques pour obtenir la confirmation de la tuberculose. La recherche des BK se fait sur des expectorations matinales ou sur tout autre prélèvement spécifique de la localisation extra pulmonaire. Les échantillons envoyés au laboratoire sont examinés au microscope, puis mis en culture. Tout échantillon d'expectoration qui n'est pas examiné sur place doit être conservé et transporté selon des règles strictes (**Ait khaled et al., 1999**).

c) Techniques moléculaires et antigéniques d'identification des cultures

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique. Mais elle nécessite plusieurs semaines pour aboutir. Les techniques moléculaires et antigéniques permettent de contourner la lenteur de la culture.

L'identification des souches à partir de leur isolat en culture, par hybridation moléculaire à l'aide de sondes nucléiques, permet de différencier les mycobactéries du complexe tuberculosis des mycobactéries atypiques (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. goodii*).

La détection par immuno-chromatographie de protéines secrétées spécifiquement par les mycobactéries est aussi fiable que la méthode par hybridation. Elle permet d'obtenir un résultat en 15 minutes (**Truffot-Pernot C et al 2011**). Des antibiogrammes doivent être ensuite réalisés par la méthode des proportions (méthode de référence) pour tester les résistances aux antituberculeux.

Les tests d'amplification génique (TAG) ont pour objectif d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique de manière à permettre sa détection. Ils permettent théoriquement de détecter rapidement la présence de *M. tuberculosis complex* dans les prélèvements en cas d'examen microscopique négatif.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

L'amplification génique par réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction en anglais, ou PCR) permet de détecter des mutations génétiques ponctuelles de *M. tuberculosis* complex impliquées dans les résistances aux antibiotiques.

L'utilisation de la PCR directement sur les prélèvements, bien que très spécifique, est moins sensible pour le diagnostic de tuberculose que la culture classique. Sa réalisation n'est justifiée que dans certaines situations. Sa positivité peut contribuer à rapidement conforter une présomption diagnostique, à identifier une culture en milieu liquide ou à différencier une tuberculose d'une infection à mycobactérie atypique (**Jouveshomme S et al 2001**).

Les résultats des TAG sont obtenus très rapidement (potentiellement 24 heures, voire 1 heure avec la PCR en temps réel). Les TAG se sont révélés moins performants en routine que la culture. La sensibilité est globalement la même pour toutes les méthodes. La valeur prédictive d'un résultat positif est proche de 100 % en cas d'examen microscopique positif, mais s'effondre en cas d'examen microscopique négatif (**Truffot-Pernot C et al 2011**).

Les TAG trouvent leur indication dans l'identification des bacilles de *M. tuberculosis* complex des prélèvements positifs à l'examen en microscopie. Ces tests présentent un intérêt particulier en cas d'immunodépression profonde

3.1.2. Diagnostic des tuberculoses extra -pulmonaires chez l'adulte

Les tuberculoses extra-pulmonaires les plus fréquemment rencontrées chez l'adulte sont celles qui touchent la plèvre et les ganglions extra-thoraciques. Complémentairement à l'examen histologique, qui ne donne qu'un diagnostic présomptif, une culture doit toujours être effectuée sur le matériel prélevé afin d'obtenir la confirmation de la maladie en fonction de la localisation de la tuberculose. Il détaille également les examens de diagnostic à envisager. (**Ait khaled et al., 1999**). (**Montaniet Tcherakian., 2009**)

Pour chaque localité, on distingue différents symptômes cliniques : Des douleurs dorsales, tassements vertébraux, abcès para-vertébraux, douleur radiculaire et signes neurologiques pour la colonne vertébrale. Masse abdominale et diarrhées pour le tube digestif, Mictions fréquentes, dysurie hématurie et pyurie stérile, douleurs lombaires et masse lombaire pour les reins et voies urinaires. Douleur et masse dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen pour la localité du foie. (**Montani et Tcherakian., 2009**)

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Au même titre que les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses extra-pulmonaires doivent être confirmées bactériologiquement (prouvées).

- Il faut demander systématiquement sur tout matériel prélevé :

- ✓ Un examen microscopique direct.
- ✓ Une culture avec identification de la mycobactérie en croissance. La culture permettra de réaliser ultérieurement un antibiogramme.
- ✓ La recherche de *M. tuberculosis* effectuée sur tout type de prélèvement adéquat : le liquide d'épanchement de séreuses, liquide céphalo rachidien (LCR) ou encore fragments de biopsie peuvent être adressés au laboratoire pour une culture. Le prélèvement doit être fait avec une asepsie rigoureuse pour permettre une mise en culture directe sans décontamination préalable. Il ne doit en aucun cas être placé dans du formol, qui tue les bacilles (Ait khaled & al., 1999) ; (Montani&Tcherakian,2009).

3.1.3. Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

La tuberculose de l'enfant représente 5 à 20 % des cas déclarés selon les pays. Dans les pays en développement, l'incidence des cas déclarés est plus faible que l'incidence réelle de la maladie, car seulement 30 à 60 % des cas sont diagnostiqués. Ce taux est encore plus faible chez l'enfant, chez qui le diagnostic est plus difficile à établir.

Elle est asymptomatique. Son diagnostic chez l'enfant est établi, dans le cadre d'un dépistage au contact d'un cas de tuberculose contagieuse, devant une réaction tuberculinique(en l'absence de cicatrice du BCG) sans signe clinique ni radiologique (Hussaini et al., 2012).

a) Intradermoréaction à la tuberculine IDR

C'est la seule méthode actuellement validée, en dépit de ses limites, pour la mise en évidence d'une réponse immunologique signant l'infection tuberculeuse. Cependant, plusieurs limites en gênent l'interprétation, concernant la sensibilité, la spécificité et la variabilité. L'interprétation des résultats doit se faire en fonction de la notion de vaccination par le BCG, et est guidée par la définition de «seuils» (critères de diagnostic) de tuberculose évolutive (Anane, 2003) ; (Mulenga et al., 2011).

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

b) Radiologie

Une radiographie du thorax de bonne qualité (de face et de profil) est un examen indispensable devant toute suspicion de tuberculose de l'enfant (**Mulenga et al., 2011**).

c) Bactériologie

La tuberculose pulmonaire de l'enfant est pauci-bacillaire. La méthode de choix pour rechercher le BK consiste à prélever par tubage gastrique une partie du contenu de l'estomac, le matin au réveil, 3 jours de suite. Cela nécessite une courte hospitalisation de l'enfant (**Anane, 2003**) ;(**Mulenga et al., 2011**).

En Algérie, la bactériologie est rarement disponible, et quand elle l'est, un résultat n'est le plus souvent positif qu'à la culture. Ainsi, la décision thérapeutique est habituellement prise sans attendre les résultats trop tardifs de la culture (**Anane, 2003**).

4. Epidémiologie :

4.1. Epidémie de tuberculose dans le monde :

En 2016, l'incidence globale de la tuberculose a été estimée à 10.4 million (un intervalle de 8,8 à 12,2 million) l'équivalent de 140 cas/100 000 habitants. La plus part des cas étaient enregistrés dans l'Asie sud-est (45%) la région africaine (25%) et la région du pacifique occidental (17%). (**OMS 2017-2018**)

Les 30 pays avec la plus grande incidence comptent 87% de l'incidence globale et cinq d'entre eux ressortent avec l'incidence la plus large (56%) en 2016 qui sont : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le philippines et le Pakistan (**OMS 2017-2018**).

L'incidence annuelle relative au nombre de la population varie largement avec moins de 10 par 100 000 habitants dans les pays à revenu élevé jusqu'à entre 150-300 dans les 30 pays à la plus haute incidence et à plus de 500 dans peu de pays incluant la République populaire démocratique de Corée, le Lesotho, le Mozambique, le Philippine et le Sud Afrique. (**OMS 2017-2018**).

Une incidence de 10% (intervalle 8-12%) est retrouvée chez les patient HIV. Cette incidence est élevée dans les régions africaines dépassant les 50% dans le sud de l'Afrique. Parmi les 37 million de personnes vivant avec l'HIV le risque de développer une tuberculose était 21 fois (intervalle de 16-27) plus élevé que celui de la population générale.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Selon l’OMS, l’incidence de la tuberculose diminue lentement. Globalement, le taux de déclin était de 1.4% par an entre 2000 et 2016 et de 1.9% entre 2015 et 2016. Cela nécessite une accélération jusqu’à 4-5% par an en 2020 afin d’atteindre les objectifs de la stratégie End TB de l’OMS. Le déclin le plus rapide est dans la région européenne (4.6% de 2015 à 2016). (OMS 2017-2018).

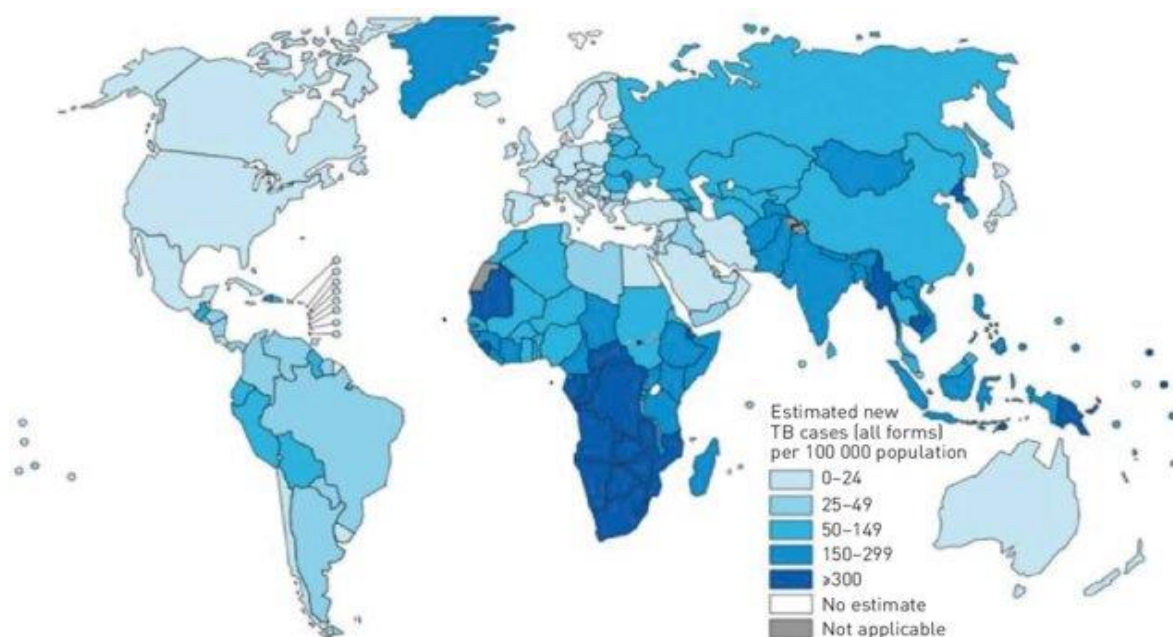


Figure. 5 : Incidence estimée de la tuberculose par pays en 2011 (Source : Global tuberculosis report 2012. WHO., 2012)

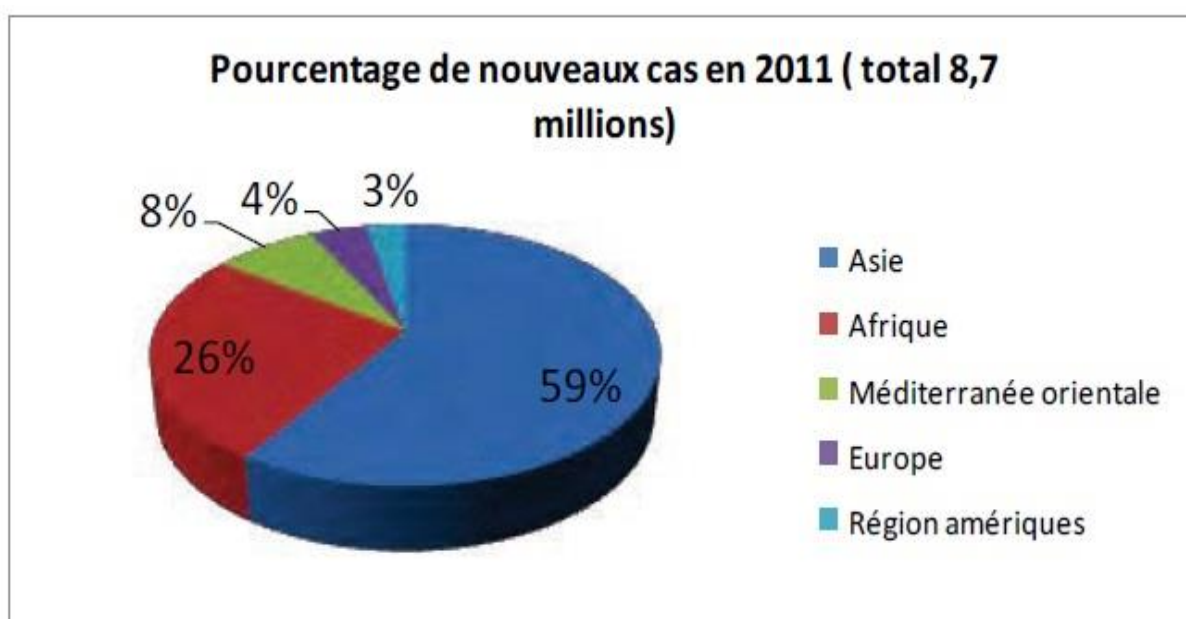


Figure. 6 : Proportion des nouveaux cas de tuberculose en 2011 selon les 6 régions de l’OMS (WHO 2012)

4.2. Épidémie de tuberculose en Algérie :

Au lendemain de l'indépendance, la tuberculose constituait une de premières causes de morbidité en Algérie. Le risque annuel d'infection a été estimé à 3% dans le Nord du pays, à partir d'enquêtes épidémiologiques réalisées en 1964-1966, ce qui représentait un taux d'incidence annuelle de la maladie de 150 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive pour 100 000 habitants (**Amrane., 1996**). La prévalence de la résistance acquise était supérieure à 80% chez les malades déjà traités et celle de la résistance primaire à 15% chez les nouveaux cas jamais traités.

La maladie a été déclarée prioritaire et sa prise en charge a bénéficié, dès 1969, de la gratuité totale. Ce programme a entraîné, entre 1970 et 1975 une réduction substantielle du risque annuel d'infection qui est passé à 2% (**Amrane, 1996 ; MNLAT, 2007**).

Après la relance des activités de programme antituberculeux et grâce aux séminaires d'information qui ont eu lieu en 2001 et 2002, les données concernant la déclaration des cas sont exhaustives et concordantes. L'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse est stabilisée autour de 26 cas pour 100000 habitants par contre l'incidence déclarée des cas de tuberculose extra-pulmonaire persiste élevée (**MNLAT., 2007**).

Le nombre de cas déclaré en 2011 est comme suivant :

- ✓ Tuberculose toutes formes confondues : 20 070 cas, le sexe ratio H/F : 1,1 (51.6 %d'hommes).
- ✓ Tuberculose pulmonaire : 10162 (50,6% de tous les cas).
- ✓ Tuberculose pulmonaire à microscopie positive : 8621 cas, le sexe ratio H/F : 1,6 (61,3 %d'hommes).
- ✓ Tuberculose extra-pulmonaire : 9908 (49,4% de tous les cas), le sexe ratio H/F 0.8 (42,9% d'hommes) (**Ali Halassa., 2011**).

a) Incidences de la tuberculose en 2011

- Tuberculose toutes formes confondues: 59.9 cas pour 100 000 Habitants.
- Tuberculose pulmonaire à microscopie positive: 21.7 cas pour 100 000 Habitants.
- Tuberculose extra Pulmonaire: 33.3 cas pour 100 000 Habitants (**Ali Halassa., 2011**).

b) Résultats de traitement des nouveaux cas de TP en 2011

- Cas enregistré: 7894 (100 %).
- Taux de guérison 78.7 (81%).
- Taux de succès 89 (91.5%).
- Taux de décès 2.2 (1.7%).
- Taux d'échec 0.6.
- Taux de transférés 3.6 (3.2%).
- Taux de Perdus de Vue 4.4 (2.9%) (Ali Halassa., 2011).

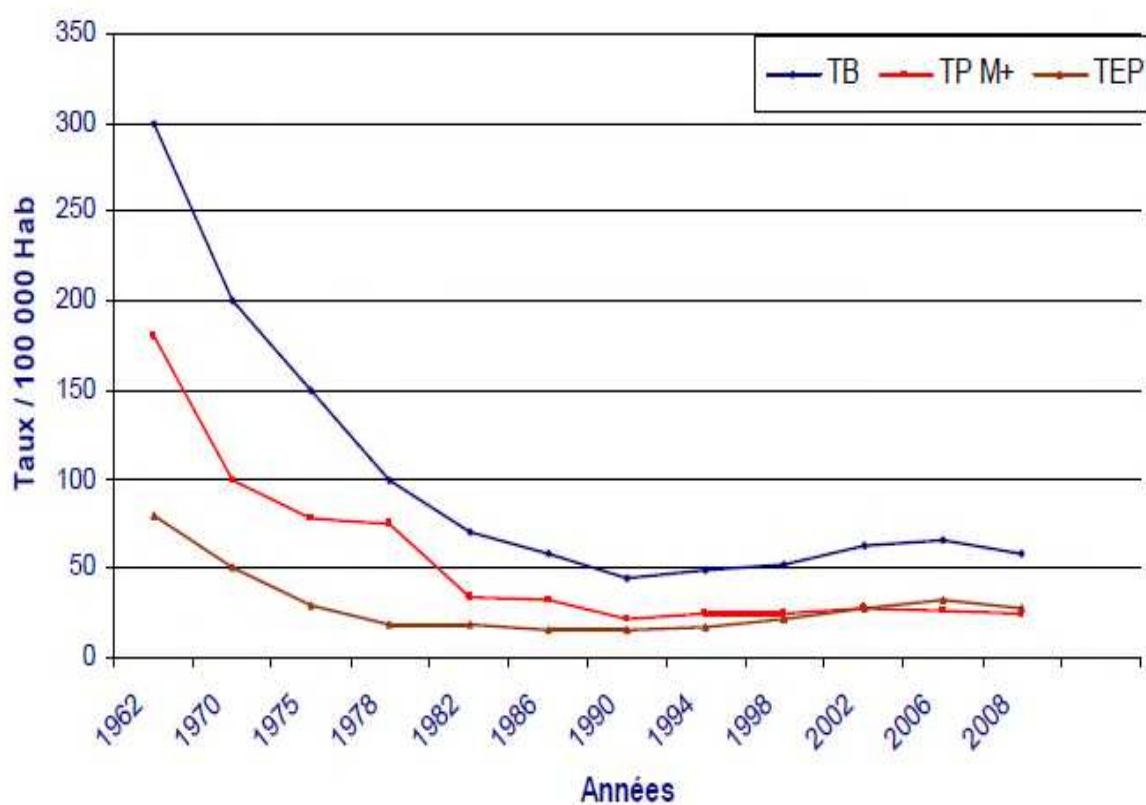


Figure. 7: Incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2008 (PNLT., 2008).

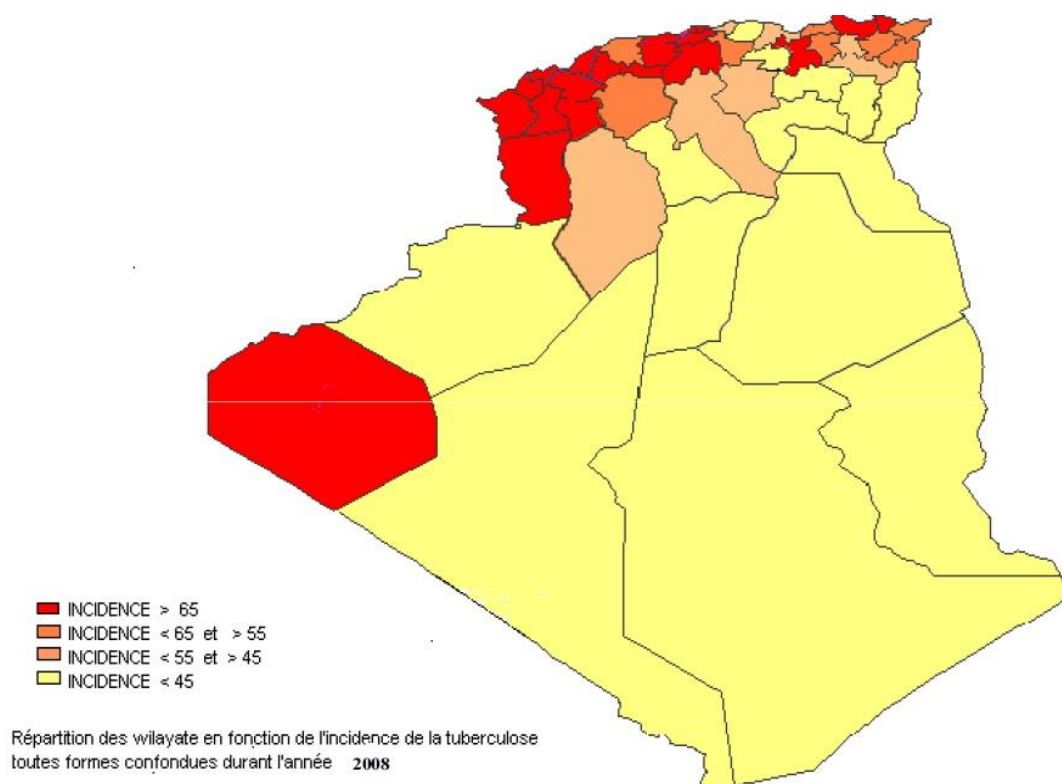


Figure. 8 : Répartition des wilayas en fonction de l'incidence de la tuberculose toutes forme confondues durant l'année 2008

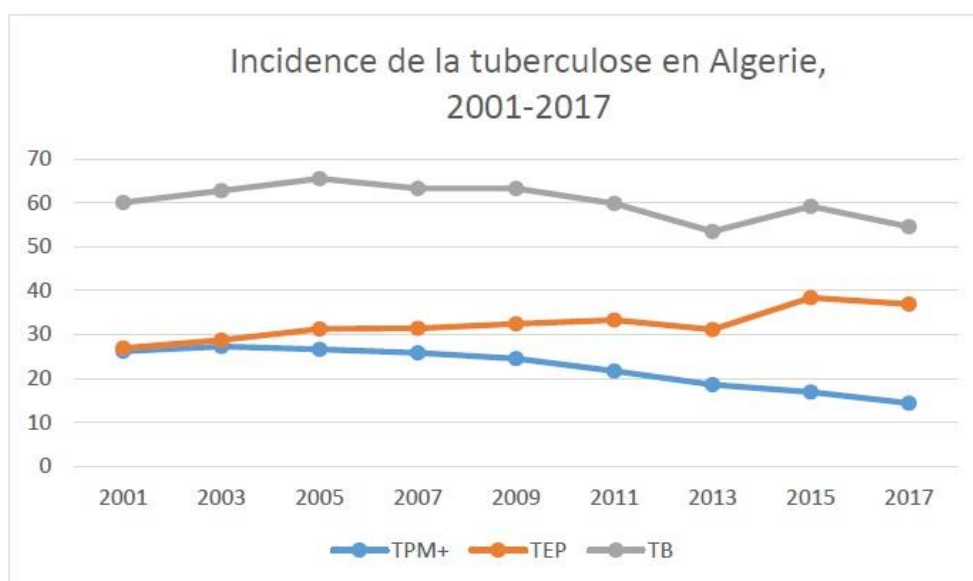


Figure. 9 : Évolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie, 2001-2017

Matériels

Et

Méthodes

Chapitre II : Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique réalisée, auprès des patients enregistrés pendant la période allant de Janvier 2016 à Décembre 2018 aux unités de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (UCTMR) de la région ouest de la wilaya de Tlemcen

2. But :

La réalisation d'une étude épidémiologique devient une nécessité pour avoir une idée sur la distribution de cette maladie entre les régions au court du temps en fonction de plusieurs variables. Notre étude fait partie de cette stratégie.

3. Lieu et population de l'étude :

La région Ouest de Tlemcen dont l'étude a eu lieu comporte 4 Daïras, Maghnia, Beni Boussaid, Bab el Assa et Marssa Ben M'hidi qui s'entendent sur une superficie de près de 441 Km², 427.93, 237 Km², et 156 Km², ce qui fait au total 1261.93 Km².

Le nombre d'habitants de cette région est au total de 180 745 habitants réparti par 126 078 (Maghnia), 20 346(Beni Boussaid), 22 416 (Bab El Assa) et 11 905 habitants (Marssa Ben M'hidi). Avec Deux UCTMR dont l'un Est situé à la ville de Maghnia et l'autre Bab el Assa



Figure. 10: Identification des régions étudiées à la wilaya de Tlemcen.

Chapitre II : Matériels et méthodes

4. Définitions :

On parle de cas de tuberculose confirmé, lorsque la positivité de l'échantillon biologique a été établie par examen microscopique de frottis, mise en culture ou par test de diagnostic rapide approuvé par l'OMS (par exemple XpertMTB/RIF).

- Guérison: Le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec et après la phase intensive, trois cultures ou plus ont été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et elles ont produit des résultats négatifs.
- Échec thérapeutique : Il a été mis fin au traitement ou le schéma doit être modifié pour deux antituberculeux au moins, en raison : d'une absence de conversion avant la fin de la phase intensive, ou d'une réversion bactériologique survenant durant la phase d'entretien qui suit la conversion au statut négatif, ou de signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluorquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention, ou de réactions indésirables.
- Rechute : Les patients tuberculeux ont déjà reçu un traitement antituberculeux, ont été, à la fin de leur dernière cure, classés dans la catégorie guérison ou traitement terminé, et sont aujourd'hui diagnostiqués comme présentant un épisode récurrent de tuberculose (rechute proprement dite ou nouvel épisode dû à une réinfection).
- Perdu de vue : Le patient tuberculeux n'a pas entamé de traitement ou celui-ci a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus (**Agadir & al.,2011**).

5. Population étudiées :

La population d'étude est composée de malades tuberculeux pulmonaire et extra-pulmonaire résidants dans les 04 régions citées en avant et suivis au niveau des deux UCTMR entre 2016 et 2018, le nombre total des sujets enregistrés au niveau des services est de 346 cas dans une population de 180745 pour les 4 régions.

Chapitre II : Matériels et méthodes

6. Recueil de l'information :

L'information est collectée par l'enquêteur en consultant le registre des patients, les dossiers des malades et les fiches de traitement au niveau des UCTMR où les patients sont suivis, et en questionnant directement les malades (par téléphone).

7. Analyse statistique des données :

Les analyses statistiques collectées des registres comportent plusieurs paramètres qui sont : Date de déclaration des patients ; Age ; sexe ; localité de la tuberculose (TP et TEP) ; région ; (les 4 daïras de Tlemcen ouest Maghnia, Beni-Boussaid, Bab El Assa et Marsa Ben M'hidi ; et le résultat du traitement (guérison, rechute, perte de vue et décès).

Ces données sont traitées l'aide du logiciel SPSS.

Résultats

Et

Discussion

Chapitre III : Résultats et Discussion

Durant la période allant de janvier 2016 à décembre 2018, tous les patients admis pour le diagnostic au niveau des unités de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (UCTMR) de Maghnia et Bab El Assa, ont été inclus dans l'étude. Au total 346 sujets ont été reçus par ces services.

1. Répartition des individus par régions de wilaya :

Tableau 2 : Répartition des individus par région et taux d'incidence

Région	Effectifs	Pourcentage	N d'habitants	Taux d'incidence
Bâb el Assa	42	12,1	22 416	187/ 100 000
Beni Boussaid	35	10,1	20 346	172/ 100 000
Maghnia	246	71,1	126 078	195/ 100 000
Marssa ben m'hidi	23	6,6	11 905	193/ 100 000
Total	346	100,0	180 745	191/ 100 00

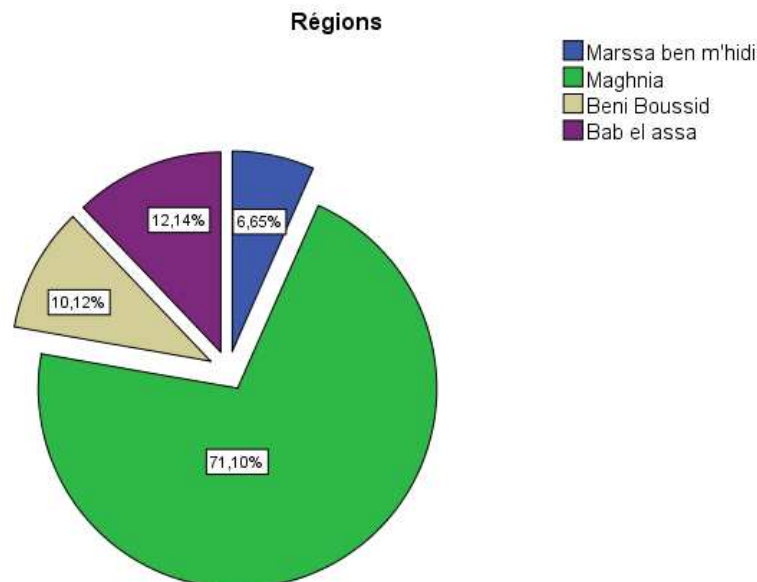


Figure. 11 : Répartition des individus par région

Chapitre III : Résultats et Discussion

La répartition géographique, montre que la tuberculose est importante dans la région de Maghnia où 71.10% de l'ensemble des cas ont été recensés, suivie par la région de Bab el Assa, Beni Boussaid et Marssa ben Mhidi avec des taux de 12.14%, 10.12% et 6.65% respectivement, alors que les taux d'incidence sont très proches l'un par rapport à l'autre ce qui exprime que cette maladie est dispersée d'une façon homogène dans cette population avec une moyenne de 191 pour 100 000 habitants.

Dans une étude semblable au niveau d'autres régions de Tlemcen en 2011, le taux d'incidence est largement bas en comparant avec notre région d'étude, le taux d'incidence est de 29 cas au niveau de Tlemcen ville, 9,4 à Sabra et de 3,2 à Beni Snouss (**voir tableau n°2**) (LAMRI.,2011)

Tableau 3 : Répartition de la tuberculose selon les régions de Tlemcen(LAMRI.2011)

Région géographique	Nombre d'habitant	Effectif	Proportion des cas de tuberculose %	Incidence (pour 100.000 hbts)
Tlemcen	140 100	31	34,6	29
Sabra	29 103	11	09,8	09,4
Beni Snous	11 100	07	07,6	03,2
Reste des régions	570 100	42	46.1	01

Le taux d'incidence est très élevé et passe à une tranche supérieure si on compare avec l'évolution de l'incidence en Algérie en 2017 qui est à la limite entre 50 et 60 cas par 100 000 habitants (**Figure. 05**).

La région de Maghnia emporte le taux le plus élevé vu le nombre de la population plus élevé et cela peut être expliqué aussi par l'activité commerciale et démographique dans cette Daira par rapport aux autres régions.

La région Marssa ben Mhidi montre un taux d'incidence très élevé malgré son nombre de population faible par rapport aux autres régions. On note que cette région est côtière et un point touristique important au niveau national avec 1 à 2 millions de touristes qui entre dans cette région dans la saison d'été ce qui peut être un facteur de contamination.

2. Répartition par diagnostics des cas :

Tableau 4 : Répartition par diagnostic

Diagnostique	Effectifs	Pourcentage
NON PROUVEE	97	28 %
PROUVEE	249	72 %
Total	346	100 %



Figure. 12 : Répartition par diagnostic des 04 régions

Le nombre de cas enregistré ayant prient le traitement alors que leurs diagnostics n'est pas prouvé sont de 28.3% alors que les cas enregistré avec une tuberculose prouvé sont de 71.97%.

Dans une étude établie au niveau de la wilaya de Mostaganem en 2018, le diagnostic de certitude des TEP était de 23,68% et pour les cas non prouvés il est de 26.97% (KADA, 2018).

Les difficultés techniques pour diagnostiquer surtout la TEP en absence d'un diagnostic moléculaire entraînent souvent des cas présentant symptomatiquement la maladie, mais non prouvés ce qui oblige d'entamer une antibiothérapie sans preuve de tuberculose ce qui peut entraîner des dégâts dans certains cas atteints de cancers et non pas de la tuberculose.

3. Répartition par localité des 4 régions :

Tableau 5 : Répartition par localité des 4 régions

Région		Localité			Total
		TEP	TP	TP+TEP	
Bab el Assa	Effectif	15	25	2	42
	% compris dans Région	35,7%	59,5%	4,8%	100,0%
Beni Boussaid	Effectif	26	9	0	35
	% compris dans Région	74,3%	25,7%	,0%	100,0%
Maghnia	Effectif	147	96	3	246
	% compris dans Région	59,8%	39,0%	1,2%	100,0%
Marssa ben M'hidi	Effectif	10	13	0	23
	% compris dans Région	43,5%	56,5%	,0%	100,0%
Total	Effectif	198	143	5	346
	% compris dans Région	57,2%	41,3%	1,4%	100,0%

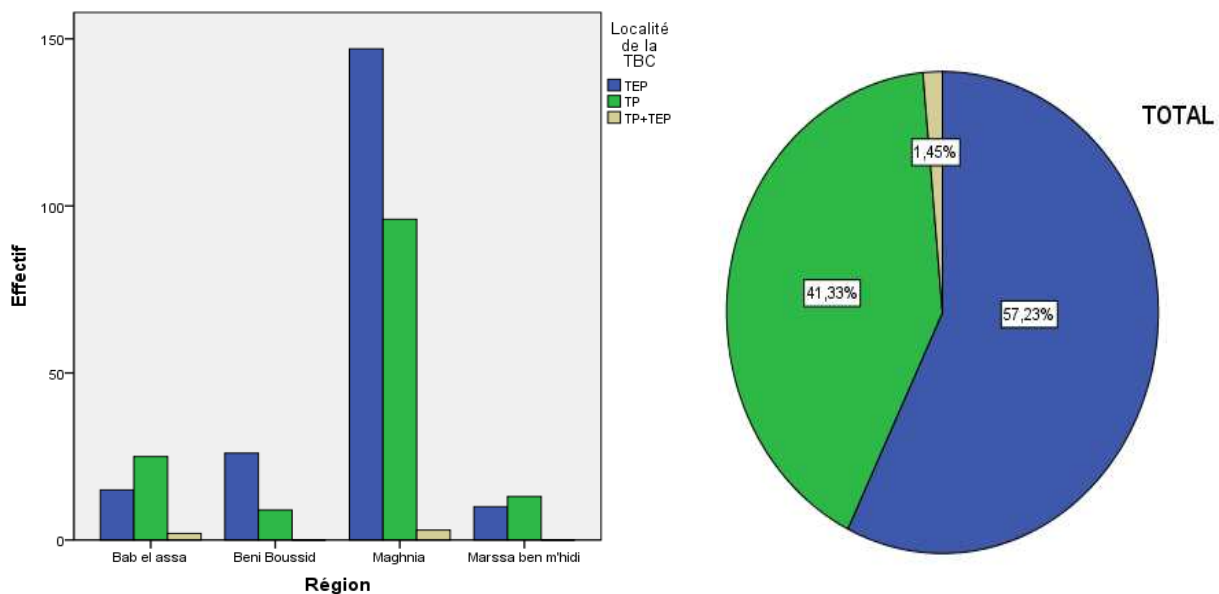


Figure. 13 : Répartition des cas par localité de la tuberculose des 4 régions

La tuberculose extra-pulmonaire est élevée dans les régions de Maghnia et de Beni Boussaid contrairement aux autres 02 régions étudiées qui sont plus proches de la mer, ou on constate que la tuberculose pulmonaire est plus importante que l'extra-pulmonaire.

Les données récoltées dans la région de Kherrata mettent évidence l'ampleur de la tuberculose du type pulmonaire (TP) avec 54% cas diagnostiqués, contre 46% cas de

Chapitre III : Résultats et Discussion

tuberculose localisée dans les autres parties du corps, dite extra-pulmonaire (TEP). (**Atmani et Khaldi., 2002**).

En 2013, la localisation de la maladie en France était renseignée pour 99,6% des cas déclarées, les formes pulmonaires représentent 73% des cas de TB et 27% de TEP (**Ait Belghit ,2015**). Ce qui est totalement l'inverse avec nos résultats.

Dans la région de Bab el Assa et Marssa ben M'hidi on constate que la tuberculose pulmonaire est plus élevée que la tuberculose extra-pulmonaire ce qui peut être expliqué par le facteur climatique dans ces régions. L'humidité élevée dans ces régions proches de la mer peut favoriser le transport et la persistance des germes dans l'air.

Chapitre III : Résultats et Discussion

4. Répartition par date de déclaration

Tableau 6: Répartition par date de déclaration des 4 régions

Date de déclaration	Région				Total	
	Bab el Assa	Beni Boussaid	Maghnia	MarssaBen M'hidi		
Année (2016)	janv. 16	1	0	9	1	11
	févr. 16	0	2	9	0	11
	mars 16	2	1	5	1	9
	avr. 16	1	2	5	1	9
	mai 16	1	2	12	1	16
	juin 16	1	4	7	0	12
	juil. 16	3	3	6	1	13
	août 16	1	0	7	0	8
	sept. 16	2	0	8	0	10
	oct. 16	1	0	8	0	9
	nov. 16	1	2	1	0	4
	déc. 16	1	1	12	3	17
Année (2017)	janv. 17	1	2	4	0	7
	févr. 17	2	0	8	2	12
	mars 17	2	1	8	1	12
	avr. 17	0	1	12	2	15
	mai 17	3	0	16	1	20
	juin 17	1	0	12	0	13
	juil. 17	1	0	8	1	10
	août 17	1	1	6	0	8
	sept. 17	1	1	4	0	6
	oct. 17	0	2	2	0	4
	nov. 17	4	2	3	1	10
	déc. 17	0	1	3	2	6
Année (2018)	janv. 18	0	0	7	1	8
	févr. 18	0	0	4	0	4
	mars 18	0	2	4	0	6
	avr. 18	1	0	6	1	8
	mai 18	1	2	6	1	10
	juin 18	1	0	6	0	7
	juil. 18	3	0	10	1	14
	août 18	1	0	0	0	1
	sept. 18	0	0	5	0	5
	oct. 18	0	1	12	0	13
	nov. 18	1	0	4	1	6
	déc. 18	3	2	7	0	12
Total	42	35	246	23	346	

5. Répartition des cas de tuberculose par date de déclaration des 4 régions

5.1. Répartition par date de déclaration de la région Maghnia

Durant les 03 ans le nombre de cas enregistré est de 10 à 15 cas par mois sauf un pique durant le second trimestre de l'année 2017 suivi par une baisse durant le 3^e trimestre de la même année pour la région de Maghnia. (**Figure. 10**).

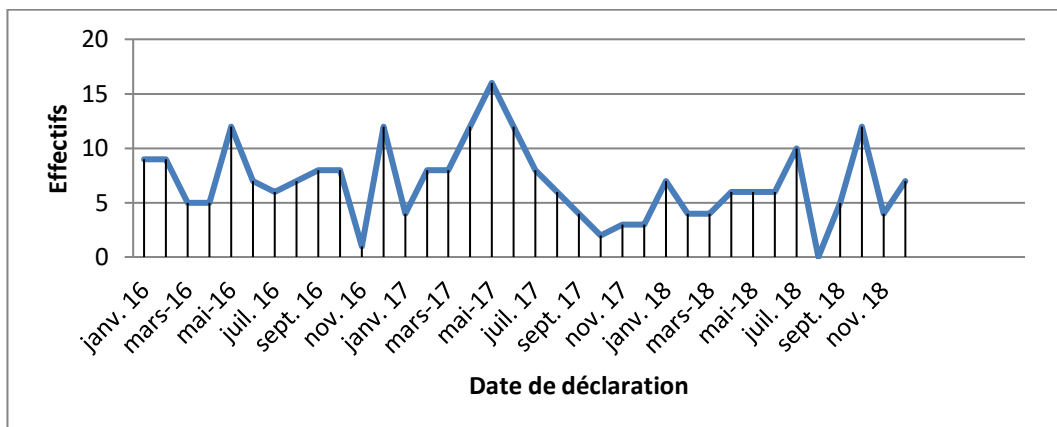


Figure. 14: Répartition par date de déclaration de la région Maghnia

5.2 Répartition par date de déclaration de la région Beni Boussaid

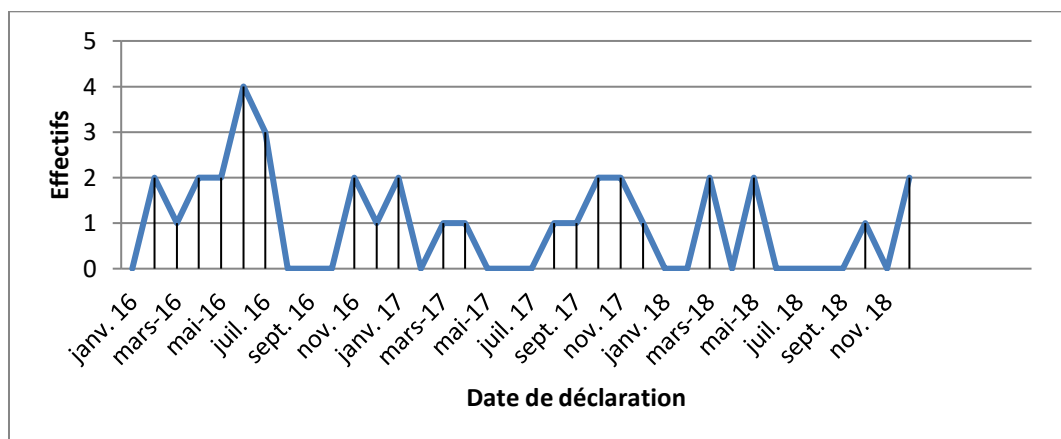


Figure. 15 : Répartition par date de déclaration de la région Beni Boussaid

Pour la région de Beni Boussaid on constate la réception de 1 à 2 cas pour chaque mois durant les 3 années sauf pour le second trimestre de l'année 2016 dont le nombre est augmenté à 4 patients.

5.3. Répartition par date de déclaration de la région Marssa Ben M'Hidi

Le nombre de cas enregistré durant les 3 années est en moyenne de 1 cas chaque mois sauf pour le mois de décembre 2017 ou il est enregistré la réception de 3 cas.

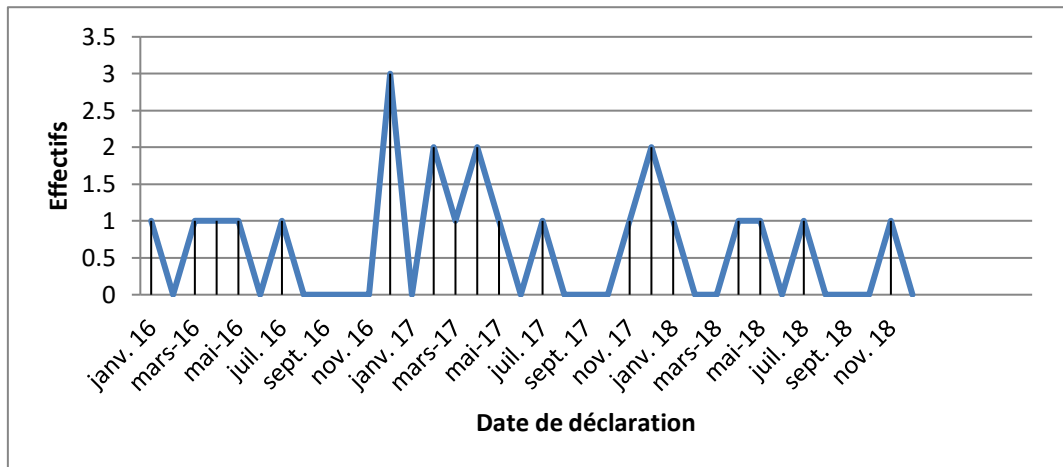


Figure. 16 : Répartition par date de déclaration de la région de Marssa Ben M'Hidi

5.4. Répartition par date de déclaration de la région Bab El Assa

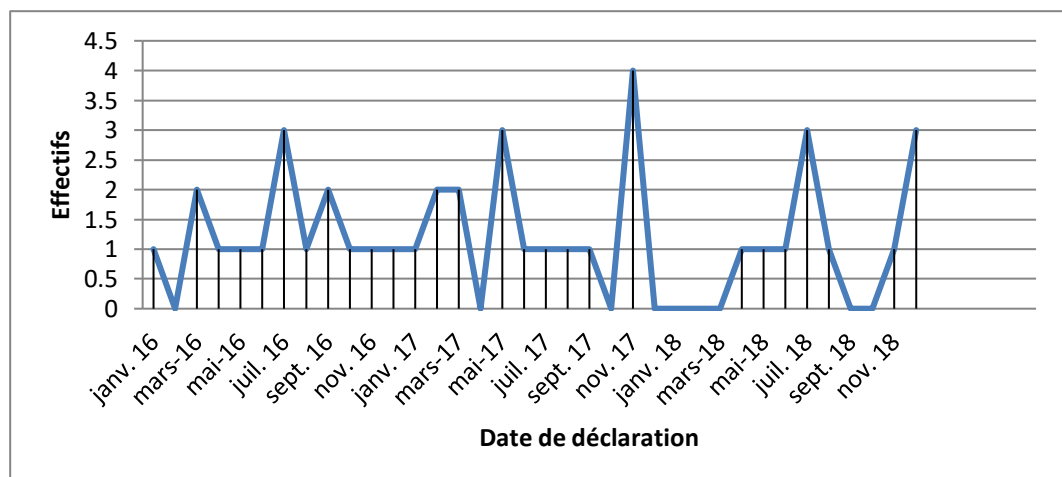


Figure. 17: Répartition par date de déclaration de la région Bab El Assa

Au niveau des régions de Bab El Assa le nombre de cas enregistré durant les 03 années vari d'un mois à un autre avec un pique de 4 cas enregistré en novembre 2017.

Au niveau des quatre régions la dispersion des cas enregistrés ne suit aucun ordre vu la disponibilité des services au long de l'année et la réception des patient sans rendez-vous dans les horaires de travail.

Chapitre III : Résultats et Discussion

6. Répartition par sexe au niveau des 4 régions :

Tableau 7 : Répartition par sexe au niveau des 4 régions

			Sexe		Total
			F	H	
Région	Bab el assa	Effectif	11	31	42
		% compris dans Région	26,2%	73,8%	100,0%
	Beni Boussid	Effectif	21	14	35
		% compris dans Région	60,0%	40,0%	100,0%
	Maghnia	Effectif	123	123	246
		% compris dans Région	50,0%	50,0%	100,0%
	Marssa ben M'hidi	Effectif	7	16	23
		% compris dans Région	30,4%	69,6%	100,0%
Total		Effectif	162	184	346
		% compris dans Région	46,8%	53,2%	100,0%

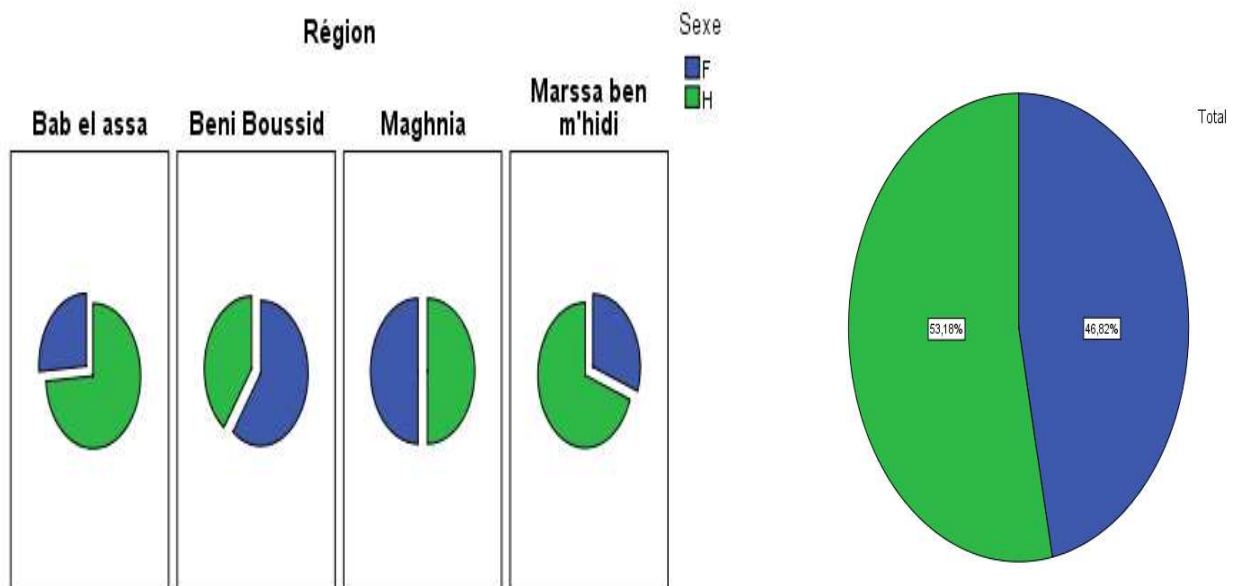


Figure. 18: Répartition par sexe des 04 régions

La répartition de sexe dans toute la région est presque égale avec un taux de 46.8% de femmes et 53.2% d'hommes, le sexe ratio est de 1.13.

Chapitre III : Résultats et Discussion

En comparant chaque région le sexe ratio diffère, il est élevé à **Bab el Assa** avec un taux de 2.81 et à **Marssa ben M'hidi** avec 2.28, il est égal à **Maghnia** avec un sexe ratio de 1 et bas à **Beni Boussaid** avec un sexe ratio de 0.66.

Dans la région de Tizi-Ouzou La répartition annuelle des cas enregistrés et évolution du taux d'incidence de la tuberculose chez des patients diagnostiqués est de (59,45%) étaient de sexe masculin et (40,55%) de sexe féminin (**Ben ouamer et Boudjaoui 2017**).

7. Répartition par tranches d'âge au niveau des 4 régions :

Tableau 8: Répartition par tranches d'âges des 4 régions

Région		Age							Total
		0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	54-64	65+	
Bab el assa	Effectif	3	10	10	10	3	4	2	42
	% compris dans	7,1%	23,8%	23,8%	23,8%	7,1%	9,5%	4,8%	100,0%
Beni Boussaid	Effectif	2	6	8	6	5	4	4	35
	% compris dans	5,7%	17,1%	22,9%	17,1%	14,3%	11,4%	11,4%	100,0%
Maghnia	Effectif	7	43	67	47	29	33	20	246
	% compris dans	2,8%	17,5%	27,2%	19,1%	11,8%	13,4%	8,1%	100,0%
Marssa ben m'hidi	Effectif	0	10	3	2	6	2	0	23
	% compris dans	0%	43,5%	13,0%	8,7%	26,1%	8,7%	,0%	100%
Total	Effectif	12	69	88	65	43	43	26	346
	% compris dans	3,5%	19,9%	25,4%	18,8%	12,4%	12,4%	7,5%	100%

Tableau 9: statistiques descriptive pour l'âge des 04 régions

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age	346	4	86	38,03	16,538

Chapitre III : Résultats et Discussion

Le nombre de cas observé le plus élevé se trouve au niveau des tranches d'âge de situé entre 15 a est 44 ans alors qu'il est bas chez les cas ayants mois de 14 ans et plus de 65 ans.

La moyenne d'âge observée est 38 ans varie de 4ans a 86 ans avec un écart type de 16.538.

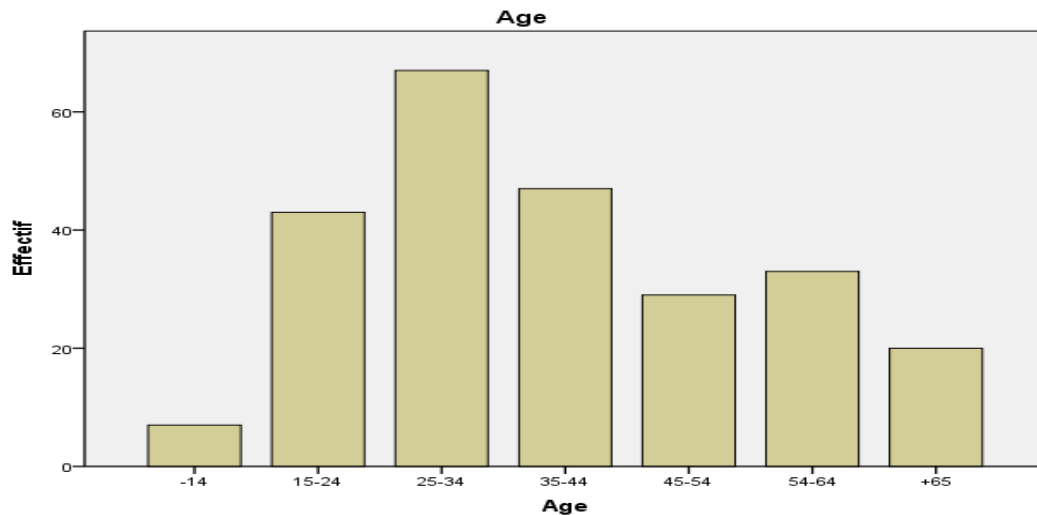


Figure. 19: Répartition par tranches d'âges (Maghnia)

Le nombre de cas observé le plus élevé est se trouve chez les cas ayants entre 25 et 34 ans et diminue chez les cas les plus jeune ou les plus âgés

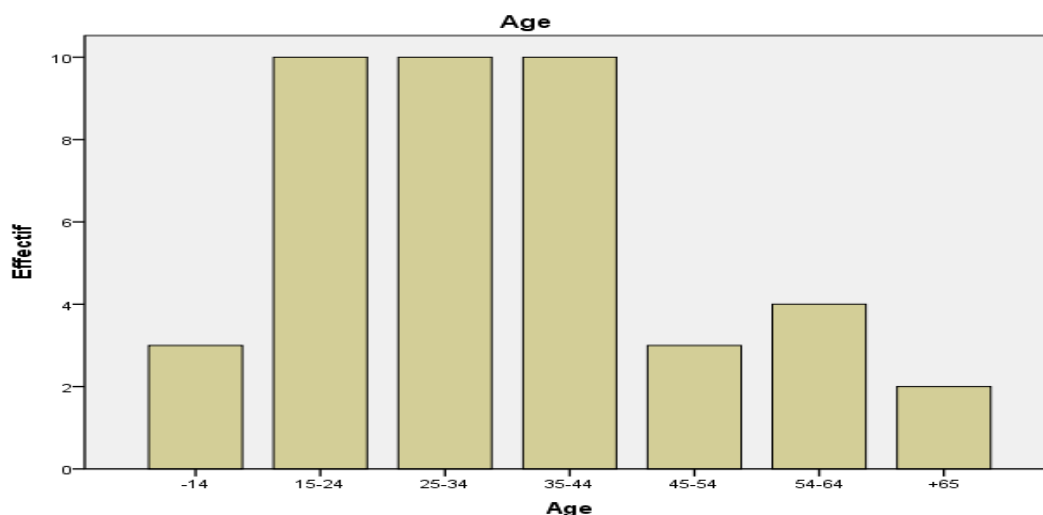


Figure. 20 : Répartition par tranches d'âges (Bab El Assa)

Le nombre de cas le plus élevé est se trouve au niveau de la tranche d'âge de situer entre 15 à 44 ans avec un nombre plus ou moins important chez les enfants mois de 14 ans.

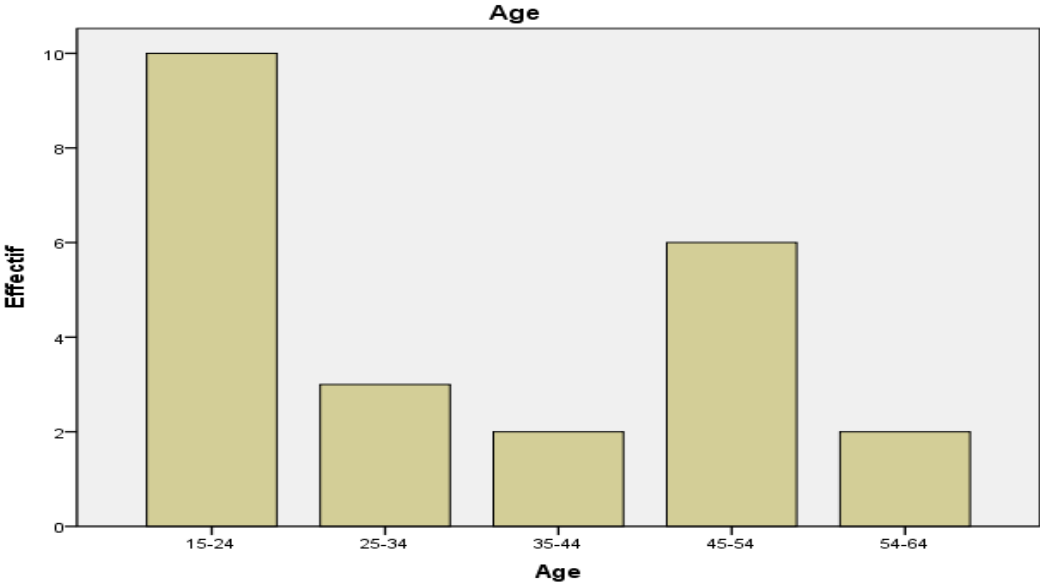


Figure. 21 : Répartition par tranches d'âges (Marssa Ben Mhidi)

Le nombre de cas observé est élevé chez les cas ayant entre 15 et 24 ans alors qu'on ne remarque aucun cas chez les enfants ayant moins de 14 ans et les cas ayant plus de 65 ans.

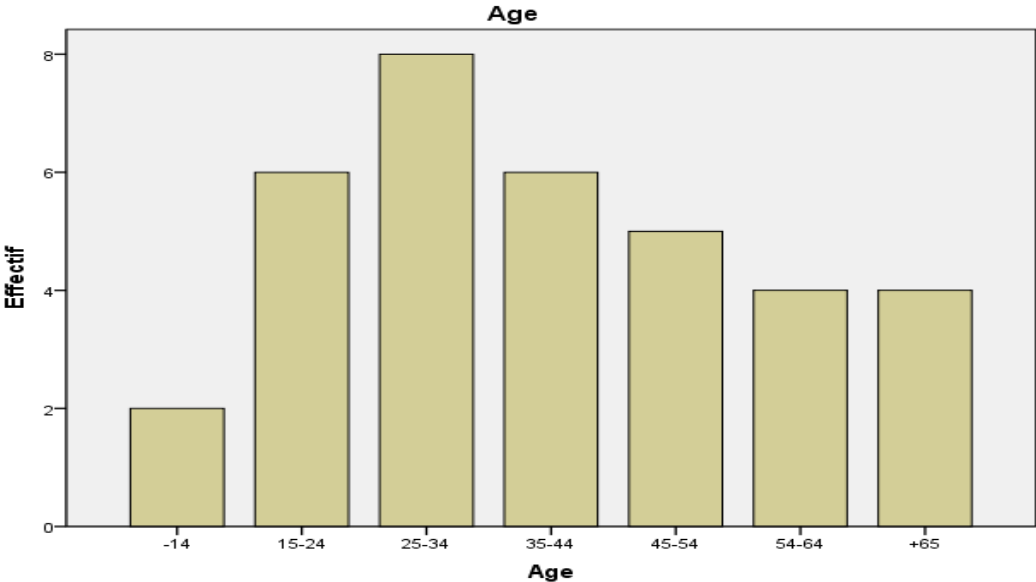


Figure. 22 : Répartition par tranches d'âges (Beni Boussaid)

On observe un taux élevé de cas atteints de tuberculose au niveau de la tranche d'âge située entre 25 à 34 ans alors que ce taux est distribué en moyenne de la même façon chez le reste des tranches d'âge.

Chapitre III : Résultats et Discussion

La tranche d'âge la plus fréquente dans une étude similaire est celle entre 20 et 30 ans (29%) avec une moyenne de 38.90 et un écart type de 14.50 dans une population étudiée au niveau de la wilaya de Mostaganem en 2018 (**Bentata.2018**).ce qui montre résultat semblable que dans notre étude.

8. Répartition des cas après traitements

Tableau 10: Répartition résultats du traitement des 04 régions

			Résultats du TRT				Total
			Décès	Echec	Guérison	Perte de vue	
Région Bab el Assa	Effectif		2	5	32	3	42
	% compris dans Région		4,8%	11,9%	76,2%	7,1%	100,0%
	% du total		0,6%	1,4%	9,2%	0,9%	12,1%
Beni Boussaid	Effectif		1	0	26	8	35
	% compris dans Région		2,9%	0%	74,3%	22,9%	100,0%
	% du total		0,3%	0%	7,5%	2,3%	10,1%
Maghnia	Effectif		11	11	166	58	246
	% compris dans Région		4,5%	4,5%	67,5%	23,6%	100,0%
	% du total		3,2%	3,2%	48,0%	16,8%	71,1%
Marssa ben M'hidi	Effectif		0	2	17	4	23
	% compris dans Région		0%	8,7%	73,9%	17,4%	100,0%
	% du total		0%	,6%	4,9%	1,2%	6,6%
Total	Effectif		14	18	241	73	346
	% compris dans Région		4,0%	5,2%	69,7%	21,1%	100,0%
	% du total		4,0%	5,2%	69,7%	21,1%	100,0%

Après une antibiothérapie qui dure au minimum d'une période de 06 mois pour les patients qui répondent aux traitement et parfois en allant jusqu'à 01 ans et plus pour ceux qui ne montre pas des signes de guérison ou bien pour ceux qui font des rechutes.

On constate que la grande partie des patients finisse par une guérison avec un taux de 69.7% pour la totalité des de la région étudiée, un taux de 5.2% d'échec, 21.1% de perte de vu et finalement un taux de 04 % de décès.

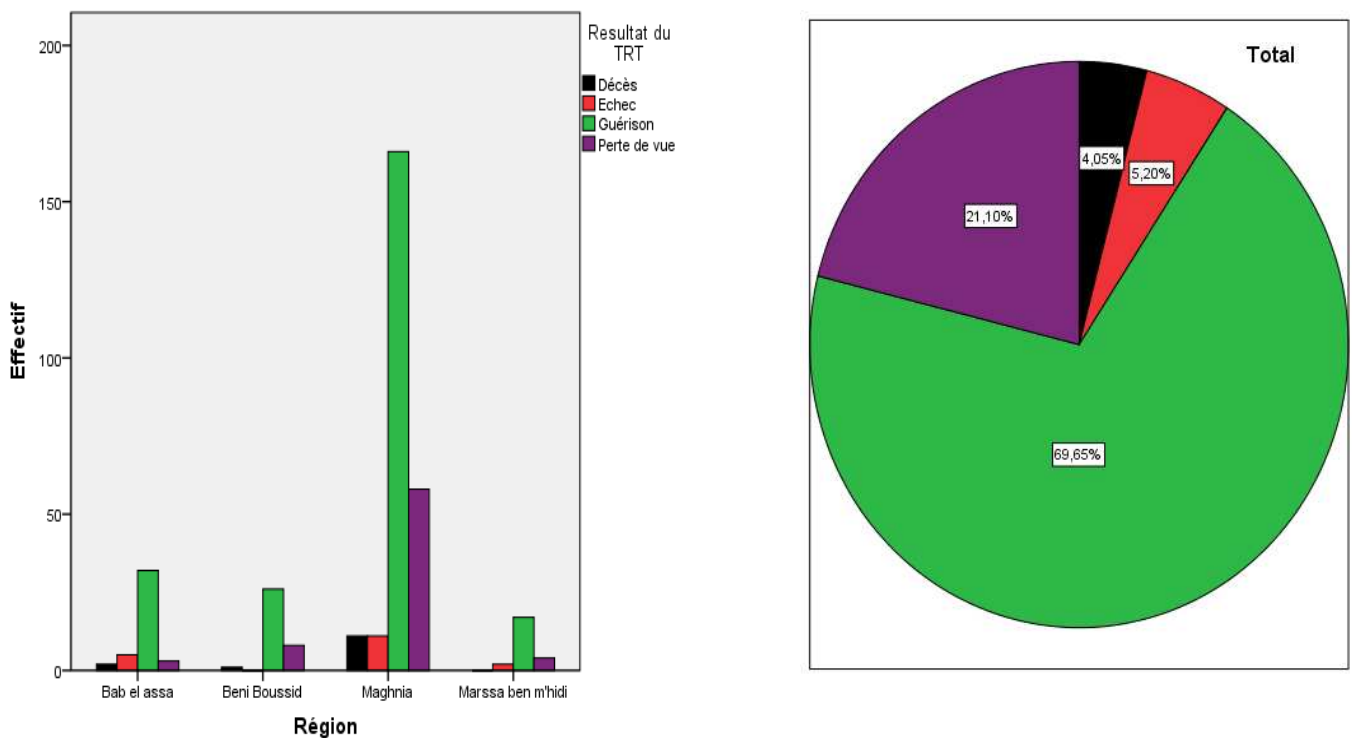


Figure. 23 : Répartition par résultats du traitement pour chaque région à gauche et les 4 régions à droite.

Ces taux ne varient pas entre les régions étudiées sauf qu'on n'enregistre aucun cas de décès dans la région de Marssa Ben M' Hidi durant ces 03 ans.

Ce taux de succès de la thérapie serait le résultat de la bonne qualité de prise en charge des malades et de la coopération de ces derniers. D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), 43 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2014 grâce aux diagnostics et traitement efficaces (OMS, 2015).

Dans l'étude réalisée pendant une période de 6 ans en Tunisie, 09 sujets âgés sont décédés (Yacoub et al., 2009). Au niveau mondial le nombre de décès est estimé à 1,45 millions (Che et al., 2013).

Le taux de guérison est très élevé ce qui déduit une bonne prise en charge par les services, une grande partie de l'échec est due à l'inconscience et l'irresponsabilité des parents vis-à-vis le traitement, et le respect des contrôles ce qui peut être exprimé aussi dans le taux important des cas en perte de vue alors que tous les services sont gratuits et ouverts à toutes personnes.

Conclusion

Conclusion

La tuberculose reste une maladie très fatale, très contagieuse, et surtout très « en retour » mais invisible dans la communauté par le taux de succès et guérison.

La prise en charge complète et gratuite par l'état de tout individu qui se présente aux services UCTMR est la cause majeure qui limite la dispersion de cette maladie sur nos territoires, L'antibiothérapie est couteuse et la maladie touche les classes pauvres et moyennes, sans cette prise en charge, les résultats auraient pu être plus sombres voir catastrophiques.

La mise en évidence de la maladie par des techniques encore classiques loin de la génétique et l'outil moléculaire entraine beaucoup de faux diagnostics ce qui entraine une perte de temps, médicaments couteux et effets secondaires de ces antituberculeux.

La région visé sur cette étude était peuplée par des migrants sub-sahariens ce qui a pu être un facteur important dans la dispersion de cette maladie justifié par la présence de nombreux cas dans nos UCTMR de cette population de migrants résidants essentiellement a la région de Maghnia.

Pour toutes ces réflexions une suite de ces travaux est indispensable afin d'avoir une idée complète et généralisée sur cette maladie. Elle passe par l'inclusion d'autres régions, étudier plusieurs facteurs épidémiologiques et démographiques, et suivre l'influence des patients atteints sur leurs fin d'établir une carte plus claire qui nous aidera à limiter cette maladie.

Références bibliographique

Références bibliographiques

- **Agadir, et al (2011).** Manuel de la lutte antituberculeuse – Edition 2011 –
- **Aït Belghiti, F., & Antoine, D. (2015).** L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull EpidemiolHebd*, 9(10), 164-171
- **Ait-Khaled, N., Enarson, D. A., & Stop TB Initiative. (1999).** Tuberculose: manuel pour les étudiants en médecine. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. Organisation Mondiale de la Santé.
- **Alihalassa., S. 2011.** Epidémiologie de la tuberculose en Algérie. MSPA, Journée Mondiale de la tuberculose- El Mouhamadia 24/03/2009. 37p
- **Amrane., R. (1996).** Résultats de l'enquête tuberculique nationale réalisée de 1980 à 1989 en Algérie. *Tubercle and Lung Disease* 77:59-66.
- **Anane., T. (2003).** La tuberculose de l'enfant en Afrique : Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Med Trop.* 63 : 473-480.
- **Atmani et Khaldi (2002)** Enquête épidémiologique sur la tuberculose dans la région de kherrata 2002.
- **Barrangou, R., C. Fremaux, H. Deveau, M. Richards, P. Boyaval, S. Moineau, D.A. Romero, and P. Horvath. 2007.** CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 315:1709-1712.
- **Ben ouamer Sylia & Boudjaoui wissem(2017).** *Caractérisation Épidémiologique et comparaison des souches de Mycobacterium tuberculosis isolées dans la région de Bejaia et Tizi-Ouzou*
- **Bhaya, D., M. Davison, and R. Barrangou. 2011.** CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annual review of genetics* 45:273-297.
- **Bibb, L.A., and G.F. Hatfull. 2002.** Integration and excision of the *Mycobacterium tuberculosis* prophage-like element, ϕ Rv1. *Molecular microbiology* 45:1515-1526.
- **Bibb, L.A., M.I. Hancox, and G.F. Hatfull. 2005.** Integration and excision by the large serine recombinase Φ Rv1 integrase. *Molecular microbiology* 55:1896-1910.
- **BILLY C, PERRONNE C. (2004)** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *Encycl Méd Chir, Mal Inf.* Mai 2004;1(2):81-98.
- **Brosch R, A (2002);** new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2002);99(6):3684–89.

Références bibliographiques

- **Brudey, K., M.C. Gutierrez, V. Vincent, L.M. Parsons, M. Salfinger, N. Rastogi, and C. Sola. 2004.** *Mycobacterium africanum* genotyping using novel spacer oligonucleotides in the direct repeat locus. *Journal of clinical microbiology* 42:5053-5057.
- **Caimi, K., M.I. Romano, A. Alito, M. Zumarraga, F. Bigi, and A. Cataldi. 2001.** Sequence Analysis of the Direct Repeat Region in *Mycobacterium bovis*. *Journal of clinical microbiology* 39:1067-1072.
- Camacho, L.R., D. Ensergueix, E. Perez, B. Gicquel, and C. Guilhot. 1999. Identification of a virulence gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* by signature-tagged transposon mutagenesis. *Molecular microbiology* 34:257-267.
- **Caminero, J. A., Sotgiu, G., Zumla, A et Migliori, G. B. (2010).** Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 10(9), 621-629.
- **Che D, Comolet T, Trébucq A, Antoine D. (2013).** Épidémiologie de la tuberculose et politique de lutte contre la tuberculose. *EMC-pneumologie*.10(2) :1-10.
- **COLE ST, BROSCH R, PARKHILL J, GARNIER T, CHURCHER C et coll.** Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998, 393 : 537-544
- **Comas, I., S. Homolka, S. Niemann, and S. Gagneux. 2009.** Genotyping of genetically monomorphic bacteria: DNA sequencing in *Mycobacterium tuberculosis* highlights the limitations of current methodologies. *PloS one* 4:e7815.
- **Cowan, L.S., L. Diem, M.C. Brake, and J.T. Crawford. 2004.** Transfer of a *Mycobacterium tuberculosis* genotyping method, spoligotyping, from a reverse line-blot hybridization, membrane-based assay to the Luminex multianalyte profiling system. *Journal of Clinical Microbiology* 42:474-477.
- **DG, YIMER S, BJUNE GA.** A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008;8:15.
- **Fonsecaa J D, Knightb GM, Mchugh T D.(2015).** L'évolution complexe de la résistance antibiotique dans la tuberculose de mycobactérie. *Journal International Des Maladies Infectieuses*.32 :94-100.
- **Garnier T., Eiglmeier K., Camus J.C., Medina N., Mansoor H., Pryor M., Duthoy S., Grondin S., Lacroix C., Monsempe C., Simon S., Harris B., Atkin R., Doggett J., Mayes R., Keating L., Wheeler P.R., Parkhill J., Barrell B.G., Cole S.T.,**

Références bibliographiques

- Gordon S.V., Hewinson R.G.** The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2003;100:7877–7882.
- **Gillespie, S. H. (2002).** Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. Antimicrobial agents and chemotherapy, 46(2), 267-274.
 - **Gonzalo-Asensio J, Sala C, Benjak A, Uplekar S, et al. (2014)** The PhoP-Dependent ncRNA Mcr7 Modulates the TAT Secretion System in *Mycobacterium tuberculosis*. PLOS Pathogens 10(5): e1004183
 - **Grosset (J) et coll.** mycobacteries : bacteriologie médicale; 2 émeéditionch 48 p968
 - **Gupta. A et Anupurba.S.(2015).** Detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* : methods, principles and application .Indian Journal of Tuberculosis.62 : 13- 22
 - **Haft, D.H., J. Selengut, E.F. Mongodin, and K.E. Nelson. 2005.** A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotic genomes. PLoS Comput Biol 1:e60.
 - **Hendrix, R.W., M.C.M. Smith, R.N. Burns, M.E. Ford, and G.F. Hatfull. 1999.** Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world phage. Proceedings of the National Academy of Sciences 96:2192-2197.
 - **Herrmann.J.L et Larange.P.H.(2000).** Resistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux anti tuberculeux : épidémiologie moléculaire.ImmunoanalBiolSpéc ; 16 : 153-157.
 - **Hussaini., J, Mutusamy., S, Rahmat., O, Rajagopalan., R, Narayanan., P. 2012.** Base of Tongue Tuberculosis: A Case Report. *Acta. Medica. Iranica.* **50(2):** 151-152.
 - **J.Mazza-StalderaL.NicodaJ.-P.Janssensb. (April 2012).** Revue des Maladies Respiratoires.
 - **J.-P. Zellweger, (2011)** La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions ; Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 1025—33.
 - **Jain, S. K., G. Lamichhane, Grosset, J., Tyagi, S., Cheng, Q. J., Kim, K. S . (2008).**"Antibiotic treatment of tuberculosis: old problems, new solutions." *Microbe* 3(6): 285-292
 - **Jansen, R., J.D.A. van Embden, W. Gastra, and L.M. Schouls. 2002.** Identification of a novel family of sequence repeats among prokaryotes. *Omics: a journal of integrative biology* 6:23-33.

Références bibliographiques

- **Jarlier, V. and H. Nikaido (1994).** "Mycobacterial cell wall: structure and role in Natural resistance to antibiotics." *FEMSMicrobiolLett* 123(1-2): 11-8.
- **JOUVESHOMME S, CAMBAU E.** Place de l'amplification génique dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. *Antibiotiques*. 2001;3(3):173-80.
- **Kada BENTATA(2018)** . la tuberculose extrapulmonaire au niveau de la wilaya de Mostaganem, problème transdisciplinaire de santé publique : quelle stratégie pour une meilleure prise en charge ?.
- **Kamerbeek, J., L. Schouls, A. Kolk, M. van Agterveld, D. van Soolingen, S. Kuijper, A. Bunschoten, H. Molhuizen, R. Shaw, M. Goyal, and J. van Embden. 1997.** Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 35:907-14.
- **Kamerbeek, J., L. Schouls, A. Kolk, M. van Agterveld, D. van Soolingen, S. Kuijper, A. Bunschoten, H. Molhuizen, R. Shaw, M. Goyal, and J. van Embden. 1997.** Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 35:907-14.
- **kheder A et Drira I.** (2009).La tuberculose pulmonaire du sujet âgé. *Revue des maladies respiratoires*.26.132.
- **LAMRI Yahia salaheddine (2014).** etude epidemiologique de la tuberculose pulmonaire
- **Laurenzo.D, Moussa.S.A.(2011).** Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and current status of rapid molecular diagnostic testing. *ActaTropica* 119 (2011)5–10.
- **LAWN SD, ZUMLA AI. (2011).** Tuberculosis. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
- **Lebel.C.D.(2005).** Epidémiologie Moléculaire De La Tuberculose: Etude Des Souches De *Mycobacterium Tuberculosis* par La Technique IS611 O-RFLP.120p
- **Mahairas, G.G., P.J. Sabo, M.J. Hickey, D.C. Singh, and C.K. Stover. 1996.** Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *Journal of bacteriology* 178:1274-1282.
- **Maitre.T ,Aubry.A, Jarlier.V, Robert.J, Veziris.N, on behalf of the CNRMyRMA,Bernard.C, Sougakoff.W, Brossier.F E. Cambau, Mougari.F,Raskine.(2017).** Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Medecine et maladies infectieuses*.47:3-10.

Références bibliographiques

- **Marraffini, L.A., and E.J. Sontheimer. 2010a.** Self vs. non-self discrimination during CRISPR RNA-directed immunity. *Nature* 463:568.
- **Marraffini, L.A., and E.J. Sontheimer. 2010b.** CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea. *Nature Reviews Genetics* 11:181-190.
- **Meyer (I) Hugo (D),** mycobactériologie en santé publique .publication du centre national de référence pour la tuberculose et mycobactéries. Institut pasteur ; paris 1980.
- **Ministère de la santé et de la population :** Programme national de lutte contre la Tuberculose. Manuel de la lutte antituberculeuse à l’usage des personnels médicaux Edition 2007. 270P.
- **Montani., D, Tcherakian., C.(2009).** Pneumologie. 2^{ème} (éd). France. 389p
- **Mulenga., H, Moyo., S, Workman., L, Hawkrigde., T, Verver., S, Tameris., M, Geldenhuys., H, Hanekom., W, Mahomed., H, Hussey., G, Hatherill., M. 2011.** Phenotypic variability in childhood TB: Implications for diagnostic endpoints in tuberculosis vaccine trials. *Epidemiology and vaccine trials* **29** (26):4316- 4321.
- **Njir.M, Tan. Y, Mugweru. J, Wang. C, Guo. J, Yew. W, Tan. S, Zhang. T.(2016).** Pyrazina mide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advenced In Medical Sciences.* 61:63-71.
- **Organization WH. (2017. 2018).** GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2017. 2018.
- **Schon T, Miotto . P, Koser. C, Viveros. M, Boettger. E, Cambau. E.(2016).** *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance testing : Challenges, recent developments and perspectives. *Clinical microbiology and infection*, doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.022.
- **Smith, N.H., R.G. Hewinson, K. Kremer, R. Brosch, and S.V. Gordon. 2009.** Myths and misconceptions: the origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Reviews Microbiology* 7:537-544.
- **Soto, C.Y., M.C. Menéndez, E. Pérez, S. Samper, A.B. Gomez, M.J. Garcia, and C. Martin. 2004.** IS6110 mediates increased transcription of the *phoP* virulence gene in a multidrug-resistant clinical isolate responsible for tuberculosis outbreaks. *Journal of clinical microbiology* 42:212-219.
- **Supply, P., C. Allix, S. Lesjean, M. Cardoso-Oelemann, S. Rusch-Gerdes, E. Willery, E. Savine, P. de Haas, H. van Deutekom, S. Roring, P. Bifani, N. Kurepina, B. Kreiswirth, C. Sola, N. Rastogi, V. Vatin, M.C. Gutierrez, M. Fauville, S. Niemann, R. Skuce, K. Kremer, C. Locht, and D. van Soolingen.**

Références bibliographiques

2006. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 44:4498-510.
- **Supply, P., E. Mazars, S. Lesjean, V.r. Vincent, B. Gicquel, and C. Locht. 2000.** Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. Molecular microbiology 36:762-771.
 - **Talarico, S., M.D. Cave, C.F. Marrs, B. Foxman, L. Zhang, and Z. Yang. 2005.** Variation of the *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS33 gene among clinical isolates. Journal of clinical microbiology 43:4954-4960.
 - **Thierry, D., M.D. Cave, K.D. Eisenach, J.T. Crawford, J.H. Bates, B. Gicquel, and J.L. Guesdon. 1990.** IS6110, an IS-like element of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Nucleic acids research 18:188-188.
 - **TRUFFOT-PERNOT C, VEZIRIS N.** [Bacteriological tests for tuberculosis]. Rev Mal Respir. 2011 Oct;28(8):1034-47.
 - **Van der Oost, J., M.M. Jore, E.R. Westra, M. Lundgren, and S.J.J. Brouns. 2009.** CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes. Trends in biochemical sciences 34:401-407.
 - **Van der Zanden, A.G.M., K. Kremer, L.M. Schouls, K. Caimi, A. Cataldi, A. Hulleman, N.J.D. Nagelkerke, and D. Van Soolingen. 2002.** Improvement of differentiation and interpretability of spoligotyping for *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by introduction of new spacer oligonucleotides. Journal of clinical microbiology 40:4628-4639.
 - **Van Embden, J.D., M.D. Cave, J.T. Crawford, J.W. Dale, K.D. Eisenach, B. Gicquel, P. Hermans, C. Martin, R. McAdam, and T.M. Shinnick. 1993.** Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. Journal of clinical microbiology 31:406-409.
 - **Van Vooren. J.P.(2010).** Fonds des Affections Respiratoires. Diagnostic et traitement dela tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FAREsasbl,septembre 2010.266p.
 - **Warren, R.M., S.L. Sampson, M. Richardson, G.D. Van Der Spuy, C.J. Lombard, T.C. Victor, and P.D. Van Helden. 2000.** Mapping of IS6110 flanking

Références bibliographiques

regions in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* demonstrates genome plasticity. *Molecular microbiology* 37:1405-1416.

- **World Health Organization. Global tuberculosis control. Report (2016);**
http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_fr.pdf?ua=1
- **World Health Organization. Global tuberculosis control. Report (2016);**
http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_fr.pdf?ua=1
- **Yacoub S, maalej S, Bourguiba M, Fakhfekh R, Slim L, Ben saleh S, Ben**
- **Zellweger.J.P.(2007).** Manuel de la tuberculose. Ligue pulmonaire Suisse, Mai 2007.33p
- **Zhang, J., E. Abadia, G. Refregier, S. Tafaj, M.L. Boschioli, B. Guillard, A. Andremont, R. Ruimy, and C. Sola. 2010.** *Mycobacterium tuberculosis* complex CRISPR genotyping: improving efficiency, throughput and discriminative power of "spoligotyping" with new spacers and a microbead-based hybridization assay. *Journal of medical microbiology* 59:285-294.
- **Zhang, J., E. Abadia, G. Refregier, S. Tafaj, M.L. Boschioli, B. Guillard, A. Andremont, R. Ruimy, and C. Sola. 2010.** *Mycobacterium tuberculosis* complex CRISPR genotyping: improving efficiency, throughput and discriminative power of "spoligotyping" with new spacers and a microbead-based hybridization assay. *Journal of medical microbiology* 59:285-294.
- **Zhang.Y,Yew.W.(2009).** Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 13(11):1320–1330.

Annexes

**ANNEXE 6
REGISTRE DE DECLARATION DES CAS DE TUBERCULOSE (Page de gauche)**

Numéro d'ordre	Date d'enregistre- ment	Nom et Prénom	Sexe H/F	Age	Adresse complète	Date du début du traitement	Lieu du début du traitement	Régime de traitement **	TP ou TEP		Type de malade **				
									Localisation	Preuve	N	R	E	REP	T
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)

9 *Régimes de 1^{er} ligne (Nouveaux cas) ; HRZE ou HRZ ; Régime de 2^{ème} ligne (Echecs, rechutes, reprises évolutives) SHRZE

10 Preuve :
 - Culture : C+
 - Histologie : AP+
 - Caséum : cyb+
 Sans preuve : MO, CO et examen non fait (NF)

** Mettre une croix dans la colonne appropriée :

11.N = Nouveau cas ; malade qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux (ou fa pris moins d'un mois)

12.R = Rechute ; malade qui a été déclaré guéri mais qui a à nouveau des frotis positifs

13.E = Echec ; malade qui présente deux frotis positifs au 5^{ème} mois de traitement ou au delà.

14.REP. = Reprise du traitement ; malade qui a interrompu le traitement pendant 2 mois ou davantage et qui revient avec des frotis positifs

15.T = Transfert (In), malade transféré dans le secteur et venant d'un autre l'établissement publique de santé de proximité.

16.A = Autres, n'étant dans aucune des catégories précédentes.

ANNEXE 1 - DEMANDE D'EXAMEN BACTERIOLOGIQUE POUR LA TUBERCULOSE (MICROSCOPIE)

Nom de l'USB / de la consultation Date [_____]

Nom et prénom du malade

Age : [] [] Sexe : M / F

Adresse précise du malade

Motif de la demande d'examen (cocher les cases appropriées)

Dépistage * nouveau cas

* suspicion de rechute ou de reprise évolutive après interruption

Contrôle du traitement

Signature de l'agent responsable du recueil des crachats :

Résultats (à compléter au laboratoire)

N° de série du laboratoire :

Date du prélèvement	Echantillon	Aspect*	Résultats (cocher)**				
			Négatif (0)	1-9 BAAR	1+	2++	3+++
	1						
	2						
	3						

* aspect à l'œil nu : muco-purulent, traces de sang, salive, etc. ...

**résultat

- (1+) ou (+) 10 à 99 bacilles par 100 champs,
- (2+) ou (++) 1 à 10 bacilles par champ
- (3+) ou (+++) plus de 10 bacilles par champ

Examen effectué par (nom) Date [_____]

Signature

N.B.: Le formulaire, dûment rempli, doit être rapidement transmis à l'USB, à la consultation ou au service hospitalier demandeur. Tout résultat positif doit être transmis au médecin responsable du SCTMR de l'établissement public de santé de proximité

ANNEXE 1

REGISTRE DE LA TUBERCULOSE DU SCTMR- (page de gauche du registre de la tuberculose)

Numéro d'ordre (1)	Date d'enregis- trement (2)	Nom et Prénom (3)	Sexe H/F (4)	Age (5)	Adresse Complète (6)	Date du début du traitement (7)	Lieu du début du traitement (8)	Régime de traitement (9)	TP ou TEP (10)		Type des maladies **							
									Localisation	Preuve	N (11)	R (12)	B (13)	REP(14)	T(15)	A(16)		

9 catégories de traitement = I, II, III, IV

** Mettre une croix dans la colonne appropriée de 11 à 16

11 N = Nouveau cas : malade qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux (ou pris moins d'un mois)

12 R = Rechuté : malade qui a été déclaré guéri mais qui a à nouveau des frotis positifs

13 E = Echec : malade qui présente deux frotis positifs au 5^{ème} mois de traitement ou au delà.

14 REP = Reprise du traitement : malade qui a interrompu le traitement pendant 2 mois ou d'avantage et qui revient avec des frotis positifs.

15 T = Transfert (in) : malade transféré dans le secteur et venant d'un établissement publique de santé de proximité

16 A = Autre, n'entrant dans aucune des catégories précédentes