

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie  
Filière : Sciences biologiques  
Option : Microbiologie en Secteur Biomédical et Vétérinaire



Réf:.....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

***Thème***

**Epidémiologie des infections par  
*Mycobacterium tuberculosis* et résistance aux  
antibiotiques dans la région de Béjaia**

Présenté par :

**BENREMILA Dalila et BOUNAB Kamir**

Soutenu le : **18/06/2016**

Devant le jury composé de :

Mr. <b>ADJEBLI Ahmed</b>	MCB	Président
Mr. <b>DJOUDI Ferhat</b>	MCB	Encadreur
Mr. <b>KHELOUFI Slimane</b>	Médecin	Co-encadreur
Melle. <b>YANAT Betitra</b>	MAA	Examinatrice

**Année universitaire : 2015 / 2016**

## Remerciements

On tient à remercier notre encadreur, le D<sup>r</sup> DJOUDI Ferhat pour nous avoir dirigées dans la réalisation de ce travail. On remercie également, D<sup>r</sup> KHELOUFI Slimane pour nous avoir co-encadrées dans ce travail.

Nos remerciements vont aussi aux membres du jury : M<sup>r</sup> ADJEBLI Ahmed qui nous a fait l'honneur de présider le jury et M<sup>elle</sup> YANAT Betitra d'avoir accepté d'examiner notre travail.

On remercie également M<sup>r</sup> AMRI Zahir et son équipe pour leur aide précieuse dans la réalisation de la partie pratique.

Egalement, On remercie nos familles pour leurs aides de près ou de loin.

Dédicaces

***A nos amours***

# SOMMAIRE

# SOMMAIRE

Liste des Tableaux  
Liste des Figures  
Liste des Abréviations

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## Chapitre I : Synthèse Bibliographique

<b>I. Caractéristiques de <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> .....	3
<b>I.1. Caractéristiques bactériologique et biochimique</b> .....	3
<b>I.2. Composition de la paroi et classification</b> .....	4
<b>I.3. Physiopathologie</b> .....	5
<b>II. Epidémiologie de la tuberculose</b> .....	7
<b>II.1. Facteurs sociaux et comportementaux</b> .....	8
<b>II.2. Facteurs physiologiques et génétiques</b> .....	8
<b>II.3. Facteurs liés à une immunosuppression</b> .....	8
<b>III. Traitement de la tuberculose</b> .....	9
<b>IV. Résistance de <i>M. tuberculosis</i> aux antibiotiques</b> .....	10
<b>IV.1. Résistance naturelle</b> .....	10
<b>VI.2. Résistance acquise</b> .....	10
<b>IV.3. La multi résistance et l'ultrarésistance chez <i>M. tuberculosis</i></b> .....	11
<b>IV.4. Mécanismes de résistance</b> .....	11

## Chapitre II : Matériel et Méthodes

<b>I. Cadre de l'étude et Objectifs</b> .....	16
---	----

<b>II. Les prélèvements</b> .....	<b>16</b>
<b>III. Examen microscopique (Bacilloscopie)</b> .....	<b>17</b>
<b>III.1. Réalisation du frottis</b> .....	<b>17</b>
<b>III.2. Coloration par la technique de ZIEHL NEELSEN à chaud</b> .....	<b>17</b>
<b>III.3. Observation microscopique et lecture du frottis</b> .....	<b>18</b>
<b>IV. Culture sur gélose Lowenstein-Jensen</b> .....	<b>18</b>
<b>V. Antibiogramme</b> .....	<b>19</b>
<b>V.1. Culture sur milieu MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube)</b> .....	<b>19</b>
<b>V.2. Antibiogramme sur milieu liquide (MGIT)</b> .....	<b>21</b>

## Chapitre III : Résultats et Discussion

<b>I. Diagnostic des infections par <i>M. tuberculosis</i></b> .....	<b>22</b>
<b>I.1. Répartition des tuberculeux selon le sexe</b> .....	<b>22</b>
<b>I.2. Répartition des tuberculeux selon l'âge</b> .....	<b>23</b>
<b>I.3. Répartition des tuberculeux selon l'unité de santé</b> .....	<b>24</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>24</b>
<b>II. Suivi des tuberculeux selon type de Tuberculose</b> .....	<b>26</b>
<b>II.1. Suivi des patients tuberculeux</b> .....	<b>26</b>
<b>II.2. Influence de quelques facteurs sur le type de tuberculose</b> .....	<b>27</b>
II.2.1. Influence du sexe et de l'âge.....	27
II.2.2. Influence des maladies associées.....	28
<b>Discussion</b> .....	<b>30</b>
<b>III. Résistance des souches <i>M. tuberculosis</i> aux antibiotiques</b> .....	<b>33</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>34</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>36</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Résumé</b>	

**LISTES DES  
TABLEAUX,  
FIGURES ET  
ABREVIATIONS**

**Liste des figures**

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure n°1</b>	<i>M. tuberculosis</i> par microscopie électronique à balayage, après coloration de Ziehl-Neelsen (A). Colonies de <i>M. tuberculosis</i> sur gélose Loenstein-Jensen (B).	<b>4</b>
<b>Figure n°2</b>	Le cycle infectieux de <i>M. tuberculosis</i> .	<b>6</b>
<b>Figure n°3</b>	Répartition des cas dépistés durant la période 2015-2016 selon le sexe.	<b>22</b>
<b>Figure n°4</b>	Distribution des cas dépistés en fonction des tranches d'âge durant la période 2015-2016.	<b>22</b>
<b>Figure n°5</b>	Répartition des cas dépistés en fonction de différentes unités de soin.	<b>23</b>
<b>Figure n°6</b>	Représentation de l'état des patients suivi au niveau du SCTMR.	<b>26</b>
<b>Figure n°7</b>	Répartition des malades selon le sexe et le type de la tuberculose.	<b>27</b>
<b>Figure n°8</b>	Répartition des patients suivis durant la période 2015-2016 au niveau du SCTMR selon leurs états.	<b>28</b>

**Liste des tableaux**

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Tableau représentatif des résultats de la Bacilloscopie.	<b>18</b>
<b>Tableau II</b>	Répartition des types de la tuberculose selon l'âge durant 2015-2016	<b>27</b>
<b>Tableau III</b>	Répartition des TP et des TEP en fonction des maladies associées.	<b>28</b>
<b>Tableau IV</b>	Caractéristiques des souches de souches de <i>M. tuberculosis</i> résistantes aux antituberculeux de première ligne	<b>32</b>

**Liste des abréviations**

**BAAR** : Bacille acido-alcool-résistant.

**BCG** : Bacille de Calmette et Guérin.

**BK** : Bacille de Koch.

**C** : Cyclosérine.

**CHU** : Centre hospitalo universitaire.

**CMI** : Concentrations minimales inhibitrices.

**E** : Ethambutol.

**ETH** : Ethionamide.

**H** : Isoniazide.

**K** : Kanamycine.

**L-J** : Lowenstein-Jensen.

**MDR** : multi drug-resistance.

**MGIT** : Mycobacteria Growth Indicator Tube.

**O** : Ofloxacine.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PMN** : Polymorphonucléaire.

**PNLCT** : Plan national de lutte contre la tuberculose.

**R** : Résistant.

**R** : Rifampicine.

## Liste des figures, des tableaux et des abréviations

**S** : Sensible.

**S** : Streptomycine.

**SCTMR** : Service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires.

**TB** : Tuberculose.

**TEP** : Tuberculose extrapulmonaire.

**TP** : Tuberculose pulmonaire.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

**XDR** : Extensively drug-resistant.

**Z** : Pyrazinamide.

# ***INTRODUCTION***

## INTRODUCTION

La tuberculose, une vieille maladie connue aussi par la peste blanche et qu'on croyait en pleine régression voilà encore quelques années, reste l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Il s'agit d'une maladie contagieuse à transmission interhumaine et liée à l'agent infectieux *Mycobacterium tuberculosis*. Selon l'OMS, chaque année près de 8,8 millions d'infections et de 2 millions de décès sont enregistrés. D'après cette même organisation pour l'année de 2015, elle est la maladie infectieuse la plus mortelle devant le SIDA (Ajmi et al., 2010 ; OMS, 2015).

Le bacille tuberculeux a été isolé par le bactériologiste allemand nommé Robert Koch en 1882, pour lequel un prix Nobel lui fut décerné en 1905 (Paul, 2004). *Mycobacterium tuberculosis* est une bactérie intracellulaire facultative à croissance particulièrement lente avec un temps de génération de 12 à 24h, aérobies stricte, non sporulant et dépourvu de capsule (Harshey et al., 1977).

Une des caractéristiques majeures des mycobactéries est la richesse de leur paroi en lipides (60%) et en particulier en acide mycolique. Cette teneur élevée en lipides les rend imperméables aux colorants basiques, qui leur confèrent la dénomination de BAAR, pour bacilles acido-alcolo résistants (Ilboudou, 2009).

Après avoir traversé le tractus respiratoire, les bacilles survivent et interagissent avec le système immunitaire à l'intérieur des macrophages alvéolaires, qui les ont phagocytés, où ils peuvent persister pendant de nombreuses années. On parle alors de tuberculose latente (Kaufmann, 2001). Dans 90% des cas, les défenses de l'organisme réussissent à contenir l'infection et à empêcher le développement de la maladie. Cependant, chez les 10% d'individus restants, les bacilles peuvent se réactiver, sous l'influence de différents facteurs, et provoquer une tuberculose active, qu'elle soit pulmonaire (TP) ou extrapulmonaire (TEP) (Russell, 2007; Ulrichs et Kaufmann, 2006).

Le traitement préventif de cette maladie est basé essentiellement sur la vaccination au BCG (Bacille de Calmette et Guérin), alors que le curatif est axé sur l'association de 5 antibiotiques « Isoniazide, Rifampicine, Streptomycine, Pyrazinamide et Ethambutol », à administration quotidienne pendant une durée minimale de 6 mois (Montani et al., 2009).

## Introduction

Néanmoins, la compréhension de l'épidémiologie de la tuberculose et les actions de son control et traitement deviennent actuellement complexes, essentiellement après émergence de bacilles tuberculeux résistants aux antibiotiques. Une tendance alarmante pour la santé publique, qui enregistre de plus en plus de cas dus à des souches MDR (pour multidrug-resistant) et XDR (extensively drug-resistant), à travers le monde (**Mathys, 2010**).

L'Algérie est classée dans la catégorie des pays à moyenne incidence pour la tuberculose, cependant, rares sont les travaux sur l'épidémiologie de cette maladie et sur la résistance aux antituberculeux des souches impliquées (**PNLCT, 2011**). A cet effet, nous avons entamé cette étude dans le but d'apporter quelques éléments de réponses aux questions suivantes :

- ❖ Que sait-on sur l'incidence et l'épidémiologie des infections par *M. tuberculosis* chez la population de Béjaia ?
- ❖ Existent-ils des facteurs de risques spécifiques favorisant l'émergence de ces infections ?
- ❖ Qu'en est-il de la résistance des souches isolées dans la région de Béjaia ?

Pour atteindre ces objectifs, nous avons adopté la démarche expérimentale qui consiste à :

- ✓ Isoler, cultiver et identifier les souches de *M. tuberculosis* de différents prélèvements,
- ✓ Vérifier l'implication probable, des quelques facteurs de risque par un test statistique,
- ✓ Etudier la sensibilité des souches isolées aux antibiotiques de première ligne, et cela pour la première fois dans la région de Bejaia.

***CHAPITRE I :***  
***SYNTHESE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

## SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

### **I. Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*.**

*Mycobacterium tuberculosis*, dénommé bacille de Koch, est l'agent responsable de la tuberculose. C'est un important pathogène pour l'homme, infectant un tiers de la population mondiale (**Botella, 2011 ; Bruns et al., 2014**). Toutes les mycobactéries, capables de causer cette maladie sont regroupées sous la dénomination « Complexe *Mycobacterium tuberculosis* », et les plus impliquées sont *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* (**Koeck et al., 2005**).

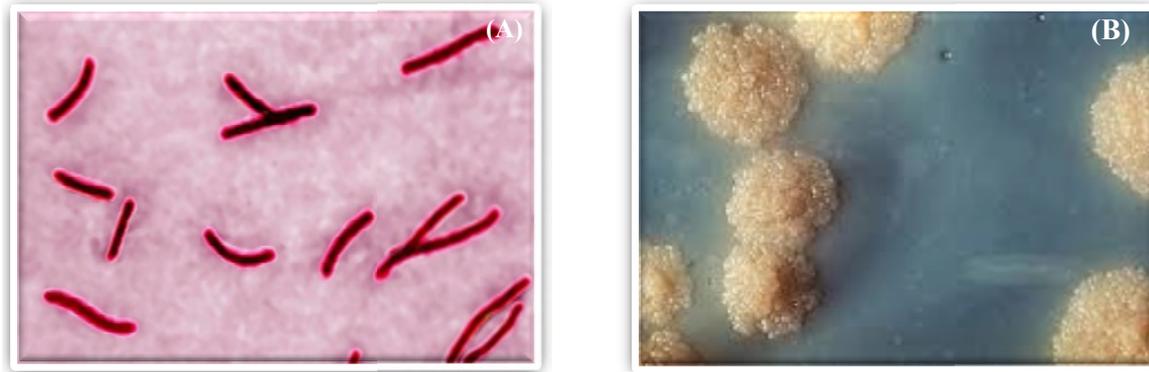
#### **I.1. Caractéristiques bactériologique et biochimique**

*M. tuberculosis* se présente sous la forme d'un fin bâtonnet, d'une longueur de 2 à 5µm sur 0,2 à 0,3µm de large (Figure n°1 A). Ces bacilles sont aérobies strictes, non sporulant, dépourvus de capsule, à croissance lente avec un temps de génération de 12 à 24h (**Harshey et Ramakrishnan, 1977**).

Les mycobactéries sont caractérisées également par une paroi très particulière au sein du monde bactérien ce qui leur confère, entre autres, la capacité d'échappement au système immunitaire, des propriétés tinctoriales spécifiques et une résistance à de nombreux antibiotiques. C'est un germe résistant au froid, à la dessiccation, humidité, lyophilisation, aux antiseptiques et aux détergents. Cependant, elles sont sensibles à la chaleur, lumière, rayon X et UV (**Meysonnier, 2012**).

*M. tuberculosis* ne pousse pas sur les milieux usuels et nécessite des milieux très enrichis. Le plus employé est un milieu à l'œuf, dit milieu Lowenstein-Jensen, sur lequel les colonies sont de teinte crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en forme chou-fleur (Figure n°1B). L'apparition des colonies n'est observable qu'à partir du 21<sup>ème</sup> jour en moyenne (**Hmdad F, 2007**).

*M. tuberculosis* est producteur d'une catalase, nitrate réductase, peroxydase et d'une uréase. Au cours de sa croissance il synthétise une quantité importante d'acide nicotinique (niacine), qui peut être mise en évidence par l'épreuve biochimique dite test de KONNO (niacine-test) (**Ait Khaled et al., 1999**).



**Figure n°1** : *M. tuberculosis* par microscopie électronique à balayage, après coloration de Ziehl-Neelsen (A). Colonies de *M. tuberculosis* sur gélose Lowenstein-Jensen (B).

## I.2. Composition de la paroi et classification

L'enveloppe des mycobactéries est caractérisée par une teneur élevée en lipides, entre 30 et 60% de la masse sèche ce qui leur confère la particularité d'acido-alcool résistante et permet de les différencier de la majorité des autres bactéries par la coloration de Ziehl-Neelsen (**Anderson, 1940**). Cette enveloppe est composée schématiquement, en allant du cytoplasme vers l'extérieur, de trois (03) couches :

- Une membrane cytoplasmique qui forme une barrière perméable entourant le cytoplasme.
- Le squelette pariétal formé du complexe peptidoglycane-arabinogalactane et acides mycoliques (acides gras à longue chaîne) :
  - Le peptidoglycane est responsable de la rigidité de la paroi et a une particularité de présenter des liaisons peptidiques interchaines.
  - L'arabinogalactane c'est un polysaccharide majeur du squelette pariétal mycobactérien, les penta-arabinosyles jouent un rôle d'épitopes impliqué dans la reconnaissance antigène-anticorps.
  - Trois types d'acides mycoliques ont été caractérisés dans *M.tuberculosis*, qui sont impliqués dans la diminution de la perméabilité membranaire.
- La couche externe joue un rôle important dans la physiologie bactérienne, de plus elle module la réponse immunitaire et constitue un facteur important de la pathogénicité du bacille (**Daffé, 1996**).

Les espèces du complexe *M.tuberculosis* appartiennent au groupe de bactéries ayant un GC% élevé (65,6%) et actuellement classées selon le Bergey's manual of systematic bacteriology dans le :

**Domaine** : *Bacteria*

**Classe** : *Actinobactéries*

**Ordre** : *Actinomycétales*

**Famille** : *Mycobacteriaceae*

**Genre** : *Mycobacterium*

**Especies** : *M. tuberculosis, M.africanum, M.bovis.* (**Bergey's manuel, 2007**).

### **I.3. Physiopathologie**

Le Bacille tuberculeux est un agent pathogène strictement humain dont la forme pulmonaire assure principalement sa transmission, par des gouttelettes émises par des sujets atteints (**Russell et al., 2009**). Selon **Kouassi et al., (2004)**, la tuberculose pulmonaire (TP) est la forme la plus commune (environ 70 % des cas).

Les bactéries détruisent les tissus pulmonaires, créant ainsi des cavités. La maladie reste localisée dans les poumons tout en se manifestant par une toux qui persiste jusqu'à 3 semaines ou plus, une hémoptysie, une dyspnée, fièvre vespérale et un amaigrissement (**Mulenga et al., 2011**). Dans 30 % des cas les bactéries attaquent d'autres parties du corps, comme les ganglions lymphatiques, les méninges, le péritoine et le péricarde, ce qui définit la forme de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) (**Andrejak et al., 2010**).

Après avoir traversé le tractus respiratoire, les bacilles tuberculeux infectent les macrophages alvéolaires qui les ont phagocytés (**Kaufmann, 2001**). Puis ces macrophages envahissent l'épithélium pulmonaire (Figure n°2), provoquant ainsi la mise en place d'une réponse inflammatoire localisée qui conduit au recrutement de monocytes et de polymorphonucéaires neutrophiles (PMN) supplémentaires à partir des vaisseaux sanguins. Ces cellules seront à leur tour infectées par *M. tuberculosis*, puis elles migrent à la fois vers les organes lymphoïdes afin de permettre la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative, mais aussi dans tout le corps, contribuant à la dissémination du bacille (**Krishnan et al., 2010**).

Le regroupement des macrophages et des lymphocytes au niveau de l'épithélium conduit à la formation du granulome. Organisé et stratifié, ce dernier est composé de macrophages infectés par *M. tuberculosis*, localisés au centre et qui sont entourés de cellules géantes multi-nuclées issues de la fusion de plusieurs

macrophages, puis de macrophages riches en gouttelettes lipidiques, et de macrophages épithélioïdes. Et enfin d'une couche de lymphocytes, majoritairement des lymphocytes T, associées à une gaine fibreuse qui délimite la périphérie du granulome (Flynn et Chan, 2001; Ulrichs et Kaufmann, 2006 ; Russell, 2007).

Cette étape marque la fin de la phase de répllication rapide de la bactérie chez l'hôte et l'évolution vers un état de confinement, durant lequel la maladie ne peut se déclarer et l'hôte n'est pas contagieux. A ce stade, le granulome est très vascularisé et les cellules du système immunitaire sont activement recrutées. Au centre de ce granulome, l'intervention des cellules du système immunitaire provoque la nécrose des macrophages infectés, induisant la formation d'un centre nécrotique caractéristique, dit caséum. Les bactéries peuvent persister pendant de nombreuses années et on parle alors de tuberculose latente (Russell, 2007; Ulrichs et Kaufmann, 2006). Dans 90% des cas, le système immunitaire réussit à éliminer l'infection à ce stade et empêcher le développement de la maladie. Néanmoins, chez les 10% d'individus restant, la maladie peut se réactiver à plus ou moins long terme, sous l'effet de différents facteurs, pour provoquer une tuberculose active (Russell, 2007).

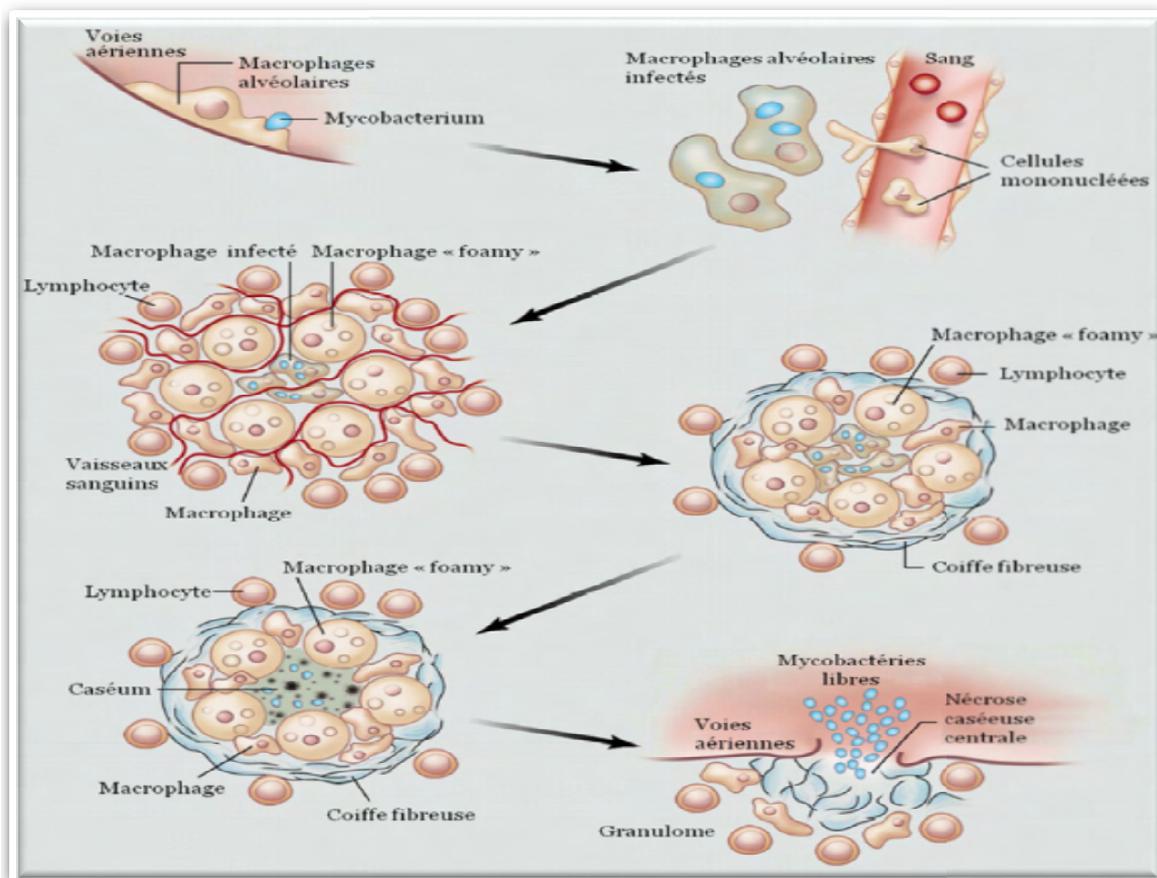


Figure n°2 : Le cycle infectieux de *M. tuberculosis* (Russell et al., 2010).

## II. Epidémiologie de la tuberculose

Cent trente ans après l'identification de *M. tuberculosis*, la tuberculose reste une maladie préoccupante à l'échelle planétaire. Un tiers de la population mondiale est infecté, 5 à 10% des personnes infectées développent la maladie à un moment de leur vie. Chaque année, on estime que neuf millions de personnes développent la forme active de la maladie **(OMS, 2016)**. Avec 2 millions de décès annuels la tuberculose est la première maladie infectieuse meurtrière au monde **(OMS, 2014)**.

En 2014, le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose a été enregistré en Asie du Sud-est et dans la région du pacifique occidental, qui totalise 58% des nouveaux cas à l'échelle mondiale. L'Inde et la Chine représentent 40% des cas déclarés en 2011, et l'Afrique 24%. Le taux d'incidence le plus élevé se retrouve en Afrique subsaharienne **(OMS, 2015)**.

En 2010, la tuberculose a provoqué 1,45 million de décès, dont 350 000 étaient des cas de co-infection *M. tuberculosis*/VIH. Les patients infectés par le VIH représentent environ 13% des cas de tuberculose, l'Afrique comptant pour environ 80% de ces cas. Parmi les 5,7 millions de nouveaux cas de tuberculose notifiés en 2010, environ 5% sont des formes résistantes au traitement antituberculeux. Ce taux atteint environ 30% en Asie du Sud-est, dans le Pacifique occidental **(OMS, 2011b)**.

Plus de 90% des cas de tuberculose s'observent dans les pays en voie de développement, parmi eux l'Algérie connaît une situation épidémiologique particulière. Malgré une chimiothérapie antituberculeuse et une généralisation du programme vaccinal par le BCG, la tuberculose demeure encore un problème de santé publique, à l'origine de nombreux décès et d'une morbidité très importante. Avec un risque annuel estimé à 3% dans le nord du pays **(Adnaoui et al., 2009)**.

Cette très forte prévalence dans les pays les plus pauvres s'explique par la conjonction d'un ensemble de facteurs: précarité, promiscuité, dénutrition, analphabétisme, infrastructure médicale insuffisante, épidémie d'infection par le VIH. D'autres facteurs, comme le tabac, l'alcool et la consommation de drogues, sont également liés à une susceptibilité accrue à la tuberculose. Ainsi fumer ou être exposé à la pollution de l'air, altère les fonctions immunitaires au niveau des poumons, en inhibant les fonctions des macrophages et des lymphocytes. Ceci

provoque aussi un stress oxydatif qui diminue la capacité de contrôler une infection et détruit des tissus importants pour la clairance des pathogènes (**Botella, 2011**).

### **II.1. Facteurs sociaux et comportementaux**

La plupart des facteurs sociaux influençant l'épidémiologie de la tuberculose sont associés à la pauvreté. 95% des cas et 98% des décès dus à la tuberculose se concentrent dans des pays en développement. Les environnements surpeuplés, tels que les prisons et les foyers sociaux, facilitent grandement la transmission de la maladie (**Lin et al., 2007**). La malnutrition, l'alcoolisme et le tabagisme sont aussi des facteurs de risque favorisant le développement d'une tuberculose active (**Rehm et al., 2009**). Enfin, les difficultés d'accéder aux services de soins dans ces pays compliquent le contrôle de la maladie (**OMS, 2011b**).

### **II.2. Facteurs physiologiques et génétiques**

Au niveau mondial, il y a deux fois plus d'hommes adultes atteints de tuberculose que de femmes. Cette disparité aurait des origines hormonales, génétiques et métaboliques (**Neyrolles et al., 2009**). L'épidémie de tuberculose est également variable en fonction de l'âge. A l'échelle mondiale, 75 % des cas sont des adultes ayant entre 15 et 59 ans (**OMS, 2011a**), et la forte incidence de la maladie chez les jeunes enfants semble liée à l'immaturation de leur système immunitaire. Des facteurs génétiques semblent également être impliqués dans la sensibilité à la tuberculose. Enfin, le diabète insulino-dépendant favorise le développement de la tuberculose, le décès des suites de la maladie et le risque de rechute (**Baker et al., 2011**).

### **II.3. Facteurs liés à une immunosuppression**

La coïnfection avec le VIH est le facteur le plus influent de l'épidémie de tuberculose. La suppression du système immunitaire causée par le VIH augmente le risque de réactivation d'une infection tuberculeuse latente et favorise la progression rapide vers une tuberculose active (**Aaron et al., 2004**). D'après l'OMS, le risque de développer une tuberculose est 27 à 30 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que chez les individus séronégatifs (**OMS, 2011b**). L'affaiblissement local ou systémique du système immunitaire causé par le cancer et par les chimiothérapies anti-cancéreuses augmente également le risque de développer une tuberculose (**Kim et al., 2008**).

### III. Traitement de la tuberculose

Le traitement adéquat constitue l'un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose, afin de limiter la transmission du bacille tuberculeux au sein de la population et de guérir les patients atteints (**Montani et al., 2009**). Le traitement préventif repose sur la vaccination par le B.C.G. (Bacille de Calmette et Guérin). Ce vaccin confère, dans 80 % des cas, une protection chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 15 ans, contre les formes les plus graves telles que la méningée et la miliaire (**Soysal et al., 2005; Trunz et al., 2006**).

Le traitement curatif de la tuberculose repose sur l'administration quotidienne et pendant 6 mois, d'une association des antibiotiques suivant : Isoniazide (H), Rifampicine (R), Streptomycine (S), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E). Cette association est indispensable pour éviter la sélection de mutants résistants et la prolongation du traitement permet d'éviter les rechutes. Ce traitement est prescrit, selon les besoins, sous 3 formes, ou lignes :

**1. La première ligne :** Elle s'applique à la grande majorité des malades, en première intention, avec des régimes variables :

✓ **Le régime 2 RHZE / 4 RH :** Le régime 2 RHZE / 4RH est le régime de première ligne. Il comporte une phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne d'éthambutol, isoniazide, rifampicine et pyrazinamide, suivie d'une phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (RH). Ce régime s'applique aux nouveaux malades, qui ont des formes pulmonaires hautement contagieuses ou potentiellement contagieuses, ou encore des formes graves de tuberculose extra pulmonaire (TEP) (méningite, péricardite...) (**PNLCT, 2011**).

✓ **Le régime 2 RHZ / 4 RH :** Ce régime ne diffère du premier que par l'absence d'éthambutol durant la phase intensive des deux premiers mois. Il s'applique aux malades tuberculeux porteurs de lésions pauci-bacillaires, non contagieux, dans le but d'éviter le développement de résistance bactérienne comme dans la plus part des tuberculoses extrapulmonaires (**PNLCT, 2011**).

**2. La deuxième ligne :** C'est un régime de 8 mois 2SHRZE/1HRZE/5HRE qui associe : Streptomycine (S), isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol, administrés quotidiennement pendant les deux premiers mois, suivis de l'administration quotidienne de (H), (R), (Z) et (E), durant le troisième mois, et de

l'administration quotidienne de (H), (R) et (E) pendant les cinq derniers mois. Ce régime a prouvé son efficacité chez des malades ayant enregistré un échec après la première ligne, qu'ils soient porteurs de bacilles encore sensibles, ou résistants à l'isoniazide et ou isoniazide/streptomycine. Par contre, il a un taux d'échec élevé chez les malades porteurs de bacilles multirésistants à l'isoniazide et à la rifampicine.

**3. La troisième ligne :** Elle est destinée à tout malade atteint par une souche multirésistante à l'isoniazide et à la rifampicine, au minimum. Le régime de troisième ligne peut être standardisé ou individualisé, en fonction des atteintes et de la résistance aux antituberculeux. Il s'agit d'un régime basé sur l'éthionamide (ETH), ofloxacine (O), kanamycine (K), cyclosérine (C), associés au pyrazinamide pendant 2 ans et en deux phases :

- Une phase initiale, durant 4 mois, comportant éthionamide, ofloxacine (O), kanamycine, cyclosérine, associés au pyrazinamide. Ce dernier est utilisé en raison son action synergique avec la kanamycine, arrêtée après le 3<sup>ème</sup> mois.
- Une phase d'entretien, de 18 à 20 mois comportant l'administration quotidienne des trois médicaments les mieux tolérés, habituellement : éthionamide, ofloxacine, pyrazinamide, comme préconisé par le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLCT, 2011).

## **IV. Résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques**

### **IV.1. Résistance naturelle**

Les bactéries du complexe *tuberculosis* ainsi que les mycobactéries atypiques sont naturellement résistantes aux principaux antibiotiques, comme les  $\beta$ -lactamines, macrolides, cyclines, sulfamides et glycopeptides (Veziris et al., 2005). Cette multirésistance naturelle chez *M. tuberculosis* est liée à la structure de la paroi, très dense et riche en acides mycoliques, la synthèse d'enzymes hydrolysant les  $\beta$ -lactamines et modifiant les aminosides de type aminoglycosyl-transférase, et la réduction de l'affinité pour les quinolones (Jarlier et al., 1994). De plus les mycobactéries atypiques sont résistantes aux antituberculeux actifs sur celles du complexe *tuberculosis* (isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) (Veziris et al., 2005).

### **VI.2. Résistance acquise**

La résistance acquise aux antibiotiques chez *M. tuberculosis* est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à

l'autre, car aucun élément génétique mobile (transposon, intégron, plasmide...etc.) n'a été décrit dans un mécanisme de résistance chez ce pathogène. Pour les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, chaque résistance est acquise indépendamment de l'autre, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement. Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique, ce qui entraîne une diminution de l'affinité de la cible pour ce dernier (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, éthambutol), soit dans le gène codant une enzyme dite activatrice, car transformant l'antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide) (**Robert et al., 2007**).

#### **IV.3. La multi résistance et l'ultrarésistance chez *M. tuberculosis***

La multirésistance TB-MDR (pour tuberculosis multi drug-resistance) est définie par l'insensibilité d'une souche au moins à l'isoniazide et rifampicine, les deux principaux antituberculeux majeurs. La tuberculose à bacilles multirésistants est actuellement une des formes graves et répandues, c'est pourquoi elle est une grande source de préoccupation pour la lutte antituberculeuse (**Ilboudo, 2013**).

Pour l'ultra-résistance ou TB-XDR (tuberculosis extensively drug-resistant), il s'agit de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide, en plus de n'importe quel fluoroquinolone et au moins à un des trois médicaments injectables de troisième ligne (Capreomycine, Kanamycine, et Amikacine) (**Raviglione et Smith, 2007**).

#### **IV.4. Mécanismes de résistance**

Les principales cibles des antituberculeux sont réparties en à trois niveaux de synthèse : acides nucléiques, protéines, et composants de la paroi (**Herrmann, 2001**). L'étude des mécanismes de résistance a considérablement enrichi la connaissance fondamentale de physiologie des mycobactéries par l'étude d'enzymes essentielles comme l'ARN polymérase, la catalase peroxydase ou l'ADN gyrase et par l'étude de la synthèse des acides mycoliques. Enfin, même si plusieurs points restent à élucider, l'étude des mécanismes de résistances a permis de préciser le mode d'action de certains antituberculeux (**Veziris et al., 2005**).

➤ **Isoniazide** : Depuis sa découverte en 1952, l'isoniazide a été la pierre angulaire de tous les régimes efficaces du traitement de la tuberculose et de l'infection latente. C'est un hydrazide de l'acide nicotinique, qui n'est actif que sur les mycobactéries, et presque seulement sur les espèces du complexe *tuberculosis* (**Ilboudo, 2013**). Cet antituberculeux bactéricide inhibe la synthèse des acides mycoliques, composant majeurs de la paroi, avec des CMI très basses [0.02 –0,2

µg/ml] et favorise la formation de radicaux libres toxiques pour la cellule bactérienne. L'isoniazide est un prodrug activable par l'enzyme catalase-peroxydase (KatG), codée par le gène *katG*, pour produire un ensemble de radicaux fortement réactifs qui attaquent alors de multiples cibles dans *M. tuberculosis*. Sa cible primaire semble être l'enzyme InhA, (une réductase de la protéine de transport du groupe enoylacyl), impliquée dans l'élongation des acides gras lors de la synthèse de l'acide mycolique (**Zhang et Yew, 2009**). Rozwarski et al. Ont montré que l'isoniazide activé par la catalase peroxydase se fixait sur le 4<sup>ème</sup> carbone du cycle aromatique du NADH. Ce complexe isoniazide-NADH se lierait à la protéine InhA et empêcherait la synthèse des acides mycoliques en bloquant son site actif (**Rozwarski et al., 1998**).

La résistance à l'isoniazide est plus fréquente que la plupart des médicaments antituberculeux, et l'étude des souches résistantes décrit des mutations ponctuelles au niveau du gène *KatG*, en particulier des codons 275 et 315, ainsi que des délétions partielles voir complètes du gène *KatG*. Ces mutations entraînent une réduction plus en moins importante de l'activité catalasique avec une résistance à l'isoniazide, et elles sont rencontrés dans seulement 50% des souches résistantes. C'est pourquoi d'autres gènes ont été impliqués dans la résistance à l'isoniazide. Alors que des mutations au niveau du promoteur de InhA entraînerait une surproduction de la protéine ce qui permettrait de dépasser l'inhibition causée par l'isoniazide (**Zhang et Yew, 2009**).

- **Rifampicine** : La Rifampicine, un dérivé de la rifamycine est un médicament de première ligne important pour le traitement de la TB. Elle est dotée d'une puissante activité bactéricide et fut introduite en 1972. La rifampicine et les autres rifamycines (rifabutine, rifapentine) empêchent l'initiation de la transcription en se fixant sur la sous-unité β de l'ARN polymérase, et elles sont actives à la fois contre les bacilles en phase de multiplication et ceux en phase stationnaire.

La résistance à la rifampicine chez *M. tuberculosis*, comme chez d'autres genres bactériens, est liée à des mutations dans le gène *rpoB* codant la sous-unité β de l'ARN polymérase. Ces mutations sont situées au niveau d'un domaine relativement restreint, qui s'étend du codon 507 au codon 533. Les mutations dans les positions 531, 526, et 516 sont les plus fréquentes. Elles entraînent généralement une résistance de haut niveau et croisée avec toutes les rifamycines (**Nouvel, 2005**). Les mutations du gène *rpoB*, sont observées chez environ 95%

des souches résistantes. La recherche de ces mutations par PCR reste l'unique application de routine pour détecter les souches résistantes (Veziris et al., 2005).

- **Pyrazinamide :** Le pyrazinamide est un important médicament de première ligne. Comme l'isoniazide, c'est un dérivé du nicotinamide. Il joue un rôle important dans le raccourcissement du traitement de la TB car il détruit une population de bacilles persistants dans l'environnement à pH acide des lésions, population qui n'est pas détruite par les autres médicaments (Zhang et al., 2009). Le pyrazinamide n'est actif que sur les organismes du complexe *M.tuberculosis* et son activité nécessite un pH de 5,6, à l'exception de *M.bovis* qui est naturellement résistant (Veziris et al., 2005). Le pyrazinamide est un prodrug qui doit être transformé dans sa forme active, l'acide pyrazinoïque (POA), par l'enzyme pyrazinamidase/nicotinamidase, codée par le gène *pncA* de *M. tuberculosis*. Le POA produit au niveau intracellulaire, puis atteint le milieu externe par diffusion passive et l'efflux. Le pH acide extracellulaire facilite la formation de POA protonaté et non-ionisé qui va permettre sa pénétration par la membrane et amène les protons dans la cellule, ce qui provoque l'acidification du cytoplasme. Ceci supprime la force proton motrice et affecte le transport membranaire (Zhang et al., 2009).

Les souches résistantes au pyrazinamide perdent leurs activités pyrazinamidase/nicotinamidase. Des études ont révélé que des mutations dans le gène *pncA* du bacille sont la clé de la déficience de la pyrazinamidase. Ces mutations sont très variées ; incluant substitutions, délétions et insertion de nucléotides qui sont réparties sur tout le gène, ce qui est spécifique à la résistance à cet antibiotique. En dépit de la distribution très variée et dispersée des mutations de *pncA*, elles sont quelque peu regroupées dans trois régions du *pncA* dans les nucléotides: (3-17), (61-85), (132-142).

- **Ethambutol :** Découvert en 1966, l'éthambutol est utilisé en combinaison avec les 3 précédents antituberculeux pour prévenir l'apparition de la résistance aux médicaments. Ses CMI pour *M.tuberculosis* sont de l'ordre de 0,5 à 2 µg/ml, a action bactériostatique sur les bacilles au stade de multiplication, mais inefficace sur les bacilles dormants. Il interfère avec la biosynthèse de l'arabinogalactan de la paroi cellulaire et inhibe la polymérisation de l'arabinan ce qui induit l'accumulation de D-arabinofuranosyl-P-decaprenol, un intermédiaire dans la biosynthèse de l'arabinan. L'arabinosyl transférase, codée par *embB*, est présentée comme la cible de cet antibiotique. *M. tuberculosis*, *embB* est intégré

dans un opéron *embCAB*, avec *embC* et *embA* qui codent pour des protéines transmembranaires (Zhang et al., 2009).

La résistance à l'éthambutol survient à une fréquence de  $10^{-5}$ . Des mutations dans l'opéron *embCAB*, en particulier *embB*, et occasionnellement *embC*, sont responsables de cette résistance (Zhang et al., 2009). Dans 50% des cas la mutation concerne le codon méthionine 306, changé en leucine ou isoleucine (Met306Leu ou Met306Ile). Les autres mutations aboutissent au changement (Phe330Val) ou (Thr630Ile). D'autres mutation sont été décrites en amant de l'opéron *embCAB*, chez 47 à 62% des souches exprimant un haut niveau de résistance (Veziris et al., 2005). Toutefois, environ 35% des souches résistantes ne comportent pas de mutations *embB*, ce qui suggère que d'autres mécanismes de résistance pourraient exister (Zhang et al., 2009).

- **Streptomycine :** La streptomycine est introduite comme premier antituberculeux en 1948. Elle est bactéricide sur les bacilles en multiplication avec des CMI de 2 à 4µg/ml, mais inactive sur les bacilles en latence (Griselda et al., 2010). Elle inhibe la synthèse protéique en se liant a la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Ce dernier comporte l'ARNr 16S, codé par le gène *rrs* et la protéine ribosomale S12 codée par le gène *rpsL*. Après interaction avec la protéine S12, la streptomycine se lie à l'ARNr 16S ce qui entraîne une lecture erronée de l'ARNm au cours de la traduction et inhibe la synthèse protéique (Zhang et al., 2009).

Deux mécanismes de résistance à la streptomycine ont été décrits chez *M.tuberculosis*. Des mutations ponctuelles en positions 43 et 88 dans le gène *rpsL*, et conférant un haut niveau de résistance (50 % des souches). Et des changements dans deux boucles conservées de l'ARNr 16S, et conférant un niveau de résistance intermédiaire (15 % des souches). (Herrmann et al., 2001). Dans 30 % des cas, la résistance observée n'est pas expliquée par les mécanismes précédents, mais il est suggéré qu'ils soient dus à l'imperméabilité (Herrmann et al., 2001).

- **Fluoroquinolones :** Les fluoroquinolones sont des antibiotiques puissants purement synthétiques, constituent une classe majeure dans l'arsenal thérapeutique utilisés contre les souches résistantes (Claudine et al, 2013). Ils sont bactéricides pour *M.tuberculosis*, et inhibent l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, enzymes essentielles pour le maintien de chromosome dans un état topologique approprié (Nouvel, 2005).

La grande partie des mutations conférant la résistance à ces antibiotiques chez *M.tuberculosis* sont situées dans une courte région de 320 pb au niveau du gène *gyrA*. Dans cette région dénommé QRDR, des mutations ponctuelles au niveau des codons 88, 90, 91, et 94, confèrent de hauts niveaux de résistance (**Chen et al., 2012**).

***CHAPITRE II :***  
***MATERIEL***  
***ET METHODES***

## Matériel et Méthodes

### **I. Cadre de l'étude et Objectifs**

Cette étude a pour cadre l'unité de lutte contre les maladies respiratoires (SCTMR), sise au niveau de la Polyclinique Sidi Ahmed, de Béjaia. Elle s'est étalée sur une période de 5 mois, allant de décembre 2015 à avril 2016.

Les objectifs de ce travail portent en premier lieux sur la réalisation d'une enquête épidémiologique concernant le diagnostic des infections par *M. tuberculosis* chez la population de la région de Béjaia. En second, le suivi de l'efficacité du traitement chez les patients tuberculeux et étude de la résistance aux antibiotiques des souches incriminées.

Toute l'analyse microbiologique des prélèvements, la culture et l'observation microscopique ont été réalisées au niveau du laboratoire de bactériologie de cette unité, à l'exception des antibiogrammes qui ont été effectués dans un laboratoire étranger (Université de Palerme en Italie).

### **II. Les prélèvements**

Les prélèvements ont été essentiellement des produits d'expectoration spontanée ou provoquée, recueillis dans des pots stériles. Trois échantillons par malade, à un jour d'intervalle, ont été utilisés pour le dépistage. Le 1<sup>er</sup> échantillon a été recueilli sous la supervision de l'équipe du laboratoire le jour même de la consultation. Les deux autres ont été réalisés par les patients eux-mêmes les deux jours suivants en matinée et remis au centre le même jour. Dans les cas d'expectorations difficiles on opte pour un prélèvement par tubage gastrique ou aspiration bronchique. Dans les cas de susception de tuberculose extrapulmonaire, d'autres prélèvements sont réalisés, comme des prélèvements urinaires, liquide pleurale, pus ganglionnaire, liquide d'ascite et broyat de biopsie (**Boulahbal et Yaha, 2010**). Ces derniers types de prélèvements sont envoyés au laboratoire par des centres de collectes périphériques, à une Température de +4°C, et sont conservés soit à la même température pendant trois jours, ou à une température ambiante pendant une journée.

### **III. Examen microscopique (Bacilloscopie)**

Cet examen a pour but la mise en évidence du bacille tuberculeux en microscopie optique, dans un frottis réalisé à partir d'un prélèvement de crachat. Pour ce qui est des autres prélèvements, comme tubage gastrique, aspiration bronchique et urine, sont d'abord centrifugés à 3000 tour/mn pendant 20mn. Concernant les liquides de ponction, pus et broyat de biopsie, leur diagnostic par bacilloscopie est peu fiable vue leur pauvreté en bacille. Raison pour laquelle une mise en culture de ces prélèvements est indispensable pour faire le diagnostic.

**III.1. Réalisation du frottis :** Il est confectionné en suivant le protocole défini par le programme national de lutte contre la tuberculose.

- Après dégraissage à l'alcool, les lames sont étiquetées en marquant en haut de la lame le numéro d'enregistrement du prélèvement.
- A l'aide d'une anse de platine, une parcelle purulente de crachat est prélevée sous la hotte microbiologique, puis étalée par un mouvement continu de rotation sur une longueur de 2 cm et une largeur de 1cm en commençant par le milieu de la lame.
- La lame est placée sur le porte-lame, frottis tourné vers le haut et séchées à l'air ambiant.
- Puis le frottis est fixé par 3 passages au-dessus d'une flamme du bec benzène pendant 4 secondes.

### **III.2. Coloration par la technique de ZIEHL NEELSEN à chaud**

Le principe de cette coloration est basé sur l'utilisation des propriétés pariétales spécifiques de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis*, qui retient la coloration par la fuchsine malgré l'action combinée de l'acide et de l'alcool. Les bactéries apparaissent alors comme des bâtonnets rouges sur fond bleu, connues par le nom de bacille acido-alcool résistants (BAAR).

- La lame du frottis, tournée vers le haut, est placée sur une barre métallique, au dessus de l'évier.
- Le frottis est recouvert par une solution de fuchsine phénique filtrée.
- La lame est chauffée, par passage au dessous d'une flamme à l'aide d'un tampon d'ouate imbibé d'alcool, jusqu'à émission de vapeurs, sans aller jusqu'à l'ébullition.

- Avec une solution de fuchsine, la lame est recouverte et préchauffée comme précédemment pendant 10 mn, toute en répétant ce chauffage deux fois toutes les 3 mn. Après, l'excès de fuchsine est éliminé par rinçage à l'eau abondante.
- En suite, le frottis est décoloré à l'acide sulfurique dilué aux  $\frac{1}{4}$ , et laissé pendant 3 minutes. Puis rincé à l'eau abondante.
- Une autre étape de décoloration est réalisée à l'aide de l'alcool à 90° pendant 5 minutes, puis le frottis est rincé.
- Une contre-coloration par la solution de bleu de méthylène est effectuée sur le frottis pendant 30 secondes à 1 minute, puis rincé à l'eau distillée. Puis laisser le frottis pour séchage à l'air ambiant.

### III.3. Observation microscopique et lecture du frottis

La lame est observée au microscope à l'objectif à immersion. Cette lecture se fait systématiquement champ par champ en allant de la périphérie vers le centre du frottis, en commençant par son coin supérieur gauche (lecture en créneau). Tous les BAAR sont comptés sur 20 à 300 champs microscopiques selon la richesse du frottis.

L'interprétation des résultats est donnée en fonction du nombre de BAAR observés, selon les recommandations du programme national de lutte contre la tuberculose, comme le montre le tableau ci-dessous.

**Tableau I :** Tableau représentatif des résultats de la Bacilloscopie.

Nombre de BAAR observés par nombre de champs microscopiques	Résultats	Interprétation
0 bacille sur 300 champs.	Négatif	Frottis négatif.
1 à 9 bacilles sur 300 champs	Noter le nombre exact	Frottis douteux.
10 à 99 bacilles sur 100 champs.	+	Frottis positif.
1 à 10 bacilles par champ.	++	Frottis positif.
> à 10 bacilles par champ.	+++	Frottis positif.

## IV. Culture sur gélose Lowenstein-Jensen

Vue le caractère polymicrobien des prélèvements, qui proviennent généralement de cavités ouvertes, une étape de décontamination est indispensable pour la mise en culture à partir d'échantillons de crachats, tubage gastrique, urines, abcès et fistulisés...etc. Les prélèvements non contaminés, tels que le liquide céphalorachidien, liquide d'exsudats, pus ganglionnaires...etc., sont ensemencés

directement à la pipette pasteur, éventuellement dilués dans de l'eau distillée. La décontamination des produits pathologique est obtenue par divers procédés, la plus couramment utilisée est basée sur l'emploi de la soude et d'un neutralisant. Pour cela, on procède comme suit :

- Deux (2) ml de crachats (ou autre prélèvement polymicrobien) sont transférés dans un tube à centrifuge stérile et bouché à vis.
- Puis, un volume de 2 ml de NaOH à 4% ainsi que 3 gouttes de bleu de Bromothymol à 0,2% sont ajoutés au tube précédent.
- Le mélange est agité, pendant 15 minutes dans un agitateur puis porté 30 minutes à l'étuve.
- Une centrifugation à 300 tour/min pendant 15-20 min est réalisée, et le culot est récupéré à l'aide d'une pipette Pasteur.
- 3 à 4 tubes de gélose de Lowenstein-Jensen sontensemencés par une pipette Pasteur en stries à partir du culot récupéré. Les tubes sont en suite incubés à 37°C, les bouchons légèrement fermés.
- Au bout de 48 heures, les tubes sont contrôlés et complètement fermés, puis examinés une fois par semaine. Généralement les colonies commencent à Apparaître après 18 à 21 jours d'incubation, elles sont de couleur crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en forme chou-fleur, mais il faut laisser la culture jusqu'aux 72<sup>ème</sup> jours.

## **V. Antibiogramme**

Afin d'adapter le traitement à la sensibilité de la souche du complexe *M. tuberculosis* en cause, un antibiogramme doit être systématiquement réalisé. En fonction de la situation, il ciblera les médicaments de première ligne ou de deuxième ligne. Il ne peut être effectué qu'en présence d'une culture positive (BELTA, 2010).

### **V.1.Culture sur milieu MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube)**

Une culture fraîche est nécessaire afin de réaliser un antibiogramme. Raison pour laquelle des tubes de milieu liquide MGIT ont étéensemencés par anses en plastiques, à partir de tubes de conservation contenant les souches de *M. tuberculosis* ayant poussées sur Lowenstein-Jensen.

Cette méthode utilise un milieu 7H9 contenant un sel de Ruthénium, une substance qui émet une fluorescence d'autant plus vive que la pression partielle d'oxygène est plus faible. Le métabolisme microbien provoque une déplétion en oxygène et entraîne l'apparition d'une fluorescence, dont l'intensité, proportionnelle au niveau de réduction du milieu, est détectable par le système BACTEC.

Le tube MGIT est également additionné du supplément de croissance et d'un complexe d'antibiotiques aux nombre de 5 (Polymixine B, Amphotéricine B, Acide nalidixique, Triméthoprime, Azlocilline), qui inhibent les germes contaminants.

Le tube est ensuite placé dans l'instrument BACTEC (MGIT320) pour un suivi continu jusqu'à l'obtention d'un résultat positif ou la fin du protocole d'analyse. Les tubes sont analysés sans interruption à 37 C° et contrôlés toutes les 60 minutes à la recherche d'une augmentation de la fluorescence. L'analyse de cette dernière, obtenue par une courbe, sert à déterminer si le tube est positif. Les tubes qui restent négatifs pendant au moins 42 jours et qui ne montrent aucun signe visible de positivité sont retirés de l'appareil et considérés négatif, stérilisés puis jetés.

## **V.2. Antibiogramme sur milieu liquide (MGIT)**

Les tubes précédents, présentant une positivité après 3 jours de culture, sont destinés aux antibiogrammes, pour vérifier la sensibilité des souches aux antituberculeux de première ligne. Pour cela,

- Il faut prendre 1 ml de culture fraîche, le diluer dans 4 ml d'eau physiologique stérile.
- Ensemencer 4 tubes MGIT contenant chacun, un des 4 premiers antibiotiques suivants avec les concentrations finales indiquées: Streptomycine (1ug/ml), Isoniazide (0,1ug/ml), Rifampicine (1ug/ml), Ethambutol (5ug/ml).
- Faire une deuxième dilution à partir du tube d'eau physiologique précédent, également à 1: 4.
- Ensemencer un 5<sup>ème</sup> tube MGIT contenant de la Pyrazinamide (100ug/ml). Des témoins positifs et négatifs de croissance sont utilisés.
- Le même principe de détection est utilisé comme précédemment, et la lecture peut débiter après le premier jour.

## **VI. Analyse statistique**

Pour déterminer les facteurs favorisant l'émergence des infections par *M. tuberculosis*, une étude statistique des données a été effectuée avec le Logiciel *XLStat* (version 2009.1.02) en utilisant le test de khi2 ou le test exacte de Fisher si nécessaire. L'association entre un facteur épidémiologique donné et l'émergence de ces infections est considérée statistiquement significative si la valeur de « *P* » est inférieure à 0,05 «  $P < 0,05$  ».

***CHAPITRE III :***  
***RESULTATS ET***  
***DISCUSSION***

## RESULTATS ET DISCUSSION

Durant la période allant de Décembre 2015 à Avril 2016, tous les patients admis pour le diagnostic au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) de Béjaia, ont été inclus dans l'étude. Au total 707 sujets ont été reçus par ce service. Un autre groupe de patients, diagnostiqués avant ou au cours de cette période, composé de 157 sujets a été également inclus dans une étude de suivi concernant l'évolution de leur traitement dans ce service.

Parmi les objectifs fixés dans ce travail, en premier lieu, l'évaluation épidémiologique et diagnostique des infections par *M.tuberculosis* chez la population de Bejaia. L'étude des facteurs de risques associés aux différentes formes de la tuberculose a été également abordée chez les patients suivis. Et enfin, une caractérisation par un antibiogramme des souches de *M. tuberculosis* a été réalisée.

### **I. Diagnostic des infections par *M. tuberculosis***

Sur un total de 707 patients diagnostiqués, 406 étaient de sexe masculin, avec un sexe-ratio homme/femme de 1,35. L'âge de ces patients varie de 3 ans à 98 ans, dont 24 enfants de moins de 15 ans.

Les patients inclus proviennent de 3 structures différentes : 373 patients ont été adressés au SCTMR par différents centres de soins externes et médecins privés, 239 patients ont été orientés par le C.H.U. de Béjaia et 95 pris en charge directement au niveau du SCTMR.

Au total 104 des patients inclus ont été diagnostiqués positifs pour la tuberculose, ce qui donne un taux de 14,71%.

#### **I.1. Répartition des tuberculeux selon le sexe**

Sur les 406 patients de sexe masculin, 68 ont été diagnostiqués positifs pour la tuberculose, après mise en évidence du bacille de Koch par examen direct ou par culture sur gélose. Chez le sexe féminin, 36 cas sur les 301 patients ont été enregistrés. L'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative entre ces deux sexes (P=0.056).

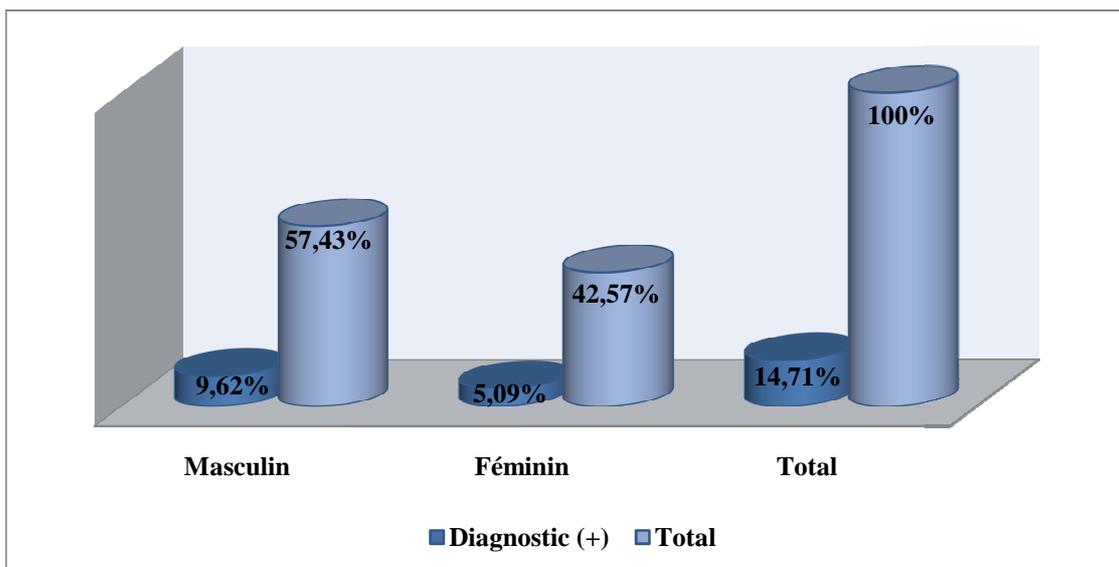


Figure n°3 : Répartition des cas dépistés durant la période 2015-2016 selon le sexe.

### I.2. Répartition des tuberculeux selon l'âge

Sur les 24 enfants de moins de 15 ans, un seul cas âgé de 14 ans a été diagnostiqué positif au niveau du SCTMR de Béjaia durant la période d'étude, ce qui représente 0,14% de la population totale incluse. Cependant, les sujets âgés de 16 à 65 ans étaient les plus touchés, avec 13,3% de la population générale. Dans la dernière tranche d'âge, 9 cas ont été diagnostiqués, ce qui représente 11,27% de tous les patients.

La tranche d'âge la plus touchée par la tuberculose est celle de patients âgés entre 16 ans à 65, avec un taux de 16, 28% (94/578). Ce résultat est confirmé par le test statistique utilisé, avec une valeur de  $P=0.015$ .

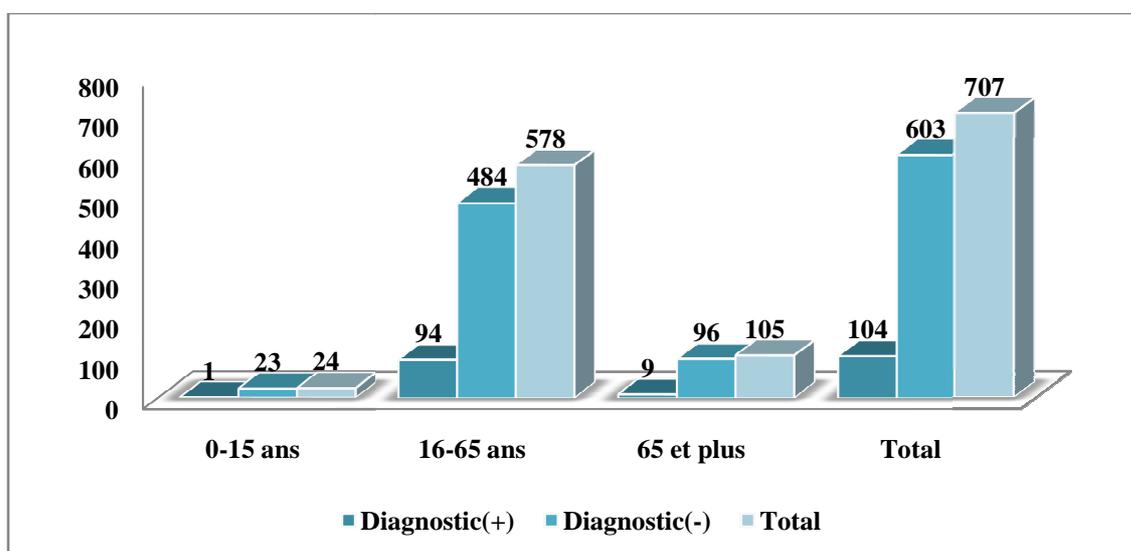
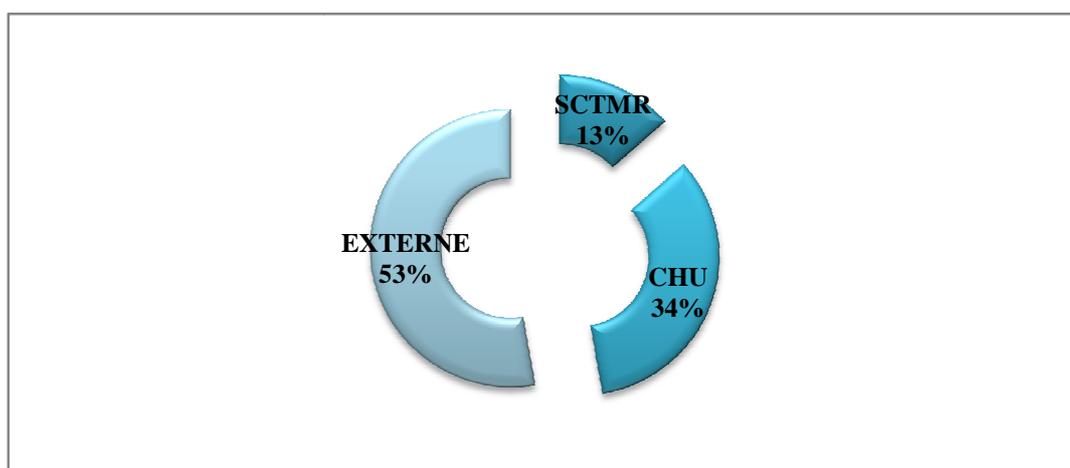


Figure n°4: Distribution des cas dépistés en fonction des tranches d'âge durant la période 2015-2016.

### I.3. Répartition des tuberculeux selon l'unité de santé

La figure n°03 suivante, présente la répartition des patients diagnostiqués, en fonction de l'organisme ayant demandé le diagnostic. Plus de la moitié de ces derniers (53%) ont été orientés vers le SCTMR par des médecins privés, 34% par le CHU de Béjaia et 13% ont été demandés directement par le médecin du SCTMR.



**Figure n°5 :** Répartition des cas dépistés en fonction de différentes unités de soin.

### Discussion :

La prévalence des infections causées par *M. tuberculosis* est en pleine ascension. Selon l'OMS, en 2014 plus de 9,6 millions cas d'infections ont été enregistrés et avec près de 1,5 millions de décès au niveau mondial (OMS 2016). Environ 60 % des nouveaux cas d'infections ont été enregistrés en Afrique du sud, Brésil, Chine, Fédération de Russie et en Inde (Ilboudou D, 2013).

Au cours de cette étude, 104 sujets ont été diagnostiqués positivement pour la tuberculose, ce chiffre reflète un taux de 14,71 %, mais il ne présente pas le taux d'incidence. En Algérie, la tuberculose demeure encore l'un des problèmes majeurs de santé publique, avec 50 à 99 cas d'infection, toutes formes confondues, sur 100 000 habitants. Mais son incidence est moins importante comparant aux autres pays du Maghreb, tel que le Maroc avec 150 à 299 cas sur 100 000 habitants ; où des taux élevés d'infection par le BK ont été rapportés. Néanmoins la Tunisie est un pays à faible incidence avec seulement 20 cas sur 100 000 habitants (Barchiche et al., 2009 ; Ajmi et al., 2010 ; PNLCT, 2011; Ilboudou, 2013).

Les résultats obtenus dans cette étude ont révélé que les sujets de sexe masculin semblent les plus exposés à l'infection par *M. tuberculosis* (9,62 %)

comparés aux patients de sexe féminin (5,09 %), même si l'analyse statistique ne confirme pas cette constatation ( $P=0.059$ ). Cette vulnérabilité des hommes envers ce pathogène peut être expliquée par quelques habitudes sociales, telles que l'alcoolisme, tabagisme, consommation de drogue et la promiscuité (**Holmes et al., 1998 ; Benhabyles et al., 2006 ; Thorson, 2007 ; Adnaoui et al., 2009 ; Touré et al., 2010 ; Abdallah et al., 2011**).

L'âge des patients diagnostiqués durant cette enquête a été un facteur important dans la sensibilité à l'infection par le bacille de Koch. Ainsi, il a été constaté que les enfants de moins de 15 ans étaient les moins touchés par cette bactérie. Cela est dû à une meilleure prise en charge par les moyens de prévention telle que la vaccination par le BCG ainsi que les plans nationaux de lutte contre la tuberculose. Dans l'étude Barchiche et ses collaborateurs, pendant une période de 15 ans en Kabylie, 77 enfants de moins de 15 ans ont été enregistrés (**Marais et al., 2004 ; Barchiche et al., 2009**). Néanmoins, chez cette catégorie la difficulté de recueillir des prélèvements de bonne qualité peut influencer sur le diagnostic (**PNLCT, 2011**).

Cependant, les sujets âgés de 16 à 65 ans étaient les plus touchés, avec 13,3% de la population générale. L'analyse statistique a confirmé ces résultats ( $P=0,015$ ), ainsi que plusieurs études précédentes. Ce constat est lié à une forte activité chez ces patients (fonctionnaires, étudiants.....etc.), entraînant un contact plus fréquent avec des cas de tuberculeux. Nos résultats concordent avec les travaux de plusieurs auteurs, qui ont rapporté des proportions élevées de tuberculeux dans cette catégorie de population (**Amrane et al., 1993 ; Gagnière et al., 2011 ; Che et al., 2011**).

Chez les patients âgés de 66 ans ou plus, 11,27% ont été diagnostiqués positifs. Ces sujets représentent un groupe vulnérable et à risque à toutes les infections. Ce qui est dû d'une part à l'âge avancé et d'autre part aux facteurs de comorbidités, qui s'expliquent par l'affaiblissement du système immunitaire et les différentes maladies chronique associées. Ces résultats sont compatibles avec ceux d'autres auteurs qui confirment que le risque d'infection augmente avec l'âge (**Yacoub et al., 2009 ; Fettal et al., 2009 ; Touré et al., 2010**).

D'après les résultats obtenus, concernant la répartition des patients diagnostiqués en fonction de l'organisme l'ayant demandé, plus de la moitié provenait du secteur privé. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients

consultent en premier temps chez des médecins externes aux structures de soins (Barchiche *et al.*, 2009).

## **II. Suivi des tuberculeux selon le type de tuberculose**

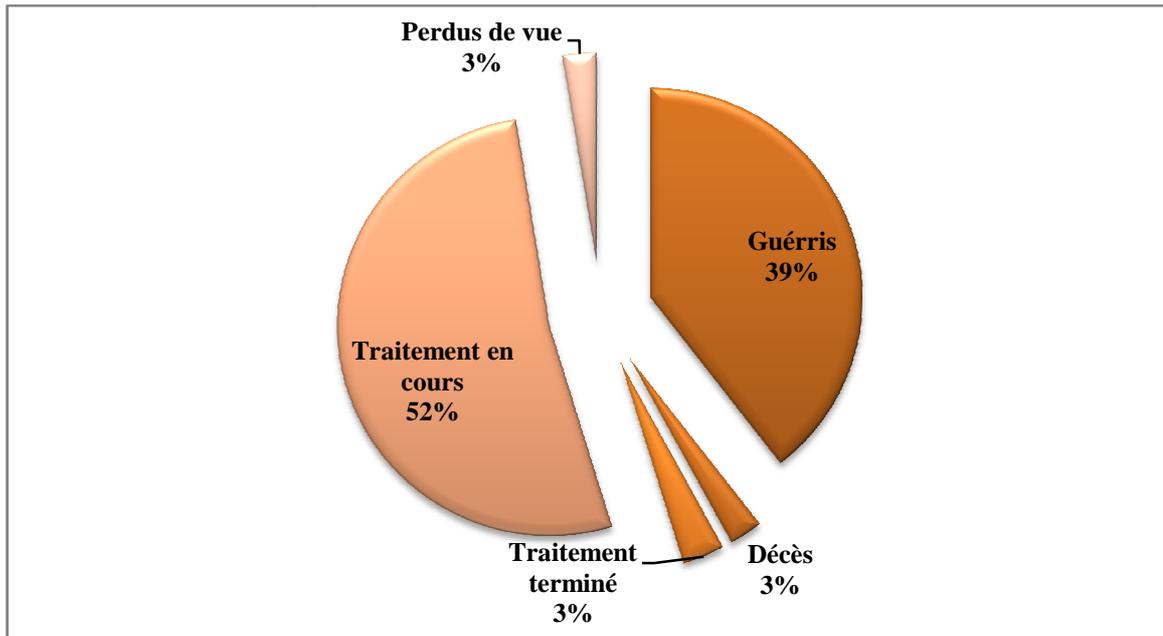
157 patients tuberculeux ont été pris en charge par le SCTMR de Béjaia, dont 51 % des cas de TP contre 49 % de TEP. L'âge de ces patients varie entre 2 et 90 ans, parmi lesquels certains présentent des maladies associées. Cette partie de l'étude est consacrée au suivi et à l'évolution de l'état de ces patients, afin de vérifier l'efficacité du traitement prescrit. Elle a également comme objectif la détermination de l'influence des différents facteurs épidémiologiques et maladies associées sur le type de tuberculose.

La répartition des cas de la tuberculose enregistrés au niveau du SCTMR selon le type, a révélé que la forme pulmonaire est légèrement élevée (51%) par rapport à la forme extra pulmonaire (49%).

### **II.1. Suivi des patients tuberculeux**

Le suivi de ces patients sous chimiothérapie antituberculeuse aboutit à différentes issues. Ces résultats sont illustrés par la figure suivante. Sur les 157 patients suivis, 61 (39%) sont déclarés « Guéris » durant la période de traitement, 5 ont achevé leur traitement, mais non encore réexaminés, alors que 82 (52%) patients sont toujours « sous antibiothérapie ». Néanmoins, 4 patients sont décédés aux cours de cette étude, de suite de maladies sous-jacentes (Fibrose pulmonaire, maladie neurologique, cancer.... etc.), à l'exception d'un seul patient de 45 ans, qui semble être victime de sa tuberculose pulmonaire.

Une autre catégorie de patients suivis est à mentionner, vue son importance dans le développement de la résistance aux antituberculeux. Il s'agit de 5 sujets ayant abandonné leur traitement avant sa fin ou l'ayant pris de façon anarchique. Parmi ces cas, on note un cas de reprise évolutive et un cas d'échec. Enfin, on note dans notre étude un seul cas de rechute.



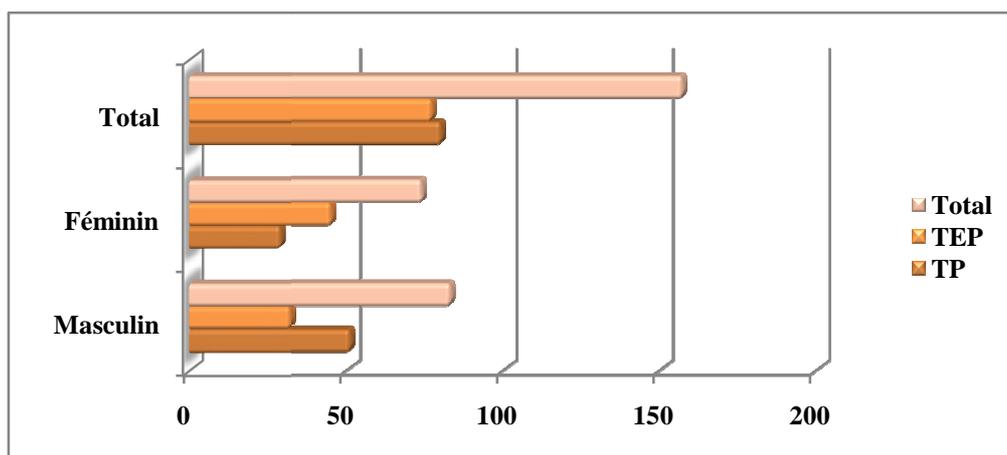
**Figure n°6 :** Représentation de l'état des patients suivi au niveau du SCTMR.

## **II.2. Influence de quelques facteurs sur le type de tuberculose**

### **II.2.1. Influence du sexe et de l'âge**

Les hommes semblent globalement les plus exposés à la tuberculose. Ainsi, 83 cas (52,87%) de sexe masculin ont été infectés par le bacille tuberculeux, contre 74 cas (47,13 %) pour le sexe féminin (Figure suivante).

A partir des résultats relatifs aux nombres de cas tuberculeux (TP ou TEP), on a constaté que la tuberculose pulmonaire est plus fréquente chez les hommes (63,75%) que chez les femmes (36,25%). En revanche pour la tuberculose extra pulmonaire, le sexe féminin semble le plus touché, avec un taux de 58,44 % contre les 41,56% chez le sexe masculin, et ces constats sont confirmés par l'analyse statistique ( $P=0,005$ ).



**Figure n°7 :** Répartition des malades selon le sexe et le type de la tuberculose.

Toutes les tranches d'âges sont touchées par les deux types de tuberculose, TP et TEP, avec une fréquence minimale chez les enfants de moins de 15 ans (4,46 %). Cependant, les sujets âgés entre 16 et 65 ans semblent les plus affectés (83,44%), avec une légère augmentation de la forme pulmonaire. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 12,10 % de cas, presque équitablement répartis entre les deux formes. Le tableau suivant représente cette répartition des patients suivis en fonction du type de la tuberculose.

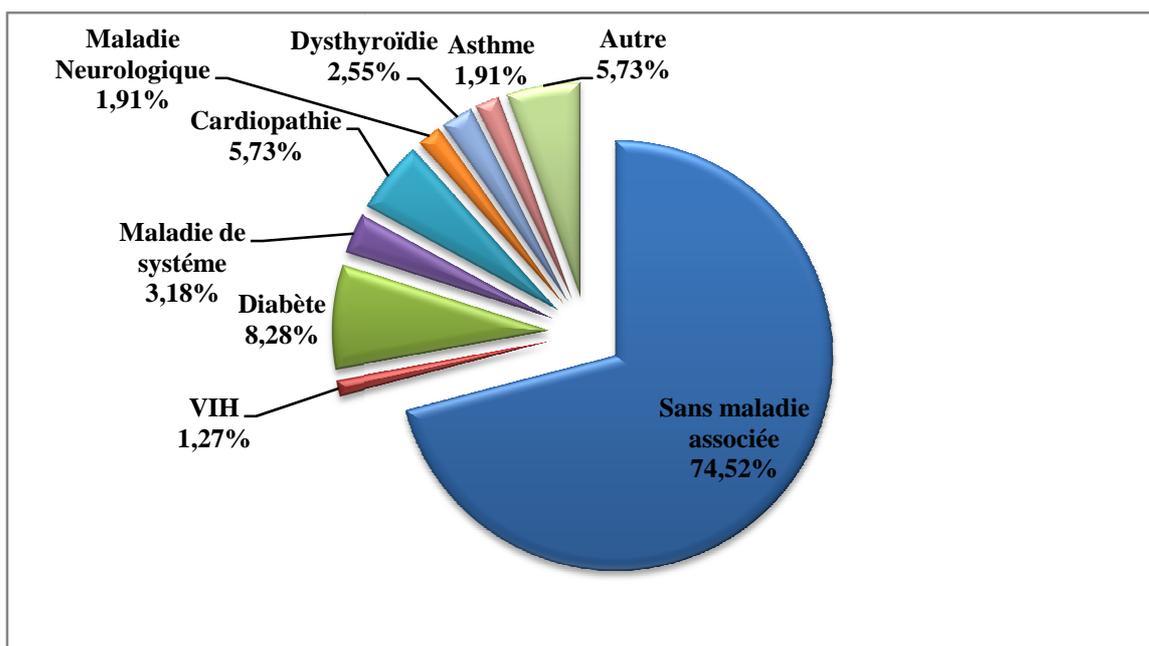
**Tableau II :** Répartition des types de la tuberculose selon l'âge durant 2015-2016.

	TP	TEP	Total
<b>0-15 ans</b>	1	6	7
<b>16-65 ans</b>	69	62	131
<b>65 et plus</b>	10	9	19
<b>Total</b>	80	77	157

### **II.2.2. Influence des maladies associées**

Le nombre des patients suivis et ayant une ou plusieurs maladies associées est de 40 (25,48 %), contre 117 cas qui ne présentent aucune pathologie sous-jacente (74,52 %). La répartition de ces maladies est donnée dans la figure suivante.

Parmi les 40 patients souffrant de ces maladies, les diabétiques représentent environ 33%. Les maladies du système et la coinfection VIH/tuberculose représentent, respectivement, 13 et 5% des cas.



**Figure n°8 :** Répartition des patients suivis durant la période 2015-2016 au niveau du SCTMR selon leurs états.

La répartition des TP et des TEP en fonction des maladies associées est donnée dans par le tableau suivant. Parmi les tares qui constituent un terrain favorable à l'infection tuberculose pulmonaire et/ou extra pulmonaire, telles que le diabète, cardiopathie et maladie du système, aucune ne s'est révélée influente dans cette étude.

**Tableau III :** Répartition des TP et des TEP en fonction des maladies associées.

Maladies	VIH	Diabète	Maladies de Système	Cardiopathie	Maladies Neurologique	Dysthyroïdie	Asthme	Autre
<b>TP</b>	1	10	2	6	2	1	2	4
<b>TEP</b>	1	3	3	3	1	3	1	5

## **Discussion :**

Au terme de notre étude réalisée au SCTMR de Béjaia, 157 cas de tuberculose toutes formes confondues (TP et TEP) ont été pris en charge, durant la période de Mars 2015 à Avril 2016. Ces patients ont reçu un traitement selon différents régimes, et cela dépend de la forme clinique et de sa localisation.

L'estimation des types de tuberculose a montré une légère prédominance de la forme pulmonaire avec 51% des cas déclarés. Ce résultat est comparable à ceux rapportés dans les études de plusieurs auteurs (**Mtiraoui et al.,1998 ;Benhabyles et al., 2006 ; Touré et al.,2010 ; Ben nacer et al., 2015**). La tuberculose extra pulmonaire a représenté 49% des cas déclarés pendant la période d'étude, ce qui représente un taux élevé par rapport aux autres travaux. Elle est de 38% dans l'étude de **Te Beek et al., 2006**, de 26,3% dans celle de **Che et al., 2006** et de 10% dans celle de **Mlika et al., 2006**.

Durant ce suivi, 52% des patients sont toujours au cours de traitement (traitement inachevé). Cependant, 39% sont déclarés guéris après 6 mois de traitement par les antituberculeux de la première ligne. 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**).

Cependant, 5 décès ont été enregistrés, dont 1 cas directement lié à la tuberculose pulmonaire. Les 3 autres sont dus à des maladies sous jacentes. En ce qui concerne la mortalité par tuberculose, le nombre annuel moyen de décès est de 800 en 1993 à 1995 en France (**PLNCT, France, 1999**). Dans l'étude réalisée par Yacoub et ses collaborateurs, 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 estimés à 1,45 millions (**Che et al., 2013**).

Une autre catégorie de patients suivis est à mentionner, vue son importance dans le développement de la résistance aux antituberculeux. Il s'agit de 5 sujets ayant abandonné leurs traitement avant sa fin ou l'ayant pris de façon anarchique. Parmi ces cas, on note un cas de reprise évolutive et un cas d'échec. Enfin, on note dans notre étude un seul cas de rechute, Nos constatations sont équitables avec l'étude réalisé par Abdelhadi et ses collaborateur en 2011 au Tchad (**Abdelhadi et al., 2011**). Plusieurs autres études ont démontrées que l'augmentation du nombre de

sujets porteurs de bactérie résistante résulte, non seulement d'un traitement mal conduit, mais surtout de la transmission de la bactérie à partir de quelques sujets ayant développés une résistance. L'étude de **Abdelhadi et al., (2011)** montre que 40% des 54 souches résistantes provenaient de patients en échec ou en rechute. C'est pourquoi il est indispensable d'isoler les patients tuberculeux bacillifères en rechute ou en retraitement, au moins les premières semaines de traitement, afin de s'assurer d'une bonne réponse thérapeutique (**Heym et al., 1994 ; Ben Amor 2008 ; Durmazet al., 2007 ; José et al., 2010**).

Nous avons constaté dans cette étude que la tuberculose touche plus les hommes, avec une légère prévalence de 52,87% des cas, ce qui corrobore avec les résultats d'autres travaux, comme ceux d'**Enarson et al., (1989)**. De même pour la forme pulmonaire, qui est plus fréquente chez les hommes (63,75%), comparés aux femmes. Ce résultat est confirmé par l'analyse statistique réalisée ( $P=0,005$ ). Dans les études d'**Antoine et al., (2007)** et **Kolappan et al., (2006)**, respectivement, 60% et 67% des cas déclarés de tuberculose ont été enregistrés chez le sexe masculin. Ceci s'explique principalement par expositions à certains facteurs, dont la femme est généralement est épargnée, tels que le tabagisme et la consommation de drogues (**Soltani, 2002**). Cependant, la forme extrapulmonaire est plus fréquente chez les femmes, avec 58,44% des cas. Ce résultats est semblable a celui décrit par **Ihadadene et al., (2015)**.

L'étude de la fréquence des formes cliniques de la tuberculose en fonction de l'âge, a montré que certaines formes prédominent chez certains groupes d'âge. Ces résultats montrent que les sujets âgés de 16 à 65 ans sont les plus touchées avec une légère augmentation pour la forme pulmonaire, cela s'explique du fait que ce sont des jeunes en pleine activité, donc plus exposées aux facteurs de risques. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, telle que l'étude de **Kolappan et al., 2006** en Inde où 68% des cas sont des adultes jeunes. Puis vient les patients dont l'âge est de 65 ans et plus, l'atteinte est presque similaire pour les deux formes cliniques, qui est due à l'affaiblissement du système immunitaire ainsi que leur exposition aux maladies chroniques (**Tidjani et al., 1991**). Nos résultats sont similaires a ceux menés par plusieurs autres auteurs a savoir : **Tidjani et al., 1991 ; Ferron, 2008 ; Yacoub et al., 2009 ; Touté et al., 2010 ; Elkard et al., 2015**. La tranche d'âge la moins touchée est celle des enfants de moins de 15 ans, avec une dominance par la forme extra pulmonaire, ce faible taux s'explique par la

généralisation de la vaccination par le BCG qui contribue à prévenir des formes graves de tuberculose mais aussi par la difficulté d'avoir des prélèvements de bonne qualité dans cette population. (**Zellweger et al., 2007**).

Parmi les 157 patients suivis dans cette étude, 2 seulement sont infectés par le VIH (1,27%). L'analyse statistique n'a montré aucune influence de cette coinfection sur le type de la tuberculose, ni sur le décès des 4 patients. D'après l'OMS, on estime le nombre de décès dus au VIH en 2014 à 1,2 million, dont 0,4 million de décès liés à la tuberculose (**OMS, 2015**). La coinfection par le VIH est le facteur le plus influent de l'épidémie de tuberculose, car la suppression du système immunitaire causée par ce virus augmente le risque de réactivation d'une infection tuberculeuse latente et favoriserait la progression rapide vers une tuberculose active (**Aaron et al., 2004**). D'après plusieurs études comme celles de **Mariani et al., 2001 ; Rosas-Taraco et al., 2006 ; Dagnra et al., 2010** et **Traoré et al., 2014**, le risque de développer une tuberculose est 27 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que chez les individus séronégatifs.

En général, la présence d'une affection associée, favorisant le développement d'une tuberculose active est responsable de la réduction du taux de guérison, et cause une augmentation du taux de décès et du risque de rechute. C'est le cas chez les patients atteints de diabète (**Baker et al., 2011**). Nos résultats révèlent chez les patients présentant des maladies associées que 33% sont des diabétiques. Cependant l'analyse statistique ne révèle aucune association, [même si on est proche de seuil significatif  $P=0.051$ ], ni avec la forme de tuberculose ni avec l'échec et les décès. Cependant, le diabète reste un facteur de risque important dans le développement d'une tuberculose active (**ParvanehBaghaei et al., 2014**).

### III. Résistance des souches *M. tuberculosis* aux antibiotiques

Au total 34 souches de *M. tuberculosis* ont été isolées et identifiées. Les isolats ont été testés vis-à-vis des 5 antituberculeux de première ligne. Les caractéristiques des souches résistantes sont données par le tableau IV suivant, en Annexe 4.

Le nombre d'isolats qui expriment une résistance au minimum à l'un des 5 antibiotiques est de 13 sur les 34, soit 38,23%. L'Isoniazide est le plus touché par cette résistance, avec 9 souches (26,47%), suivi de la Rifampicine, avec 3 souches (8,82%). Cependant, seuls 2 isolats expriment une résistance au Pyrazinamide (5,88%) et un isolat à la Streptomycine et un autre à l'Ethambutol (2,94%).

Parmi les 9 souches résistantes, 3 résistent simultanément à l'Isoniazide et à la Rifampicine, ce qui représente un taux de MDR 8,82%. Les 3 patients infectés par ces souches sont des adultes de sexe masculin et âgés de moins de 65 ans. De plus, sans la réalisation d'un antibiogramme pour la deuxième ligne d'antituberculeux, on ne peut pas exclure la possibilité d'avoir des isolats XDR parmi ces trois.

**Tableau IV :** Caractéristiques des souches de souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux de première ligne.

Isolat n°	Sexe/Âge	Rifampicine	Pyrazinamide	Isoniazide	Streptomycine	Ethambutol
1	M/47 ans	S	S	R	S	S
3	M/35 ans	R	S	R	S	S
5	M/23 ans	S	S	S	R	S
8	M/27 ans	S	R	S	S	S
11	F/28 ans	S	S	S	S	R
13	F/35 ans	S	S	R	S	S
17	M/44 ans	S	S	R	S	S
18	M/28 ans	S	S	R	S	S
22	M/28 ans	S	S	R	S	S
28	M/46 ans	S	R	S	S	S
29	F/23 ans	S	S	R	S	S
31	M/28 ans	R	S	R	S	S
34	M/41ans	R	S	R	S	S

## Discussion

Quelques décennies après les efforts importants de la communauté internationale pour lutter contre la tuberculose, le taux global de mortalité a diminué de 45% depuis 1990 et les taux d'incidence sont également en baisse dans la plupart des régions du monde (OMS, 2013). Cependant, la prévalence croissante de souches résistantes aux antituberculeux est en voie de compromettre le succès de ces efforts.

Durant cette étude, nous avons enregistré un taux de résistance de 38,23%, pour au moins un des 5 antibiotiques. Ceci marque une importante augmentation, par rapport aux résultats de l'étude de Khaled et ses collaborateurs, en Algérie, avec seulement 15% des isolats qui exprimaient une résistance, au minimum à un antibiotique (Khaled et al., 1978). Ce taux est également plus important que ceux rapportés au Liban, avec 26% et 24% en 1995 et 1998, respectivement (Araj et al., 2000).

Considérés séparément, les taux de résistances enregistrées pour chacun des 5 antituberculeux diffèrent de ceux enregistrés en Tunisie. Avec des taux de résistance de 3,8%, 1,83%, 18% et 15,07% , respectivement, pour l'Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Streptomycine (Soudani et al., 2007). Nos résultats sont plutôt proches de ceux d'Araj et al., pour l'année de 1995, avec des taux de résistance de 23,% à l'Isoniazide, 12,5% à la Rifampicine, 3% à l'Ethambutol et 7,3% à la Streptomycine (Araj et al., 2000).

Sur les 34 bacilles tuberculeux étudiés, 2 (5,88%) exprimaient une résistance au Pyrazinamide. Ce taux est plutôt proche de celui rapporté par Christianson et ses collaborateurs au Canada, avec 18%, qu'avec celui de Zimci et collaborateurs au Pérou, avec un taux de résistance de 55,88% à cet antibiotique (Christianson et al., 2013 ; Zimic et al., 2013).

Les 3 souches de *M. tuberculosis* résistantes à la rifampicine l'étaient également à l'Isoniazide, et elles représentent les isolats MDR (8,82%). Comme dans la majorité des cas à travers le monde, la résistance à la rifampicine est souvent associée à la résistance à l'Isoniazide (Soudani et al., 2007). En Tunisie, le taux de souches MDR n'est que de 1,83% (Soudani et al., 2007), contre 14,7% au Liban (Araj et al., 2000). Alors qu'en Chine, le second pays en terme d'incidence de TB-MDR, un taux de 26% a été rapporté pour 2007 (Long et al., 2016), ce qui nous situe dans la catégorie de pays à faible taux de MDR.

Cependant, ce taux de souches MDR constitue un véritable défi pour la prévention et le contrôle des infections par le bacille tuberculeux, car en terme de morbidité et de mortalité, cette multi résistance est responsable du décès de 170000 patients à travers le monde, sur les 450000 cas de TB-MDR enregistrés en 2012 (**OMS, 2013**). Cette situation est peut être sous-estimée dans notre pays, vue le manque en installations et en matériel nécessaires pour étudier la sensibilité du bacille tuberculeux dans les laboratoires et les CHU nationaux. A notre connaissance, un seul centre à l'échelle nationale est habilité à effectuer ces antibiogrammes. Il s'agit du laboratoire de la tuberculose et des mycobactéries de l'institut Pasteur d'Algérie.

# ***CONCLUSION***

## CONCLUSION

Au cours de cette étude au niveau du SCTMR de Béjaia, les résultats pour les cas dépistés ont révélé que les sujets de sexe masculin sont plus touchés par la tuberculose. Cette vulnérabilité de l'homme, comparée à la femme, n'est pas significative ( $P=0,056$ ). Cependant, les patients âgés de 16 à 65 ans étaient les plus touchés et ceci est statistiquement confirmé ( $P=0,015$ ).

Sur les 157 patients suivis, 61 sont déclarés « Guéris » après la période de traitement, 5 l'ont abandonné avant la fin, 5 autres ont achevé leur traitement mais non encore réexaminés, et 82 sont toujours « sous antibiothérapie ». Alors que 4 patients sont décédés aux cours de l'étude.

Durant Ce suivi des patients, il s'est avéré que la tuberculose touchait globalement autant d'hommes que de femmes. Néanmoins, la forme pulmonaire était plus fréquente chez le sexe masculin et la forme extrapulmonaire chez le sexe féminin. Toutes les tranches d'âges étaient touchées, mais les sujets âgés entre 16 et 65 ans semblent les plus affectés, avec une légère augmentation de la forme pulmonaire.

L'étude de la résistance des 34 bacilles tuberculeux a montré que 13 isolats résistent au minimum à un antituberculeux, dont 9 à l'Isoniazide, 3 à la Rifampicine, 2 au Pyrazinamide, 1 isolat à la Streptomycine et un autre à l'Ethambutol. Parmi ces souches, 3 se sont révélées des MDR, insensibles simultanément aux 2 importants antituberculeux, la Rifampicine et Isoniazide.

Les résultats ne constituent pas uniquement un constat sur le diagnostic de la tuberculose et l'état de suivi des patients déjà atteints par cette maladie, mais apportent également, au meilleur de notre connaissance, le premier rapport sur la fréquence de la résistance aux antibiotiques anti-tuberculeux dans la région de Béjaia.

## Conclusion

Cependant, une suite de ces travaux est indispensable afin d'avoir une idée complète et généralisée sur cette maladie. Elle passe par l'inclusion d'un plus grand nombre de patients à diagnostiquer, pour pouvoir estimer l'incidence de la tuberculose dans cette région, étudier plusieurs facteurs épidémiologiques et démographiques, et suivre l'influence des patients atteints sur leurs entourages. Réaliser les antibiogrammes vis-à-vis des antituberculeux de seconde ligne pour les souches MDR, afin de vérifier l'existence d'isolats XDR pour la première fois en Algérie. Et enfin, analyser les souches par les techniques de biologie moléculaire, pour déterminer les types de clones circulant dans notre région.

# ***ANNEXES***

## Questionnaire pour patient

### **Retards dans le diagnostic et le traitement et leurs déterminants chez les patients tuberculeux**

#### INTRODUCTION AU QUESTIONNAIRE ET CONSENTEMENT

Madame / Monsieur, dans le cadre d'un travail sur l' *"Évaluation des déterminants de retard dans l'accès aux services de santé dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire (TBP) chez les populations vulnérables. Evaluation de l'impact sur l'épidémiologie locale et la prévalence de la résistance/multirésistance aux antituberculeux"*, nous menons une enquête pour améliorer la qualité des soins pour les patients atteints de tuberculose.

Nous aimerions vous poser quelques questions aux sujets des soins et des informations que vous avez reçus. Vos opinions sont très importants pour nous. Vos réponses resteront confidentielles et votre nom ne sera pas rapporté dans l'enquête, ainsi, il n'y aura aucune possibilité de vous identifier. Votre est libre et volontaire dans la participation à cette étude et vous pouvez vous retirer de l'entrevue à tout moment, sans aucune conséquence négative sur vous.

L'enquête prendra environ 30 minutes de votre temps. Avez-vous des questions?

Acceptez-vous de participer à cette enquête? \_\_\_\_\_ Oui \_\_\_\_\_ Non, s'il vous plaît préciser les raisons \_\_\_\_\_

Signature de la personne interrogée (pas obligatoire) \_\_\_\_\_ ou  
consentement verbal fourni \_\_\_\_\_

Nom de l'enquêteur: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

## Annexes

Code du patient	
Le code du département:	
Date de l'entrevue (jj / mm / aa):	___/___/___
<b>Caractéristiques socio-démographiques et les facteurs de risque:</b>	
Nom (Nom de famille et prénom)	
Date de naissance (jj/mm/aa)	___/___/___
<b>Sexe</b>	<input type="radio"/> Mâle <input type="radio"/> Femelle
Nombre de membres de la famille (y compris vous): Nombre d'enfants:	_____ _____
Où habitez-vous?	<input type="radio"/> Votre propre habitation <input type="radio"/> Sans domicile fixe <input type="radio"/> Un bien communal <input type="radio"/> Service de soins (precisez) _____ <input type="radio"/> Centre de detension/prison <input type="radio"/> Autre (preciser)
Nombre de chambres dans votre habitation	_____
Nombre de co-habitants dans votre maison Nombre d'enfants vivant dans votre maison D'où viennent-t-ils ?	_____ _____ <input type="radio"/> Exclusivement algérien <input type="radio"/> Exclusivemnt etrangers <input type="radio"/> D'origines mixtes
Pays et Ville d'origine	Pays: _____ Ville: _____
Niveau d'instruction:	<input type="radio"/> Niveau universitaire <input type="radio"/> Secondaire <input type="radio"/> college <input type="radio"/> Primaire <input type="radio"/> Sans formation
Frequentez vous actuellement l'école? Frequentz vous actuellement l'université? Suivez-vous des cours de formations? Avez-vous un emploi stable?	<input type="radio"/> Oui/non <input type="radio"/> Oui/non <input type="radio"/> Oui/non <input type="radio"/> Oui/non
Occupation actuelle	<input type="radio"/> Profession libre <input type="radio"/> Travaileur independant <input type="radio"/> Travaileur temporaire <input type="radio"/> Etudiant <input type="radio"/> Sans emploi <input type="radio"/> Femme au foyer <input type="radio"/> Retraité <input type="radio"/> Autre
D'ou viennent vos collegues?	<input type="radio"/> Exclusivement algeriens <input type="radio"/> Exclusivement etrangers <input type="radio"/> D'origines misxtes
Quelles sont les origines de vos amis?	<input type="radio"/> Exclusivementalgeriens

## Annexes

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exclusivement étrangers</li> <li>○ D'origines mixtes</li> </ul>
<u>Etat civil</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Marié</li> <li>○ En co-habitation</li> <li>○ Célibataire (jamais marié)</li> <li>○ Divorcé</li> <li>○ Veuf (ve)</li> </ul>
<u>Pour patients étrangers uniquement:</u> <u>Origine ethnique (groupe ethnique, tribue)</u>	
<u>Pour patients étrangers uniquement:</u> <u>Année d'arrivée en Algérie</u>	
<u>Pour patients étrangers uniquement:</u> Résidez-vous en Algérie de façon réglementaire?	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oui</li> <li>○ Non</li> </ul>
Avez-vous déjà été incarcéré ou en cours d'incarcération? Si oui, s'il vous plait, préciser quelle année : Combien de temps :	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non</li> <li>○ Oui</li> </ul> Année _____ Années _____ mois _____
<u>Pour patients étrangers uniquement:</u> <u>Quelle langue parlez-vous en Algérie?</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le Français</li> <li>○ L'Arabe</li> <li>○ Autre</li> </ul>
<u>Pour patients étrangers uniquement:</u> <u>lisez-vous les journaux algériens?</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Souvent</li> <li>○ Des fois</li> <li>○ Jamais</li> </ul>
Étiez-vous déjà au contact d'une personne affecté par la tuberculose?	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oui</li> <li>○ Non</li> <li>○ Je ne sais pas</li> </ul>
Tabagisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jamais</li> <li>○ Actuellement fumeur</li> <li>○ Ancien fumeur</li> </ul>
Si actuellement fumeur, précisez votre consommation (en cigarette/jours)	_____
Si actuellement fumeur, précisez depuis combien de temps	Année _____ mois _____
Si vous êtes un ancien fumeur, indiquez à quel âge vous avez arrêté ?	Année _____ mois _____
Si vous êtes un ancien fumeur, précisez pendant combien de temps vous avez fumé	<b>Année</b> _____
Si vous êtes un ancien fumeur, indiquez votre consommation quotidienne (cigarette/jour)	
Combien de fois buvez-vous des boissons alcoolisées?	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jamais</li> <li>○ Une fois par mois</li> <li>○ Deux à quatre fois par mois</li> <li>○ Deux à trois fois par semaine</li> <li>○ Quatre fois ou plus par semaine</li> </ul>
Dans une journée typique de	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-2</li> </ul>

## Annexes

consommation d'alcool, combien buvez-vous de verre?	<input type="radio"/> 3-4 <input type="radio"/> 5-6 <input type="radio"/> 7-9 <input type="radio"/> 10 ou plus
Consommez-vous des drogues illicites?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Souffrez-vous de maladie chroniques (ex.: VIH/AIDS, Diabete, BPCO, Handicape, Insuffisance renale...etc)	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Si oui, précisez <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> VIH/AIDS</li> <li><input type="radio"/> Diabete</li> <li><input type="radio"/> BPCO</li> <li><input type="radio"/> Handicape</li> <li><input type="radio"/> Insuffisance renale</li> <li><input type="radio"/> autre</li> </ul>
<b>Connaissance du patient</b>	
Savez-vous c'est quoi la tuberculose?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Pensez-vous que la tuberculose est une maladie grave?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
À votre avis, quelle est la cause de la tuberculose?	<input type="radio"/> Infection <input type="radio"/> Châtiment <input type="radio"/> Inévitable <input type="radio"/> Je ne sais pas <input type="radio"/> autre
Quels sont les symptômes de la tuberculose?	<input type="radio"/> Toux pour plus d'une semaine <input type="radio"/> Crachat avec du sang <input type="radio"/> Fièvre <input type="radio"/> Perte de poids <input type="radio"/> Je ne sais pas
Comment se transmet la tuberculose?	<input type="radio"/> Grâce à germes présents dans les gouttes émises par la toux <input type="radio"/> Par l'utilisation d'objets et ustensiles d'une personne infectée <input type="radio"/> Autres (aliments, eau,...etc.) _____ <input type="radio"/> Je ne sais pas.
Vous savez comment il est diagnostiqué la tuberculose?	<input type="radio"/> Par analyse des expectorations <input type="radio"/> Par radiographie thoracique <input type="radio"/> Autre _____ <input type="radio"/> Je ne sais pas
Savez-vous que la tuberculose peut être guérie ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas
Savez-vous que certains cas de tuberculose peuvent nécessiter un traitement plus long pour guérir, comme dans les formes multirésistantes aux antibiotiques?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas

## Annexes

<b>Attitude à l'égard de la tuberculose</b>						
Est-ce que les personnes atteintes de tuberculose devraient révéler leur maladie aux autres personnes?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas					
Qui pensez-vous est plus susceptible d'attraper la tuberculose, l'homme ou la femme?	<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme <input type="radio"/> Je ne sais pas					
Qu'avez-vous ressenti quand vous avez découvert que vous aviez la tuberculose?	<input type="radio"/> Effrayé <input type="radio"/> Déprimé <input type="radio"/> Refusé de croire <input type="radio"/> Autre					
Avez-vous informé vos amis/famille que vous avez la tuberculose?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non					
Est-ce que vos relations avec vos amis/famille ont changé de puisqu'ils ont su que vous avez la tuberculose?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Si oui <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Améliorées</li> <li><input type="radio"/> dégradées</li> </ul>					
Est-ce que les personnes atteintes de tuberculose sont discriminées par la communauté?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas					
Qui sont les plus victimes de la discrimination les hommes ou les femmes?	<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme <input type="radio"/> Je ne sais pas					
<b>Les stigmates associés à la tuberculose</b> 1 = Totalemtnd'accord 2 = accord 3 = Ni en accord ni en désaccord 4 = Pas d'accord 5 = Totalemt en désaccord						
Avez-vous honte d'avoir la tuberculose?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Devez-vous cacher votre maladie de tuberculose au autre personnes?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est ce que votre tuberculose affecte vos relations avec les autres?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est ce que la tuberculose coute plus chere a cause de la durée de la maladie?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Préférez-vous vivre isolé depuis que vous avez la tuberculose?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est-ce que la tuberculose affecte vos capacité de travail?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est-ce que la tuberculose affecte vos responsabilité familiale?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Pensez-vous qu'il y a peu de chance de vous marier a cause de votre tuberculose?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est ce que la tuberculose affecte vos relations familiales?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
Est-ce que la tuberculose cause l'infertilité féminine ?	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		

## Annexes

Est-ce que la tuberculose conduit a de sérieuses complications durant la grossesse?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Est-ce que la tuberculose affecte l'allaitement naturel (au sein)?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Est-ce que la tuberculose affecte l'issue de la grossesse?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Est ce qu'une fille est incapable de décider pour obtenir un traitement de la tuberculose?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
<b>Accès au diagnostic et au traitement</b>	
Quelle est la distance entre cet établissement de santé et votre domicile?	_____ minutes _____ Km
y a t-il un autre établissement de santé plus proche de chez-vous?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Cette structure est-elle plus facile à joindre? (transports, accessibilité)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Devez-vous payer le transport pour y arriver?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Combien?	<input type="checkbox"/> _____
Est-ce que cette structure de santé a des horaires convenables?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Où avez-vous cherché traitement lorsque vous êtes tombé malade la première fois?	<input type="checkbox"/> Medecin de la famille <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Medecin spécialiste privé <input type="checkbox"/> Auto-medication <input type="checkbox"/> Medecine traditionnelle <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Autre _____
Pourquoi?	<input type="checkbox"/> Plus economique <input type="checkbox"/> Plus proche <input type="checkbox"/> Des horaires plus pratiques <input type="checkbox"/> Meilleur prise en charge <input type="checkbox"/> Meilleur comportement du personnel <input type="checkbox"/> Plus de confiance <input type="checkbox"/> Autre _____
Avez-vous cherché un traitement ailleurs?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, dites où: <input type="checkbox"/> Medecin de la famille <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Medecin spécialiste privé <input type="checkbox"/> Auto-medication <input type="checkbox"/> Medecine traditionnelle <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Autre _____
Avez-vous pensé avoir de la tuberculose ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Où preferz-vous vous soigner de la tuberculose?	<input type="checkbox"/> Etablissement etatique <input type="checkbox"/> Clinique privée

## Annexes

	<input type="radio"/> Autre _____
<b>Estimation du retard</b>	
Depuis combien de temps étiez-vous malade avant votre premier traitement?	_____ jour _____ semaine _____ mois
Quels sont les premiers symptômes que vous avez eu?	<input type="radio"/> Toux pour plus d'une semaine <input type="radio"/> Crachats avec du sang <input type="radio"/> Fièvre <input type="radio"/> Perte de poids <input type="radio"/> Fatigue/faiblesse <input type="radio"/> Vertiges <input type="radio"/> Douleur thoracique <input type="radio"/> Sueur nocturne <input type="radio"/> Autre _____
Avez-vous pris un traitement (anti-inflammatoire, antibiotique) avant qu'on vous diagnostique la tuberculose?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Si oui, lequel?
Après avoir pris le traitement, votre situation s'est	<input type="radio"/> Améliorée <input type="radio"/> Dégradée <input type="radio"/> N'a pas changée
Êtes vous informé de la possibilité d'être malade de la tuberculose?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Si oui, quand? <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> A la première visite</li> <li><input type="radio"/> Les autres suivantes</li> <li><input type="radio"/> Après combien de visites (nombre)</li> </ul>
Si non, quelles sont les autres diagnostics cherché?	<input type="radio"/> Infection respiratoire <input type="radio"/> Malaria <input type="radio"/> HIV/AIDS <input type="radio"/> Autre _____
Si plusieurs, avec qui avez-vous eu des visites répétées	<input type="radio"/> Avec le même mdecin <input type="radio"/> Avec un autre medecin, mais le meme etablissement de santé <input type="radio"/> Un autre medecin et une autre structure de soin
Dans quelle structure de soin avez vous reçu le premier diagnostic pour la tuberculose?	<input type="radio"/> Etablissement publique <input type="radio"/> Etablissement privé <input type="radio"/> Autre _____
Est-ce que le diagnostic a été fait dans cet établissement?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Combien de temps s'est écoulé entre votre première visite et la première fois que vous a informé que vous avez la tuberculose?	_____ jours _____ semaine _____ mois
Combien de temps s'est écoulé entre la première fois que vous êtes informé de la tuberculose et le début du traitement?	_____ jours _____ semaine _____ mois
Pourquoi vous avez tardé à rechercher le traitement pour des symptômes qui ont	<input type="radio"/> Pas conscient de la gravité des symptômes

## Annexes

<p>conduit au diagnostic de la tuberculose?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Peur d'être rejeté/perdre mon travail</li> <li><input type="radio"/> Manque d'argent</li> <li><input type="radio"/> Manque de temps</li> <li><input type="radio"/> Difficulté d'accéder aux structures de santé parce que très lointaines</li> <li><input type="radio"/> Difficultés d'accès aux services de santé pour l'absence / manque de transports publics</li> <li><input type="radio"/> mauvaises expériences précédentes avec le système de santé</li> <li><input type="radio"/> autre _____</li> </ul>					
<p>Qui a votre avis peut réduire les retards dans le diagnostic de la tuberculose?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Le patient</li> <li><input type="radio"/> La famille</li> <li><input type="radio"/> Le système de santé</li> <li><input type="radio"/> Le gouvernement</li> <li><input type="radio"/> Autre _____</li> </ul>					
<p>Qui a votre avis peut réduire les retards dans le traitement de la tuberculose?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Le patient</li> <li><input type="radio"/> La famille</li> <li><input type="radio"/> Le système de santé</li> <li><input type="radio"/> Le gouvernement</li> <li><input type="radio"/> Autre _____</li> </ul>					
<p><b>La satisfaction des patients / informations sur les prestataires</b></p> <p>0 = totalement d'accord  1 = d'accord  2 = Ni en accord ni en désaccord  3 = Pas d'accord  4 = totalement en désaccord</p>						
<p>Pour quoi vous avez choisi de venir dans cet établissement?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Proche</li> <li><input type="radio"/> Je y suis venu précédemment</li> <li><input type="radio"/> Suggérée par des amis/famille</li> <li><input type="radio"/> Transféré d'un autre établissement/département</li> <li><input type="radio"/> Connaissance de médecine</li> <li><input type="radio"/> Autre _____</li> </ul>					
<p>Est-ce que le personnel médical est serviable et respectueux envers les personnes souffrant de la tuberculose?</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td> <td style="width: 20px;">1</td> <td style="width: 20px;">2</td> <td style="width: 20px;">3</td> <td style="width: 20px;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
<p>Avant de venir pour le diagnostic/traitement, vous attendiez à ce que le personnel médical soit serviable et respectueux des gens qui ont la tuberculose?</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td> <td style="width: 20px;">1</td> <td style="width: 20px;">2</td> <td style="width: 20px;">3</td> <td style="width: 20px;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		
<p>Est-ce que les gens de votre communauté croient qu'ils seraient aidés et traités avec respect par le personnel médical, s'ils avaient la tuberculose?</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px;">0</td> <td style="width: 20px;">1</td> <td style="width: 20px;">2</td> <td style="width: 20px;">3</td> <td style="width: 20px;">4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4		

## Annexes

Êtes-vous heureux du service que vous recevez dans cet établissement?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Comment est le service que vous recevez dans cet établissement?	<input type="radio"/> Mieux que prévu <input type="radio"/> comme vous attendiez <input type="radio"/> Moins bon que vous vous attendiez				
Est-ce que le personnel médical a répondu à toutes vos questions sur la tuberculose?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Êtes-vous satisfaits des soins que vous avez reçus dans d'autres établissements?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Êtes-vous satisfait des horaires de travail de l'établissement?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Êtes-vous satisfait du temps d'attente dans cet établissement?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Êtes-vous satisfait de la disponibilité des médicaments dans cet établissement?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

## Annexes 2

### 1-La Fuchsine de Ziehl

Fuchsine basique.....	10g
Alcool à 95°.....	100ml
Phénol aqueux.....	55ml
Eau distillée.....	1000ml

### 2-Le bleu de méthylène

Bleu de méthylène .....	20g
Phénol aqueux.....	22ml
Alcool à 95°.....	100ml
Eau distillée.....	1000ml

### 3-Le Milieu de culture Löwenstein-Jensen

Composition :

Œufs entiers.....	625 cm <sup>3</sup>
Asparagine.....	2,25 g
Fécule de pomme de terre.....	18,75 g
Glycérol .....	7,5 cm <sup>3</sup>
Citrate de magnésium.....	0,375 g
Vert malachite.....	0,25 g
Sulfate de magnésium.....	0,15 g
Dihydrogénophosphate de potassium.....	1,5 g
Eau distillée .....	1000 ml

### 4- le Milieu MGIT

Composition :

Le tube avec indicateur de croissance mycobactérienne **BBL MGIT** contient : 110 µl d'un indicateur fluorescent et 7 ml de bouillon. L'indicateur contient du chlorure de Tris 4,7-diphényl-1, 10- phénanthroline ruthénium pentahydraté dans une base de caoutchouc à silicone. Les tubes sont gazés avec 10% de CO<sub>2</sub> et fermés avec des capuchons en polypropylène.

Formule approximative pour 1L d'eau purifiée :

Bouillon de base Middlebrook 7H9.....	5,9g
Peptone de caséine.....	1,25g

Le supplément de croissance BACTEC MGIT contient 15 ml de supplément d'enrichissement Middlebrook OADC.

Formule approximative pour 1L d'eau purifiée :

Albumine bovine.....	50,0g
Dextrose.....	20,0g
Stéarate de polyoxyéthylène (POES).....	1,1g
Catalase.....	0,03g
Acide oléique.....	0,1g

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

Formule approximative pour 1L d'eau purifiée :

Polymixine B.....	6,000 unités
Amphotéricine B .....	600µg
Acide nalidixique.....	2,400µg

Annexes

Triméthoprime.....600µg  
Azlocilline.....600µg

**Annexes 3**

**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 de la culture (A compléter au laboratoire)**

N° de série de laboratoire .....date de mise en culture.....

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

Aspect à l' œil nu : moco-purulent, Traces de sang, Salive, etc.....

Résultats

-(1+) ou(+) 10à 99 bacilles par 100 champs.

-(2+) ou (++) 1 à 10bacilles par champ.

-(3+) ou (+++) plus de 10 bacilles par champ.

**Examen effectué par (nom)..... Date.....**

**Signature :**

**NB :** le formulaire, dument 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 du l'établissement public de santé de proximité.



**Annexes 4**

Résultats de l'antibiogramme des 34 souches de M. tuberculosis au 5 antituberculeux de première ligne

N°	Sexe et Age	Rifampicine	Pyrazinamide	Isoniazide	Streptomycine	Ethambutol
1	M, 47 ans	S	S	R	S	S
2	M, 47 ans	S	S	S	S	S
3	M,35 ans	R	S	R	S	S
4	F, 28 ans	S	S	S	S	S
5	M, 23 ans	S	S	S	R	S
6	M, 61 ans	S	S	S	S	S
7	F, 21 ans	S	S	S	S	S
8	M, 27 ans,	S	R	S	S	S
9	F, 35 ans	S	S	S	S	S
10	M, 61 ans	S	S	S	S	S
11	F,28 ans	S	S	S	S	R
12	M, 50 ans	S	S	S	S	S
13	F, 35 ans	S	S	R	S	S
14	M, adulte	S	S	S	S	S
15	F, 31ans	S	S	S	S	S
16	F, 56 ans	S	S	S	S	S
17	M, 44 ans	S	S	R	S	S
18	M, 28 ans	S	S	R	S	S
19	M, 4 ans	S	S	S	S	S
20	M, 28 ans	S	S	S	S	S
21	F, adulte	S	S	S	S	S
22	M,28 ans	S	S	R	S	S
23	F, 65 ans	S	S	S	S	S
24	M, 42 ans	S	S	S	S	S
25	M, 90 ans	S	S	S	S	S
26	M, Adulte	S	S	S	S	S
27	M, 51 ans	S	S	S	S	S
28	M, 46 ans	S	R	S	S	S
29	F, 23 ans	S	S	R	S	S
30	F, Adulte	S	S	S	S	S
31	M, 28 ans	R	S	R	S	S
32	M, 73 ans	S	S	S	S	S
33	M,90 ans	S	S	S	S	S
31	M,41 ans	R	S	R	S	S

# Références Bibliographiques

## A

- 1-Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, Marchal G, Dupont B, Bouchaud O, Valeyre D, Lortholary O.** (2004). Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* **10**, 388-398.
- 2-Abdallah AM, Bestebroer J, Savage ND, Punder K, van Zon M, Wilson L, et al.** (2011). Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation. *J Immunol.* 187:4744-4753; PMID:21957139; <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1101457>.
- 3-Adnaoui M, Benfenatki N, Hamzaoui A.** (2009).Epidémiologie de la tuberculose dans les pays du Maghreb. *La revue de médecine interne.* 30 : 265-267.
- 4-Agadir F, Ali halassa S, Ali pacha S, Anane T, Baough L, Benkara A, Boulahbal F, Chaulet P, Hannoun D, Haouichat H, L'Hadj M, Nafti S, Ouagueni D, Zidouni N.** (2011). Manuel de lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux. Edition 2011.
- 5-Ajmi Th, Tarmiz H, Bougmiza I, Gataa R, Knani H, Mtiraoui A.** (2010). Epidemiological profile of tuberculosis in the region of health sousse from 1995 to 2005. *Revue Tunisienne d'Infectiologie.* 4: 18- 22.
- 6-Aît Khaled, N., Enarson, D., Billo, N.** (1999). Épidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. *Rev Mal Respir.*14 : 5S8–5S18.
- 7-Amrane R, Djilali A, L'Hadj M,Ouartsis Z, Chakoul A.** (1993). La morbidité tuberculose de 1982 à 1990 en Algérie. Service de Pneumo-Phtisiologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Bab el Oued, Alger ; Direction de la Prévention, Ministère de la Santé et des Affaires Sociales, Alger. 74 :106-112.
- 8-Anderson R. J.** (1940).The chemistry of lipids of tubercle bacilli. *Harvey Lect.* **35**, 271-313.
- 9-Antoine D, Che D.** (2007).Epidemiology of tuberculosis in France in 2005. *Med Mal Infect.* 37 : 245-52.
- 10-Araj GF, Itani LY, Kanj NA, Jamaledine GW.** (2000). Comparative study of antituberculous drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered at the American University of Beirut Medical Center: 1996-1998 vs 1994-1995. *J Med Liban.*48(1):18-22.

## B

**11-Baghaei P, Tabarsi P, Moniri A, Majani M, Velayati A.A. (2014).** Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new cases of tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 128.

**12-Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, et Murray MB. (2011).** The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC medicine*. 9, 81.

**13-Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson, T, Collins S, Jacobs WR. (1994).** inhA,a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 263:227-30.

**14-Barchiche NA, Berkani A, Chernai M, Aitabdeslam S, Meguenni, W. (2010).** Aspects de la tuberculose chez l'enfant à propos de 153 cas. *Pathologie Biologie*. 58 :33-38.

**15-Belta A. (2010).** Diagnostic et traitement de la tuberculose.

**16-Benhabyles N, Boughoufalah A et Hannoun D. (2006).** Rapport annuel. Situation épidémiologique de la tuberculose en Algérie année 2005.22.

**17-Ben Amor Y, Nemser B, Singh A, Sankin A, Schluger N. (2008).** Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis in Africa. *Emerg Infect Dis*.14(9):1345-52.

**18-Ben nacer S, Chaouch N, Bacha S, Cheikh Rouhou S, Racil H, Zarrouk M, Chabbou A. (2015).** Étendue de l'immunocompétent: causes et conséquences. *La Tunisie Médicale*. 93 (08) : 537-542.

**19-Botella H, Peyron P, Levillain F, Poincloux R, Poquet Y, Brandli I et al. (2011).** Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. *Cell Host Microbe*. 10:248-59.

**20-Boulahbal F, Yaha D. (2010).** Manuel de laboratoire, diagnostic de la tuberculose par l'examen microscopique et la culture. Institut Pasteur D'algerie.28.

## C

**21-Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. (2010).** Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. a review. *Lancet Infect Dis*.10 :621-629.

**22-Caroll ED et Clark JE. (2001).** Non pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Revu*. 2.113-119.

**23-Che D, Bitar D, Desenclos J.C.** (2006). Épidémiologie de la tuberculose en France. La Presse Médicale. 35 :1723-1730.

**24-Che D, Antoine D.** (2011). Épidémiologie de la tuberculose en France en 2008. Médecine et Maladies Infectieuses. 41 :372-378.

**25-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.

**26-Chen J, Chen Z, Li Y, Xia W ,Chen X, Zhou L, Xu B, Xu S et Chen T.**(2012). Characterization of gyrA and gyrB mutations and fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Hubei Province, China. BRAZ J INFECT DIS.16(2):136-141.

**27-Claudine M, Takiff H.** (2013). The molecular genetics of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Molecular Genetics of Mycobacteria. 2 : 455-478.

## D

**28-Daffé, M.** (1996). Structure de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis*. Méd Mal Infect.26 :891-7.

**29-Dagnra YA, Vidal N, Mensah A, Patassi A, Aho K, Salou M, Monleau M, Prince-David M, Singo A, Pitche P, Delaporte E et Peeters M.** (2010). High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lomé, Togo. Journal of the International AIDS Society.14:30.

**30-Durmaz R, Zozio T, Gunal S, Allix C, Fauville-Dufaux M et Rastogi N.**(2007). Population-Based molecular epidemiological study of tuberculosis in Malatya, Turkey. Journal of Clinical Microbiology. 45(12): 4027-4035.

## E

**31-Elkard I, Zaghba N, Benjelloun H, Bakhtar A, Yassine N.** (2015). Tuberculosis of the lung bases. revue de pneumologie Clinique. 72: 190-194.

**32-Enarson DA, Wang JS, Dirks JM.** (1989). The incidence of active tuberculosis in a large urban area. Am J Epidemiol. 129: 1268-76.

## F

**33-Ferron C.** (2008). Particularités de la tuberculose chez le sujet âgé. Rev Mal Respir. 25 :60-61.

**34-Fettal N, Taleb A, Abdelmalek M.** (2009). La tuberculose pulmonaire chez le sujet âgé : à propos de 17 cas. Revue des Maladies Respiratoires .26.124.

**35-Flynn J. L et Chan J.** (2001). Immunology of tuberculosis. Annual Review of Immunology.19, 93-129.

## G

**36-Gagnière B, Le Goff-Mevel D, Marquis M, Guillois-Bécel Y, Mari C, Le Goas A et Salomon J.** (2011). Épidémiologie de la tuberculose en Bretagne : les cas déclarés entre 2000 et 2007. Médecine et Maladies Infectieuses. 41 : 33-37.

## H

**37-Harshey RM. et Ramakrishnan T.** (1977) Rate of ribonucleic acid chain growth in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. J Bacteriol. 129, 616-22.

**38-Herrmann JL et Lagrange PH.** (2001). Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques : épidémiologie moléculaire. Immunoanal biol spéc.16:153-157.

**39-Heym B, Honoré N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C, Jacobs WR Jr, Van Embden JD, Grosset JH et Cole ST.** (1994). Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. Institut Pasteur, Paris, France. Lancet. 344: 293-298.

**40-Holmes CB, Hausler H et Nunn P.** (1998). Une revue des différences dans l'épidémiologie de la tuberculose selon le sexe. Int J Tuberc Lung Dis. 2 (2): 96-104.

**41-Hmdad F.** (2007). Manuel de laboratoire. Institut Pasteur d'Alger.

## I

**42-Ihadadene D, Jaafar M, Ketfi A, Djillali Y et Gharnaout M.** (2015). La tuberculose à l'est d'Alger, tendances des indicateurs épidémiologiques. revue des maladies respiratoires.33 :162.

**43-Ilboudo D.** (2013). Diagnostic moléculaire par PCR en temps réel du complexe *Mycobacterium tuberculosis* résistant a l'isoniazide et a la rifampicine. Thèse de Doctorat en Biologie Moléculaire. Université d'Ouagadougou, Faculté des Sciences de la nature et de la vie. 78.

## J

**44-Jarlier V et Nikaido H.** (1994). Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. FEMS Microbiol Lett. 123: 11-18.

## K

**45-Kaufmann SH.** (2001). How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol.* 1 : 20-30.

**46-Kim H. R, Hwang S. S, Ro Y. K, Jeon C. H, Ha D. Y, Park S. J, Lee C. H, Lee S. M, Yoo C. G, Kim Y. W, Han S. K, Shim Y. S. et Yim J. J.** (2008). Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology.* **13**, 413-419.

**47-Khaled S, Boulahbal F, Chaulet P.** (1978-1979). Survey on tuberculosis treatment in the Sahara. Preliminary bacteriological results. *Arch Inst Pasteur Alger.*53:201-15.

**48-Koeck JL, Gutierrez MC, Fabre M, Bernatas J et Buisson Y.** (2005). Emergence de cas de tuberculose dus à *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *canetti* à Djibouti. *Comptes Rendus de Séances. Séance de la Société de pathologie exotique. Communications libres du 16 février 2005.* Institut Pasteur, Paris.

**49-Kolappan C, Subramani R.** (2006). Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bulletin of the World Health Organization.*84:7.

**50-Kouassi B, Horo K, N'douba KA, Koffi N, Ngom A, Aka-Danguy E et Dosso M.**(2004). Profil épidémiologique et microbiologique des malades tuberculeux en situation d'échec ou de rechute à Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot.* 97 (5).336-337.

**51-Krishnan N, Robertson BD et Thwaites G.** (2010). The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* **90**, 361-366.

## L

**52-Lin H. H, Ezzati M, et Murray M.** (2007). Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine.* 4.20.

**53-Long Q, Qu Y et Lucas H.** (2016). Drug-resistant tuberculosis control in China: progress and challenges. *Infectious Diseases of Poverty* . 5:1-7.

## M

**54-Mariani F, Goletti D, Ciaramella A, Martino A, Colizzi V, Fraziano M.** (2001). Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. *Curr. Mol. Med.* 1: 209–216.

**55-Marias B.J, Gie R.P, Schaaf H.S, Hesselning A.C, Obihara C.C, Starke J.J, Enarson D.A, Donald P.R, Beyers N.** (2004). Histoire naturelle de la tuberculose intrathoracique de l'enfant : une revue critique de la littérature de l'ère préchimiothérapique. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(4) : 392-402.

**56-Mathema B, Kurepina N, Bifani P.J et Kreiswirth B.N.** (2006). Molecular Epidemiology of Tuberculosis: Current Insights. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*.19(4) 658–685.

**57-Mathys V.** (2010). Contribution à la compréhension des mécanismes moléculaires de résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents anti-tuberculeux. Thèse de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques. Université Libre de Bruxelles. Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Direction opérationnelle : Maladies Infectieuses et Transmissibles. Laboratoire de Pathologie Moléculaire de la Tuberculose.255.

**58-Meyssonier V.** (2012). Épidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux. Thèse de Docteur l'université Pierre et Marie curie. Spécialité épidémiologie. Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique.162.

**59-Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V et Robert J.** (2012). Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. *J. Infect.* 64(6):589-595.

**60-Mlika RB, Tounsi J, Fenniche S, Hajlaoui K, Marrak H, Mokhtar I.**(2006). Childhood cutaneous tuberculosis: a 20-year retrospective study in Tunis. *Dermatol Online J.* 12 : 11.

**61-Montani D et Chaouat A.** (2009). Diagnostic et classification de l'hypertension pulmonaire. *Presse Med.*39:1-15.

**62-Mtiraoui A, Soltani M, Ghannem H et al.** (1998). Epidémiologie de la tuberculose dans le sahel tunisien. *Med Mal Infect.* 28: 199-02.

**63-Mulenga H, Moyo S, Workman L, Hawkrige T, Verver S, Tameris M, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahmed H, Husszy 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.

## N

**64-Neyrolles O et Quintana-Murci L.** (2009). Sexual Inequality in Tuberculosis. *Plos Medicine.*6.12 :1-6.

## O

**65-OMS.** (2011). Déterminants sociaux de la santé : résultats de la conférence mondiale sur les déterminants sociaux de la santé (Rio de Janeiro, Brésil, octobre 2011). <[www.who.int/sdconference/background/news/B130\\_R11-fr.pdf](http://www.who.int/sdconference/background/news/B130_R11-fr.pdf)> (accessed 20.01.16)

**66-OMS.** (2011a). En route contre la tuberculose: Transformer la lutte pour parvenir à l'élimination.[http://www.stoptb.org/events/world\\_tb\\_day/2011/assets/documents/WTBD2011\\_keyM\\_FR.pdf](http://www.stoptb.org/events/world_tb_day/2011/assets/documents/WTBD2011_keyM_FR.pdf).

**67-OMS.** (2011b). WHO Report 2011- Global Tuberculosis Control. <[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/gtbr11\\_full.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf)> (accessed 03.01.16).

**68-OMS.** (2013). Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. <[www.who.int/tb/publications/global\\_report/grtb13\\_executive\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/grtb13_executive_summary_fr.pdf)> (accessed 05.05.16).

**69-OMS.** (2014). Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde.<[www.who.int/tb/publications/.../gtbr14\\_execsummary\\_summary\\_fr.pdf](http://www.who.int/tb/publications/.../gtbr14_execsummary_summary_fr.pdf)> (accessed 02.01.16).

**70-OMS.** (2015). tuberculosis 2015<[http://photos.state.gov/libraries/ars-paris/206200/.../bif\\_w\\_tuberculosis.pdf](http://photos.state.gov/libraries/ars-paris/206200/.../bif_w_tuberculosis.pdf)> (assecced 29.12.15).

**71-OMS.** (2016) .Journée mondiale de lutte contre la tuberculose 2016. <[www.who.int/campaigns/tb-day/2016/fr/](http://www.who.int/campaigns/tb-day/2016/fr/)> (accessed 24.03.16).

## P

**72-Paul G.** (2004). Cours de bactériologie médicale. Mycobacterium. <[http://Microbe-edu.org/etudiant/Mycobacterium\\_1.htm](http://Microbe-edu.org/etudiant/Mycobacterium_1.htm) > (Accessed 30.12.15).

**73-Programme national de lutte contre la tuberculose en Burkina Faso.** (2009). Collaboration TB/VIH au Burkina Faso: Planification et budget.

**74-Programme national de lutte contre la tuberculose en France.** (1999).Guide technique pour les personnels de santé.

**75-Programme national de lutte contre la tuberculose en Algérie.** (2011).Manuel de la lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux.

## R

- 76-Ramaswamy S et Musser JM.** (1998). Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis.* 79: 3-29.
- 77-Raviglione M.C et Smith I.M.** (2007).XDR tuberculosis-implication for global public health. Stop TB Departement,World Health Organization, Geneva.N Engl J Med.356:656-659.
- 78-Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonnroth K, Patra J, Poznyak V, et Popova, S.** (2009). The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC public health.* 9, 450.
- 79-Robert J, Veziris N, Truffot-Pernod C, Grigorescu C, Jarlier V.** (2007). Surveillance de la resistance aux anti-tuberculeux en France: données recentes.Centre national de reference des Mycobactéries et de la resistance des Mycobactéries aux anti-tuberculeux, Paris, Farnce.Bull Epidemio Hebd. (11):90-91.
- 80-Rosas-Taraco AG, Arce-Mendoza AY, Caballero-Olín G, Salinas-Carmona MC.** (2006). *Mycobacterium tuberculosis* upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 22: 45–51.
- 81-Rozwarski DA, Grant GA, Barton DH, Jacobs WR Jr, Sacchettini JC.** (1998). Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 279 : 98-102.
- 82-Russell DG.** (2007).Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nature reviews. Microbiology.* 5, 39-47.
- 83-Russell DG, Barry CE et Flynn JL.** (2010). Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science.* 328, 852-856.
- 84-Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S et Altare F.** (2009).Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nature immunology.*10, 943-948.

## S

- 85-Soltani MS et Bchir A.** (2002). Comportement tabagique et attitudes des étudiants en médecine à Monastir en regard du tabac (Sahel tunisien). *Rev Mal Respir .*17 : 77-82
- 86- Soudani A, Hadjfredj S, Zribi M, Masmoudi A, Messaoud T, Tiouri H, et Fendri C.** (2007). Characterization of Tunisian *Mycobacterium tuberculosis*

Rifampin-Resistant Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 45,3095–3097.

**87- Soysal A, Millington K. A, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks J. J, Efe S, Staveley I, Ewer K, et Lalvani A.** (2005). Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 366, 1443-1451.

## T

**88-Te Beek LA, van der Werf MJ, Richter C et Borgdorff MW.** (2006). Extrapulmonary Tuberculosis by Nationality, the Netherlands, 1993–2001. *Emerg Infect Dis*. 12 : 1375-82.

**89-Thorson A.** (2007). Tuberculose au masculin et au féminin. Forum Ministériel Européen de l’OMS. 2.

**90-Tidjani C, Sampson KE, Sokpoh H et Grunitzky-Bekele.** (1991). La tuberculose pulmonaire des personnes âgées au CHU de Lome (Togo) de 1982 à 1988. *Médecine d’Afrique noire*. 38(7) 518-525.

**91-Timmins G S et Deretic V.** (2006). Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol*. 62:1220-1227.

**92-Touré N, Dia Kane Y, Diatta A, Ba Diop S, Niang A, Ndiaye E, Thiam K, MBaye F, Badiane M, Hane A.** (2010). Tuberculose du sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*. 27(9)1062-1068.

**93-Traoré FA, Sako FB, Sylla D, Bangoura M, Kpamy DO, Traoré M, Doumbouya M et Sangare I.** (2014). Epidemiology of bacillary pulmonary tuberculosis according to HIV status of patients followed in the department of infectious diseases Conakry (Guinea). *Public Health. Bull. Soc. Pathol. Exot.* 107:346-349.

**94-Travis, J.** (1994) Unveiling a tuberculosis drug target. *Science*. 263: 172.

**95-Trunz B. B, Fine P et Dye C.** (2006). Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost- effectiveness. *Lancet*. 367, 1173-1180.

**96-Tudo G, Rey E, Borrell S, Alcaide F, Gemma Codina G, Coll P, Martin-Casabona N, Montemayor M, Moure R, Orcau A, Salvado M, Vicente E et Gonzalez-Martin J.**(2010). Characterization of mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the area of Barcelona. *J Antimicrob Chemother*. 65: 2341–2346.

## U

**97-Ulrichs T et Kaufmann SH.** (2006). New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *The Journal of pathology*. 208, 261-269.

## V

**98-Veziris N, Cambau E, Sougakoff W, Robert J et Jarlier V.** (2005).Resistance to antituberculous drugs. *Science*.12.102-109.

**99- Villemin JA.** (1865). Cause et nature de la tuberculose. *Bull Acad Natle Med*.31 : 210-216.

## W

**100-World Health Organization.** Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization.

## Y

**101-Yacoub S, maalej S, Bourguiba M, Fakhfekh R, Slim L, Ben saleh S, Ben kheder A et Drira I.** (2009).La tuberculose pulmonaire du sujet âgé. *Revue des maladies respiratoires*.26.132.

## Z

**102-Zhang Y, Heym B, Allen D, Young D et Cole S.** (1992). The catalase peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*. 358 : 591-3.

**103- Zhang Y et Mitchison D.** (2003) The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 7: 6-21.

**104-Zhang Y et Yew WW.** (2009). Mécanismes de la Resistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* .13(11) :1320-1330.

**105- Zellweger J-P, Barben J et Hammer J.** (2007).Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant. *Paediatrica*.18(4) :22-24.

## Résumé

Cette étude a été réalisée au niveau du SCTMR de Bejaia, avec trois objectifs principaux. Le premier est de suivre le diagnostic de la tuberculose, par bacilloscopie et culture. Le second est de vérifier l'implication probable des quelques facteurs de risque par un test statistique. Et enfin étudier la sensibilité des souches de *M. tuberculosis* isolées vis-à-vis de 5 antibiotiques de première ligne.

Au total, 707 patients ont été dépistés au niveau du laboratoire du SCTMR, sur lesquels 104 cas positifs (dont 68 hommes et 36 femmes) ont été enregistrés. Les sujets âgés de 16 à 65 ans étaient les plus touchés, avec 94/707 cas, suivis par ceux âgés de 65 ans et plus avec 9/707, contre un seul cas chez les enfants de moins de 15 ans.

Egalement, 157 patients tuberculeux pris en charge par le SCTMR ont fait l'objet d'un suivi dans cette étude. L'effectif du sexe masculin est de 52,87% par rapport au sexe féminin qui est de 47,13%. La forme clinique pulmonaire est légèrement élevée (80/157 cas), comparée à la forme extrapulmonaire (77/157 cas). 131 patients étaient âgés entre 16 et 65 ans, 19 plus de 65 ans et 7 enfants. Parmi ces patients suivis, 1 cas d'échec, une reprise évolutive et une rechute ont été enregistrés.

Pour un total de 34 isolats testés vis-à-vis des cinq antituberculeux, 13 isolats (38,23%) présentent en moins une résistance à un antibiotique. L'Isoniazide est le plus touché par cette résistance, avec 9 souches (26,47%), suivi de la Rifampicine, avec 3 souches (8,82%). Cependant, seuls 2 (5,88%) isolats expriment une résistance au Pyrazinamide et un isolat à la Streptomycine et un autre à l'Ethambutol (2,94%).

**Mots clés:** *M. tuberculosis*, Antituberculeux, Resistance, TB-MDR, SCTMR.

\*\*\*\*\*

## Abstract

This study was conducted at the ward for control of tuberculosis and respiratory diseases, in Bejaia. It aimed to, follow the diagnosis of tuberculosis by bacilloscopie and culture in Lowenstein-Jensen agar. To evaluate the impact of some epidemiologic factors, and finally to test the sensitivity of *M. tuberculosis* isolates to 5 antibiotics of the first line.

104 patients were screened positive for tuberculosis on a total of 707 patients. Subjects aged between 16 to 65 years were the most affected, with 94 of cases, followed by those aged over than 65 years 9 cases. Within children under 15, only one case was recorded.

157 patients supported by the ward were followed in this study. Men represented 52.87% of the total patients. The pulmonary tuberculosis was slightly more frequent than extrapulmonary one. 131 patients aged between 15 years and 65 years, 19 more than 65 and 7 young patients (under 15 years). Finally, one case of failure, one of a progressive recovery and one relapse were recorded.

Within the 34 isolates tested for drug susceptibility, 13 (38.28%) were resistant, at least, to one antibiotic. The Isoniazid is most affected by this resistance, with 9 strains (26.47%), followed by Rifampicin, with 3 strains (8.82%). However, only 2 isolates expressed resistance to Pyrazinamide (5.88%), one isolate resistant to Streptomycin and another to Ethambutol (2.94%).

**Key words:** *M. tuberculosis*, Antituberculosis drugs, Resistance, MDR-TB, WCTRD.