

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة الصحة و السكان و إصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

**Proposition de sources de financement nouvelles et innovantes
pour stimuler la recherche-développement (R et D) portant sur les
maladies affectant de façon disproportionnée les pays en
développement**

**A l'attention du Dr E.Renganathan, Secrétaire du groupe de
travail d'experts, avec nos compliments et l'assurance de notre
très haute considération**

Sources de financement nouvelles et innovantes pour stimuler la recherche-développement (R et D) portant sur les maladies affectant de façon disproportionnée les pays en développement

La plupart des maladies (appartenant indifféremment aux maladies de type I, de type II ou de type III) peuvent **toucher de façon disproportionnée les pays en développement** si des mesures ne sont pas prises pour les prévenir, les diagnostiquer ou les soigner selon des modalités adaptées au contexte de ces pays.

Les pays en développement supportent de plus en plus un double fardeau de morbidité, au fléau persistant des maladies transmissibles et des carences nutritionnelles viennent s'ajouter **les traumatismes et les maladies non transmissibles**.

Par ailleurs, avec la mondialisation et la mobilité croissante des habitants de la planète, aucune maladie infectieuse ne saurait être considérée comme limitée à une zone géographique déterminée. Les tendances démographiques et économiques ont accru la vulnérabilité du monde à des épidémies, comme par exemple la tuberculose, le SRAS ou la grippe aviaire, qui pourraient toucher des millions de gens dans les pays développés comme dans les pays en développement.

Il faut, d'autre part, mentionner la fréquence croissante des maladies non transmissibles. Beaucoup de nouveaux médicaments, comme par exemple ceux destinés à traiter les maladies cardiovasculaires et le cancer dont pourraient bénéficier les patients du monde en développement sont coûteux et complexes à administrer.

Aussi et en dehors des approches thérapeutiques il peut être plus rentable en termes d'améliorations sanitaires dans les pays en développement d'explorer d'autres approches, telles que **des outils peu coûteux de diagnostic précoce et des recherches épidémiologiques sur l'étiologie et les stratégies de prévention**. On voit donc que les priorités de la recherche sur **les maladies de type I** dans l'optique des pays en développement qui manquent de ressources, seront probablement différentes de celles des pays développés.

La loi n° 08-05 du 23 février 2008 modifiant et complétant la loi 98-11 du 22 août 1998 portant loi d'orientation et de programme à projection quinquennale sur la recherche scientifique et le développement technologique 1998 -2002 présente une opportunité majeure pour mettre en œuvre les réformes de fond rendues nécessaires par l'évolution de la recherche dans un monde en mutation constante. Il faut souligner que la période quinquennale « 1998-2002 » dans la loi n° 98-11 du 22 août 1998 susvisée, est remplacée par la période quinquennale « 2008-2012 ».

Les dispositions de cette loi confirment le rôle des Commissions Intersectorielles en tant qu'instrument privilégié pour l'élaboration des programmes nationaux pertinents et leur mise en œuvre périodique, y compris la répartition du financement.

Le système de recherche algérien se distingue des modèles étrangers à plusieurs niveaux d'importance majeure. **Le financement** est essentiellement **public** avec une participation quasi inexistante du secteur économique tant public que privé.

Parmi **les sources de financement innovantes**, on peut faire appel à contribution aux entreprises économiques, aux fonds privés dans le cadre de partenariat public-privé et aux fondations existantes de la recherche.

Ces initiatives permettraient d'accroître les ressources disponibles et la durabilité. Il faut reconnaître la nécessité impérieuse d'accroître le montant des ressources pour que les activités de recherche se maintiennent et la nécessité de mettre en place des dispositifs susceptibles de faciliter la mobilisation de nouveaux flux financiers et d'en accroître l'impact. Il faut également établir un mécanisme de suivi pour évaluer les progrès.

Investir dans la recherche en santé et dans les soins de santé pour promouvoir le développement économique et social et faire reculer la pauvreté est donc **vital**.

A la lumière de ces observations, **la pérennité du financement** destinée à la recherche en santé est et demeure **une question cruciale**.

Deux pathologies seront ciblées comme par exemple le cancer (maladies de type I) et la tuberculose (maladies de type II) en matière de recherche et développement.

A- Maladie cancéreuse : stratégies diagnostique et thérapeutique.

Les progrès de plus en plus rapides réalisés de par le monde nécessitent et justifient une actualisation des connaissances, des moyens technologiques **dans la formation et la recherche** dans le domaine de la santé et notamment la maladie cancéreuse.

Notre département ministériel accorde une attention particulière à la mise en place de dispositifs performants pour la prise en charge de cette pathologie.

Pour cela, il est préconisé une action **de formation** des personnels de santé qui sont tenus de s'adapter à ces évolutions techniques et technologiques pour **une prise en charge locale** de cette pathologie relevant de soins de haute technicité.

Le corollaire en est une réduction des transferts pour soins à l'étranger qui représentaient une charge financière lourde pour notre pays et un vécu psycho-social pénible pour les patients.

L'objectif demeure le transfert technologique par **la formation**, l'assistance technique et l'échange d'expériences.

La prise en charge du cancer en Algérie bénéficie d'un développement considérable aussi bien dans les structures existantes que dans l'élaboration de projets de nouveaux centres anticancéreux. Dans cette optique une quinzaine de centres anticancéreux ont été programmés pour être réalisés. Ces centres auront un fonctionnement intégré comprenant l'ensemble des techniques d'exploration fonctionnelle (biologie et anatomie pathologique, imagerie médicale, médecine nucléaire) et la presque totalité des modalités thérapeutiques (radiothérapie, oncologies chirurgicale et médicale).

Cette approche auto centrée permettra une concentration d'équipes spécialisées dans la prise en charge du cancer et permettra une approche efficace et au meilleur coût grâce à **l'élaboration de protocoles de prise en charge consensuels**.

Au cours des 5 prochaines années et dans ce cadre trois objectifs majeurs sont attendus :

- mettre en place des plateaux techniques homogènes et complets dans la majorité des grandes villes et centres hospitaliers/ou anti cancéreux pour permettre des campagnes de dépistage et poser des diagnostics précoces au cours de la maladie ;
- mettre à la disposition des patients les moyens thérapeutiques pour une prise en charge de qualité des cancers les plus fréquents en Algérie, assurer des diagnostics précoces et par la même améliorer la survie des malades atteints de cette maladie ;
- établir de nouveaux protocoles de prise en charge des patients atteints de cancers basés sur des explorations et des thérapeutiques avancées ou adaptées pour améliorer la survie des patients cancéreux.

Les besoins en nouvelles technologies sont représentés surtout par l'acquisition des nouvelles modalités thérapeutiques aussi bien technologiques comme en radiothérapie et en chirurgie ou par la disponibilité de nouveaux protocoles de chimiothérapie.

Ce programme est supporté par la coopération internationale notamment avec l'AEIA (oncologie- radiothérapie, médecine nucléaire et imagerie médicale) à travers des projets bilatéraux utiles **en matière de formation et d'expertise**.

Parmi les objectifs du développement du millénaire, la lutte intégrée dans la prise en charge de la maladie cancéreuse va permettre un accès plus large à la population, quelque soit sa situation géographique, aux moyens diagnostiques et aux soins prodigués. Elle va, également, permettre au diagnostic et au traitement de cette pathologie d'atteindre le niveau technologique requis pour **une prise en charge optimale de ce problème de santé publique**. L'acquisition des nouvelles technologies sont axées sur le développement à moyen terme des moyens diagnostiques et la disponibilité de nouveaux protocoles de traitement isolés ou combinés.

La formation d'un nombre conséquent de spécialistes, toutes disciplines confondues, dans la prise en charge du cancer demeure l'un des objectifs majeurs car elle permettra au pays d'avoir les ressources humaines nécessaires pour achever son développement.

Enfin les compilations statistiques et la détermination des paramètres d'évaluation seront le reflet de cette politique de développement de la prise en charge du cancer. Parmi cela, le nombre de malades, leur répartition géographique, l'âge moyen du diagnostic, la survie ainsi que le nombre de procédures diagnostiques et thérapeutiques seront certainement les évaluateurs réels.

B- La tuberculose : stratégie diagnostique :

La tuberculose constitue l'une des priorités en matière de santé publique. Une mise au point et un protocole d'étude vont être décrits sous le thème **la tuberculose, en 2009, en Algérie**.

Problématique

Dès l'indépendance de l'Algérie en 1962, le problème de la tuberculose s'est imposé comme l'une des priorités de santé publique. En 1964, le risque annuel d'infection tuberculeuse était estimé à 4%, et l'incidence des tuberculoses pulmonaires à microscopie positive était très élevée, estimée entre 250 à 300 cas pour 100.000 habitants.

Beaucoup d'efforts et de moyens ont alors été investis pour réduire ce fléau. Les mesures politiques adéquates sont très tôt prises par le Ministère de la Santé. Le Bureau de la Tuberculose voit le jour le 1^{er} Juin 1964, et le Laboratoire Central de la Tuberculose en mars 1969. En juin et juillet 1969, deux décrets rendent obligatoires la vaccination BCG à la naissance, la gratuité du diagnostic, du traitement et de la surveillance de la tuberculose.

Le Programme National de Lutte contre la Tuberculose est institué en 1972 ; et pour permettre la décentralisation du diagnostic, du traitement et de l'application de la vaccination BCG, notre Département Ministériel promeut la même année « la sectorisation sanitaire ». 210 secteurs sanitaires sont ainsi créés pour la prise en charge des activités de lutte anti tuberculeuse.

Les résultats des deux indicateurs épidémiologiques les plus fiables nous renseignent sur la tendance de la tuberculose et les progrès accomplis dans notre pays :

1. le risque annuel d'infection et sa tendance avec le temps ont été calculés grâce aux enquêtes tuberculiques nationales réalisées en Algérie de 1976 à 1989.
2. la prévalence et l'incidence de la morbidité tuberculeuse obtenues grâce à la notification centralisée des cas dans le cadre de l'évaluation du programme national anti tuberculeux mise en place en 1982.

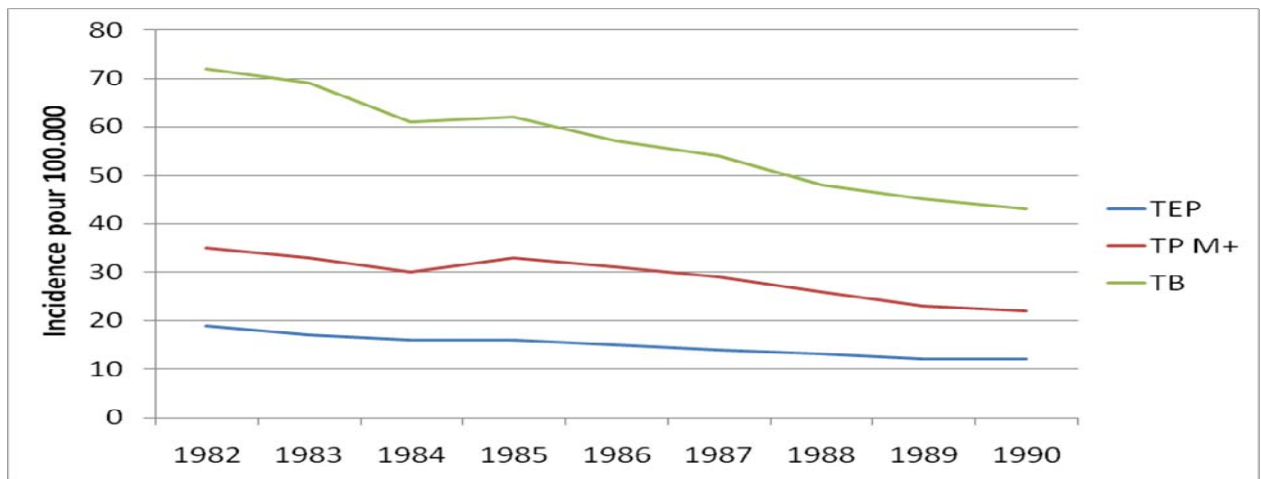
Le risque annuel d'infection tuberculeuse a diminué de 4% environ en 1966 à 0,22% en 1987, sa diminution annuelle se situant à 7,8% (1).

Les résultats nationaux de la notification des cas confirment la diminution du risque annuel d'infection. En effet, de 1982 à 1990, l'incidence annuelle pour 100.000 habitants des

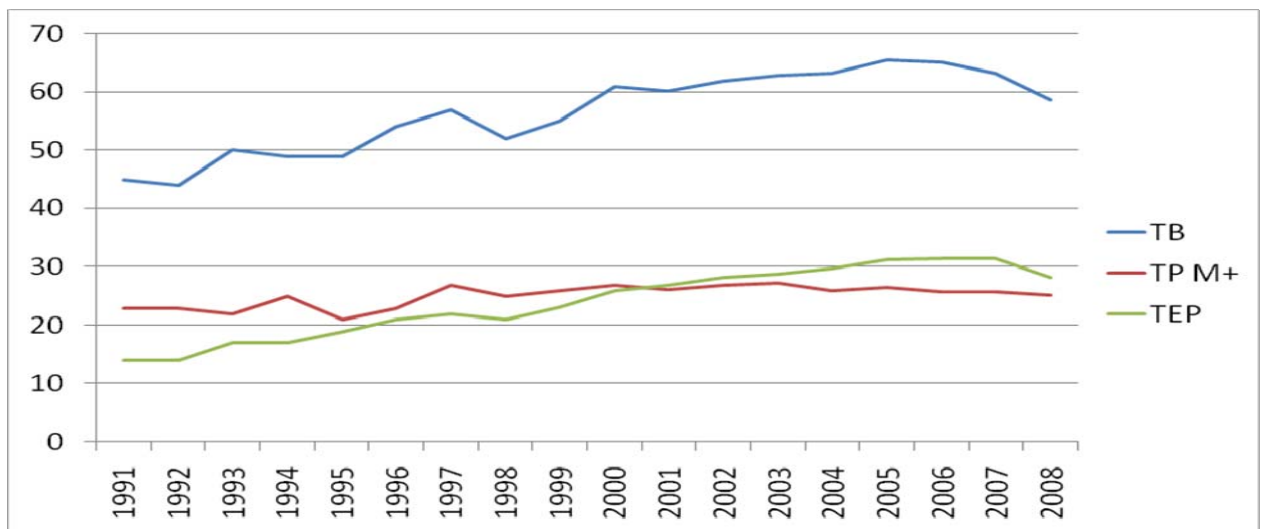
nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif est passée de 35 cas en 1982 à 22 cas pour 100.000 habitants en 1990, soit une diminution annuelle de 7,1% de cette incidence (2).

Pendant, depuis 1992, les résultats des notifications centralisées des cas de tuberculose montrent une augmentation du nombre total de cas, augmentation qui concerne toutes les formes de tuberculose, qu'elles soient pulmonaires ou extra pulmonaires.

Evolution des incidences de la tuberculose (pour 100.000 habitants) de 1982 à 1990



Evolution des incidences de la tuberculose (pour 100.000 habitants) de 1991 à 2008

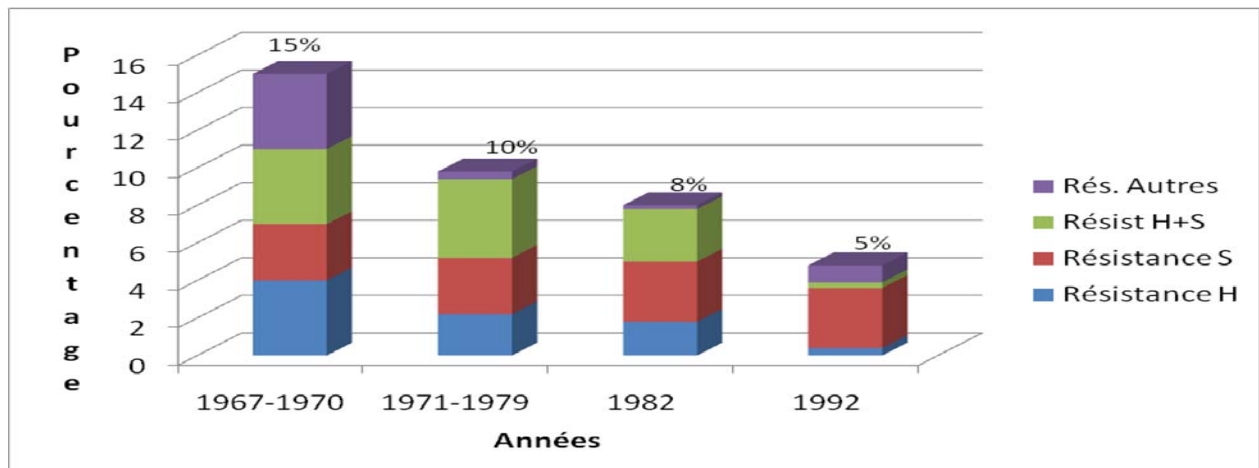


Ainsi, l'incidence de la tuberculose toutes formes confondues est passée de 45 pour 100.000 habitants en 1991 à 63 en 2003 ; et celles des tuberculoses pulmonaires à frottis positifs a augmenté de 23 à 27,3 de 1991 à 2003, puis a diminué jusqu'en 2008 à 25 pour 100.000 habitants.

Les mouvements des populations rurales et la dégradation de leurs conditions socio-économiques en milieu urbain depuis 1972 ne peuvent à elles seules expliquer l'augmentation du nombre et de l'incidence des cas de toutes les formes de tuberculose, surtout que les structures de lutte anti-tuberculeuse ont poursuivi leurs missions de prise en charge de la tuberculose, renforcées par l'arrivée de plus en plus nombreuses de médecins et de spécialistes de santé publique nouvellement formés. De plus, la prévalence cumulée du VIH-SIDA est basse en Algérie et son impact sur l'incidence de la tuberculose est négligeable.

Par ailleurs, les taux de la résistance du mycobactérium tuberculosis (ou Bk) aux antibiotiques ont régulièrement diminué depuis la mise en place du programme national antituberculeux, comme le montre le graphique suivant (3):

Evolution de la résistance primaire de 1967 à 1992



Cette diminution régulière de la résistance primaire est le reflet de la qualité des régimes standardisés de chimiothérapie antituberculeuse et de leur application sur le terrain.

Les taux très favorables de tuberculose multirésistante (ou MDR tuberculose), 1,2% en 1988 et 1,4% en 2004, **sont inférieurs au seuil critique de 3% défini par l'OMS**, et confirment la qualité de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose dans le cadre du programme national.

Cependant, comme nous l'avons vu plus haut, les incidences de la tuberculose, après avoir augmenté de 1991 à 2003, se sont stabilisées jusqu'en 2008, l'incidence de la tuberculose toutes formes étant de 58 pour 100.000 habitants et celle des nouveaux cas de tuberculose à microscopie positive de 25 pour 100.000. (Ministère de la Santé Publique, de la Population et de la Réforme Hospitalière ; Bureau de la Tuberculose).

Bien que le Programme National Antituberculeux mis en place en 1972 ait montré sa pertinence et son efficacité, **la situation actuelle nécessite une réévaluation et de nouvelles actions.**

Les actions à entreprendre sont de plusieurs ordres et vont porter sur :

A- Le contrôle de qualité

1- La notification des cas de tuberculose, devra être contrôlée d'amont en aval, du niveau périphérique pour le recueil de l'information à l'unité de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires, puis au niveau intermédiaire à l'unité d'épidémiologie et de Santé Publique de la Wilaya (département), et enfin au niveau central. La qualité des informations recueillies et la recherche systématique de double (ou de triple) déclaration seront particulièrement ciblées.

2- L'amélioration des moyens diagnostiques par le contrôle de qualité des laboratoires de microscopie et de la culture. Les examens de la culture du Bk jouent actuellement un rôle tout à fait négligeable dans le diagnostic de la tuberculose.

3- L'information et la sensibilisation des personnels médicaux et paramédicaux par un retour de l'information commentée continue, et par l'organisation de séminaires régionaux et/ou nationaux.

B- Les enquêtes épidémiologiques

Calcul du risque annuel d'infection tuberculeuse et de sa tendance avec le temps.

Une enquête tuberculique nationale utilisant la méthode standard de l'OMS sur les mêmes échantillons de populations représentatifs que ceux tirés au sort lors des enquêtes 1980-1989 serait utile à réaliser (1).

C-La recherche

Elle va comporter deux aspects :

- Les moyens diagnostiques

De nouveaux examens sont actuellement disponibles et de nombreuses recherches utilisent **l'Interféron gamma** pour le diagnostic de la tuberculose.

Un projet de recherche dans le cadre d'une thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales est en cours de réalisation. (Service de Pneumologie du CHU de Bab El Oued). Ce projet compare **l'apport diagnostique de l'Interféron gamma dans les pleurésies tuberculeuses au classique test de l'Intradermoréaction à la tuberculine.**

Les résultats de ces travaux permettraient, sans nul doute, un meilleur diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires, la réduction des diagnostics par excès et la prise en charge inutile et coûteuse de nombreux patients.

- La recherche fondamentale finalisée

Les techniques d'épidémiologie moléculaire suscitent ces dernières années beaucoup d'intérêt (21, 22, 23). Elles complètent les enquêtes autour d'un cas de tuberculose contagieuse et confirment les petites épidémies localisées qui seraient le résultat de la transmission récente et commune d'une même souche bactérienne. La confrontation des données de l'enquête épidémiologique classique, de l'enquête socio-économique et des résultats de la biologie moléculaire permettraient une appréciation plus précise de la chaîne de transmission et du mode de contamination.

Ainsi, et à la lumière de ces données, nous nous proposons de réaliser, au service de Pneumologie du CHU de Bab El Oued à Alger, une étude intitulée « **Enquête prospective sur les tuberculoses familiales : rôles respectifs des conditions socio-économiques, des facteurs génétiques et d'histocompatibilité** »

Protocole de l'étude

Position du sujet

La tuberculose est la maladie de la misère et de la promiscuité. Cependant, bien que la contagiosité de la maladie liée au germe soit le facteur fondamental de la transmission, les facteurs génétiques individuels interviennent certainement dans la survenue de la tuberculose (10, 14,15, 18).

Quelles sont les parts respectives de ces trois facteurs ?

La réponse à cette question aiderait certainement à rompre la chaîne de transmission du BK dans la collectivité, à identifier les sujets à risque élevé et à prévenir la maladie chez l'individu.

L'étude des groupes tissulaires (HLA) dans la survenue de la tuberculose a montré une relation directe entre la susceptibilité d'un individu à développer ou non une tuberculose et son héritage génétique familial; cependant, **les résultats contradictoires** obtenus par d'autres équipes n'ont pas permis d'aboutir à l'identification définitive de ces groupes (4, 5, 6, 11, 12).

Les groupes HLA les plus fréquemment incriminés en Europe et en Asie sont le groupe **HLA DR2** identifié comme étant susceptible de **favoriser la maladie** (12, 13, 19) et **HLA DW3 de protéger contre celle-ci** (20). Alors que proches de nous en Afrique et autour du bassin méditerranéen, **les groupes les plus incriminés étaient le HLA B27 en Grèce, le HLA A2 et HLA B5 en Egypte** (7).

Aucun travail n'a été publié sur ce sujet au Maghreb.

Ces travaux ne donnent cependant aucune information sur les conditions socioéconomiques de vie des patients, élément essentiel dans la transmission et la survenue de la maladie.

Par ailleurs, **la biologie moléculaire** est entrée dans la pratique de routine. Elle complète les résultats de l'épidémiologie classique, permet de suivre le cheminement du BK dans une collectivité, et de déterminer s'il s'agit d'une infection récente ou de la réactivation d'une infection latente.

A Alger, pour tenter d'identifier les éventuels facteurs humains, socio-économiques et génétiques à l'origine des ces différences, une étude a été réalisée en 1993 (8). Elle a concerné 186 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive comprenant 52 cas familiaux et 72 cas isolés. Ont été analysées la consanguinité parentale, les conditions socio-économiques, la sévérité des lésions radiologiques ainsi que la mesure de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).

Bien que l'échantillon fût modeste, les résultats de cette étude avaient montré une exposition plus grande à la maladie dans les familles où il existait une consanguinité parentale.

Ces résultats nous ont incités à développer cet axe en recrutant un nombre plus grand de malades, la population des secteurs sanitaires de BAB EL OUED, et BOLOGHINE à Alger permettant un recrutement important de patient tuberculeux. Nous nous proposons dans ce nouveau travail de réaliser les objectifs suivants :

Objectif principal :

Comparer les groupes tissulaires HLA de patients présentant une tuberculose pulmonaire (TP) isolés, à ceux de patients appartenant à des familles où au moins deux cas de tuberculose (pulmonaire et/ ou extra pulmonaire) ont été diagnostiqués, afin de rechercher une éventuelle susceptibilité génétique.

Objectifs secondaires :

- Identifier par une étude microbiologique le profil génétique des bacilles acido – alcool-résistants (BAAR) tuberculeux isolés chez les cas index des deux groupes de patients (cas isolés et familiaux) pour étudier les filières de transmission du BK dans la collectivité ;
- Identifier les facteurs de susceptibilité environnementaux (promiscuité, conditions socioéconomiques), et les facteurs d'immunodépression (sérologie HIV) qui peuvent favoriser la survenue de la maladie tuberculeuse dans un district sanitaire urbain d'Alger.

Résultats attendus

Les résultats de cette étude auraient des implications directes sur notre pratique. En effet, la détection précoce des cas familiaux qui constituent généralement des réservoirs chroniques de germes et participent à la transmission de la maladie pourrait permettre des actions sanitaires ciblées (chimio prophylaxie).

Une meilleure connaissance du profil génétique des patients atteints de tuberculose pourrait permettre la reconnaissance des patients à risque et aboutir à une éventuelle prévention.

La biologie moléculaire compléterait l'épidémiologie classique et analyserait la chaîne de contamination de la maladie.

METHODOLOGIE

Population étudiée :

.Cas index : seront admis à l'enquête tous les patients âgés de plus de 15 ans, quelque soit leur sexe, résidant dans la Daïra de Bab El Oued ou de Bologhine, et présentant une TP prouvée (microscopie ou culture positive) jamais traitée, ou d'une autre Daïra d'Alger s'ils acceptent les conditions de l'étude familiale ;

. Etude familiale : sont admis à l'étude les membres de la famille des 1^{er} et 2^{ème} degrés : grands parents, parents, frères et sœurs et enfants ;

. Sujets contacts : tout sujet vivant dans le même logement que le cas index depuis au moins 3 mois ; les contacts professionnels ou scolaires ne seront pas inclus pour des raisons éthiques.

Instruments de mesures :

- 1- Echelle de gravité de la maladie (lecture de radiographie pour évaluer la sévérité des lésions radiologiques de la tuberculose par un lecteur indépendant selon la méthode du British Médical Research Council (BMRC) et richesse bactériologique des crachats en BAAR/ Champs ;
- 2- Echelle d'évaluation des conditions socio économiques (catégories socio professionnelle par l'utilisation de la classification de l'Office National des Statistiques (ONS) et l'échelle d'évaluation des conditions socio économiques du « British Register 30-91 ») ;
- 3- Transmission du BK : étude génomique de biologie moléculaire de l'ADN du bacille par la méthode de référence RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) et/ou le Spolygotypage ;
- 4- Analyse de l'état d'immunocompétence des malades par l'intradermoréaction à la tuberculine et la sérologie HIV ;
- 5- Recherche d'un facteur de susceptibilité génétique tissulaire familial par le typage HLA chez les cas familiaux et les cas isolés ainsi que leurs familles et les groupes témoins.

RESUME

Dés l'indépendance de l'Algérie, le problème de la tuberculose s'est imposé comme l'une des priorités de santé publique.

Les mesures très tôt prises par les autorités politiques, gratuité du diagnostic et du traitement de la tuberculose, gratuité et obligation de la vaccination BCG à la naissance, sectorisation sanitaire ont abouti à des progrès remarquables. Ainsi, le risque annuel d'infection tuberculeuse a diminué de 4% de 1966 à 0,22% en 1987, et l'incidence des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) est passée de 250-300 cas pour 100.000 habitants en 1964 à 22 cas en 1990.

Parallèlement, les taux des résistances du BK aux antibiotiques ont diminué régulièrement. Cependant, depuis 1992, les résultats des notifications centralisées montrent une augmentation du nombre total de cas, ainsi que celle de l'incidence des nouveaux cas de TPM+, alors que les taux des résistances primaires ont poursuivi leur diminution, et les taux des MDR tuberculose sont restés bas.

Cette situation nécessite une réévaluation et de nouvelles actions.

Les actions à entreprendre sont :

1. **Le contrôle de qualité** qui s'attachera à l'amélioration du recueil de l'information d'amont en aval, au renforcement et à l'amélioration des laboratoires de microscopie et de culture.

Enfin, l'information et la sensibilisation des personnels est une étape essentielle.

2. **Les enquêtes épidémiologiques** : une enquête tuberculique sur échantillon national représentatif devra être réalisée.

3. **La recherche**

- **Les moyens diagnostiques** : un projet de recherche sur l'intérêt de l'Interféron gamma dans le diagnostic des pleurésies tuberculeuses dans le cadre d'une thèse de Doctorat d'Etat est en cours de réalisation.

- **La recherche fondamentale finalisée** : les techniques de biologie moléculaire du BK complétant l'épidémiologie classique nous ont incités à proposer une étude intitulée « *Enquête prospective sur les tuberculoses familiales : rôles respectifs des conditions socio-économiques, des facteurs génétiques et d'histocompatibilité* ».

Cette étude concernera les patients tuberculeux pulmonaires à microscopie positive des établissements sanitaires de Bab El Oued et Bologhine (Alger).

Deux catégories de patients seront individualisées :

- les cas « isolés » dont tous les autres membres de la famille proche sont indemnes de tuberculose ;
- les cas « familiaux » dont au moins un autre membre de la famille proche est atteint de tuberculose pulmonaire et/ou extra-pulmonaire.

Seront comparés : les facteurs humains et socio-économiques des patients, les résultats de l'épidémiologie moléculaire, et les résultats des gènes HLA.

PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Amrane R., Djillali A., L'Hadj M., Ouarts Z., Chakou A. La morbidité tuberculeuse de 1982 à 1990 à Alger. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74, 106-112.
2. Amrane R. Résultats de l'enquête tuberculique nationale réalisée de 1980 à 1989 en Algérie. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77, 59-66.
3. Boulahbal F., Chalet P. La tuberculose en Afrique. *Epidémiologie et mesures de lutte. Med. Trop.* 2004, 64, 224-228.
4. De Vries. R. Old BCG replaced by new vaccine? Human leucocyte antigen and mycobacterial disease. *Bull int union tuberc dis.* 1990; 65 (2-3): 30-31.
5. Hawkins B. R, Higgins D. A, Chang S.I. HLA Typing in the Hong Kong Chest service, British medical research council study of factors associated with breakdown to active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am Rev Resp Disease.* 1988; 138(6) 1618-21.
6. Khomenko. A.G, Lituinov. V.I, Chukanoua. V. P, Pospelov. L. E, Tuberculosis in patient with various HLA phenotypes. *Tubercle.*1990; 71 (3) : 187-92.
7. Hafez. M, El Sabah. S.H, El Salab. S ; H, El Shanawy. F, Bassionny. M.R, HLA antigens and tuberculosis in the Egyptian population. *Tubercle.* 1985; 66 (1): 35-40.
8. Fissah A, Mahieddine S; C, Ait Mesbah H, Amrane R. Cas multiples familiaux de tuberculose pulmonaire à microscopie positive, diagnostiqués dans un centre de contrôle de la tuberculose d'Alger. *Rev Mal Respir.*1993 ; 10 (2) : 188.
9. Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Guide technique à l'usage des médecins responsables de la lutte antituberculeuse. Année 2006.86 pages.
10. Stein. L. Tuberculosis and the « social complex ». *Br J Soc Med* 1952,6:1-48
11. Abell L, Alcasis. A, Casanova. JL. Génétique humaine de la tuberculose : un spectre continu de la prédisposition monogénique simple à l'hérédité polygénique complexe. *Pathol Biol* 2001, 49 : 603-605.
12. Bellamy. R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003, 4: 4-11.
13. Brahmajothi.V, Pitchappan.RM, Kakkanaiaiah.VN, Sashidar. M, Rajaram.K. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle* 1991, 72: 123-132
14. Cantwell.MF, Mckenna. MT, Mccray. E, Onorato.IM. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States: impact of socioeconomic status. *Am J Respi Crit Care Med* 1998, 157: 1016-1020
15. Delgado JC, Baena. A, Thims S, Goldfeld AE. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2002, 186: 1463-1468
16. Goldfeld AE, Delgado JC, Thims. S, Bozon.MV, Uglialoro.AM. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998, 279: 226-228
17. Sousa. AO, Salem JL, Lee.FK, Vercosa MC, Cruaud.P. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. *PROC Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 13227-13232
18. Stead. WW, Senner.JW, Reddick.WT, Lofgren.JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990, 324: 422-427
19. Delgado. JC, Baena A, thims. S, Goldfeld. AE, Aspartic acid homozygosity at codon 57 of HLA- DQ beta is associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Cambodia. *J Immunol.*2006 Jan 15; 176(2) : 1090-7
20. Kettaneh A, Seng L, Tiev KP, Tolédano C, Fabre B, Cabane J. Human leucocyte antigens and susceptibility to tuberculosis : a meta- analysis of case control studies. *Int J Tuberc Lung Dis.*2006 Jul; 10 (7): 717-25.
21. V. VINCENT, M.C. GUTTIEREZ. Apport épidémiologique du typage moléculaire des bacilles de la tuberculose. *Med. Mal. Infect.*, 2003, 33, 159s-165s.
22. L.N. NGUYEN, G.L. GILBERT, G.B. MARKS. Molecular epidemiology of tuberculosis and recent developments in understanding the epidemiology of tuberculosis. *Respirology*, 2004, 9, 313-319.
23. G. HARLING, R. EHRLICH, L. MYER. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: A multilevel analysis. *Social Science and Medicine.* 2008, 66, 492-505.

