

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 81

ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBACILLAIRES
DES ISOLATS DU COMPLEXE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
A PROPOS DE 36 CAS :
COMPARAISON DES DONNEES PHENOTYPIQUES AUX DONNEES GENOTYPIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Youssef MOUTAOUAKKIL

Né le 24 Décembre 1987 à Azrou

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Tuberculose – Résistance – Antibacillaire – Génomique –
Mycobacterium tuberculosis,

JURY

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENT

Mr. M. ELOUENNASS

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. ABID

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

JUGES

Mr. A. LEMNOUER

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِ
وَالْحَمْدُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation



Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

ORL

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie



Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicace

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A Feu sa Majesté le Roi HASSAN II



Que dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.

A sa Majesté le Roi MOHAMMED VI



*Chef d'Etat-major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.
Que dieu glorifie son règne et le préserve.*



A

Son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay

HASSAN,

Que dieu le préserve.



A

Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,

Que dieu le protège



A

Toute la Famille Royale

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

ARROUB BOUCHAIB

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

A.EL MOUDEN

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M.DIMOU

Professeur de réanimation-urgence

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel

B.EL YOUNASSI

Professeur de cardiologie

Chef de service de cardiologie de L'HMMI-Meknès

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A mes parents,

Pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises :

A la mémoire de mon très cher Père

Merci d'avoir été pour moi un exemple de courage, de volonté et de générosité.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Merci d'avoir toujours été là pour moi, et merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

A ma très très très chère mère

Merci d'avoir su me transmettre tes valeurs de combattivité, de patience et de persévérance sans lesquelles je ne serais peut-être pas arrivée où j'en suis. Je te remercie pour toutes les valeurs morales que tu m'as inculquées et pour l'éducation que tu m'as donnée.

A mes chères et adorables sœurs,

Aziza, Ilham

Parce que j'ai la chance de vous avoir, et que j'espère, à mon tour, vous rendre heureuses de m'avoir. Merci d'avoir été pour moi un exemple, d'amour et de volonté.

A mes frère, Ahmed, Tarik

En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration. Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.

*Une spéciale dédicace à une personne qui compte énormément pour moi
et pour qui j'éprouve beaucoup de respect.*

A Dr. Radia MOUNIR,

En témoignage de ma grande admiration.

A la mémoire de mes grands-parents

Ahmed, lhaj

*Qui m'ont doté de deux précieuses perles qui sont mes parents.
Que ce travail soit des prières pour que votre âme repose en paix.
je vous aime beaucoup.*

A la mémoire de ma grande mère Aya,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et mon grand respect.

Aux membres des familles MOUTAOUAKKIL, AZIZ.

A mes très chers amis

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre
amitié.*

A tous mes promotionnaires,

Ensemble nous avons bâti notre avenir. Je vous renouvelle toute ma sympathie

Mes sincères remerciements

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain,
d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

À tous les malades... que dieu nous aide à apaiser vos souffrances...

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Remerciements

***A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur J.E.BOURKADI
Professeur De Pneumo-phtisiologie***

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, Monsieur le président, le témoignage de notre sincère reconnaissance et haute considération.

***A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur M. Elouennass
Professeur de Microbiologie***

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce travail.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Vous donnez à l'enseignement toutes ses lettres de noblesse, par la compétence, la gentillesse et la simplicité dont vous faites preuve, et qui font de vous l'un des enseignants les plus remarquables qu'on puisse rencontrer au cours de son cursus universitaire.

Votre compétence scientifique et pédagogique et votre vision du métier seront toujours pour moi un exemple à suivre.

Je tiens personnellement à vous remercier pour ce que vous m'avez apporté et pour l'ensemble des choses que j'ai apprises à votre contact.

Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Merci infiniment...

***A notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur le Professeur A. Abid
Professeur De Pneumo-phtisiologie***

*Nous vous remercions de la bienveillance que vous nous
avez réservé en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez trouver, chère Maître, dans ce travail, l'expression
de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

***A notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur le Professeur A. Ibrahimi
Professeur de Biotechnologie***

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.
Nous avons toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre
droiture, ainsi que votre gentillesse.
Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde
reconnaissance et notre grand respect.
Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre
haute considération.*

***A notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur le Professeur A. Lemnouer
Professeur de Microbiologie***

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons
été touchés. Nous vous sommes infiniment reconnaissantes
d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.
Merci d'avoir nourri ma passion pour la biologie lors de mon court
passage dans votre service.
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer, cher Maître,
notre gratitude dotée de respect et d'admiration les plus sincères.*

*A toute l'équipe du service de Bactériologie de l'hôpital
Militaire d'Instruction Mohamed Vde Rabat*

*A TOUS LES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT POUR
L'ENSEIGNEMENT PRECIEUX QU'ILS NOUS ONT
INCULQUE*



***LISTE DES
ILLUSTRATIONS***

LISTE DES ABREVIATIONS

BAAR	: Bacille Acido-Alcool Résistant
BK	: Bacille de Koch
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
EMB	: Ethambutol
INH	: Isoniazide
LJ	: Lowenstein-Jensen
MDR	: Multi Drug Resistant
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNT	: Programme National Tuberculose
RPT	: Rifapentine
PZA	: Pyrazinamide
RMP	: Rifampicine
RHZE	: Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol
TB-UR	: Tuberculose ultra-résistante.
Tub	: Tuberculose
UV	: Ultrat Violet
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les étapes de traitements des prélèvements pour recherche de BK.....	6
Figure 2 : Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de l'auramine.....	7
Figure 3 : Aspect de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> après coloration	7
Figure 4 : Antibiogramme en milieu liquide MGIT. <i>M.tuberculosis</i> résistant à l'isoniazide et sensible à la rifampicine, l'Ethambutol et la streptomycine.....	10
Figure 5 : Recherche de mutation au niveau des gènes rpoB et katG par hybridation sur bandelettes Genotype MTBDR®	11
Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge	15
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe	16
Figure 8 : Répartition selon l'état matrimonial	17
Figure 9 : Répartition selon le niveau socioéconomique.....	18
Figure 10 : Répartition selon la situation géographique.....	19
Figure 11 : Répartition des patients selon les antécédents	21
Figure 12 : Répartition selon les traitements antérieurs	21
Figure 13 : Répartition des patients selon la clinique.....	22
Figure 14 : Répartition selon les types des lésions radiologiques.....	23
Figure 15 : Répartition selon l'étendue.....	23
Figure 16 : Densité du BK au diagnostic	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Échelle d'observation du nombre de bacilles observés par champs examiné (cas des expectorations)	8
Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques des cas cliniques	20
Tableau 3 : Résultats des antibacillogrammes en milieu liquide	25
Tableau 4 (a) : résultats par méthode génotypique	27
Tableau 4 (b) : résultats méthode génotypique.....	28
Tableau 5 : Comparaison entre les résultats phénotypiques et les résultats génotypiques	29
Tableau 6 : Prévalence des résistances aux antibacillaires des souches du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dans d'autres pays.....	41



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
METHODOLOGIE.....	4
RESULTATS	14
DISCUSSION	30
CONCLUSION.....	43
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, curable, mais qui peut être mortelle en l'absence de traitement. Elle est due aux bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* qui comprend : *M. canettii*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. bovis* et *M. bovis BCG* ^[1].

Elle constitue un problème de santé publique majeur à l'échelle planétaire. L'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée par le bacille de la tuberculose. La plupart des cas sévissent en Afrique sub-saharienne et en Asie ^[2]. En 2013, neuf millions de nouveaux cas et 1,5 million de décès ont été répertoriés dans le monde. C'est dans les régions à revenu faible que le nombre de décès par la tuberculose est le plus élevé avec plus de 95% ^[3]. L'impact humain de cette maladie est indéniable et insupportable. De plus, les conséquences socio-économiques sont importantes, car la tuberculose touche essentiellement les personnes en activité ^[4].

La pandémie du VIH survenue dans les années 1980, a donné un coup de fouet à la tuberculose, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement ^[5]. Elle constitue l'une des principales causes de décès chez les personnes séropositives ^[6].

Au niveau mondial, le nombre de cas de tuberculose est resté stable ou en diminution. Néanmoins, en raison de la croissance démographique, le nombre absolu de nouveaux cas continu d'augmenter ^[7]. Au Maroc, 104 cas pour 100.000 habitants ont été recensés, En 2013, soit 34000 nouveaux cas ^[8].

Des progrès importants ont été réalisés en matière du diagnostic de la tuberculose, en revanche, en dehors des traitements disponibles, la thérapeutique constitue toujours un handicap en matière de lutte antituberculeuse.

La résistance des mycobactéries tuberculeuses aux médicaments est un phénomène connu depuis l'utilisation du premier antituberculeux (Streptomycine) en 1944 ^[9]. De nombreux travaux à travers le monde ont révélé une augmentation de la prévalence de la tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) définie comme étant une résistance à l'INH et à la RMP ^[10-13]. Cette résistance constitue une menace majeure pour les programmes de lutte contre la tuberculose. D'après les derniers recensements de l'Organisation Mondiale de la

Santé (OMS) de 2013, le nombre de nouveaux cas de TB-MDR dans le monde est estimé à 450 000 cas, seuls 84 000 cas ont été déclarés ^[14]. Les incidences les plus élevées se retrouvent en Europe de l'Est et en Asie Centrale où certains pays rapportent des incidences supérieures à 30% ^[14]. Selon le rapport de l'OMS de 2013, la TB-MR est estimée au Maroc à 0,5 (0,2 - 1%) des nouveaux cas et 12% (7,8% - 18%) des cas déjà traités pour tuberculose ^[12]. Dans les pays en voie de développement, des indicateurs sur les performances diagnostiques, la proportion de sujets diagnostiqués traités et l'incidence de la maladie sont les plus utiles. Au Maroc, la surveillance épidémiologique de la tuberculose est réalisée par le biais de la déclaration obligatoire (DO). Devant la nécessité d'avoir des données fiables sur la résistance aux antituberculeux et plus particulièrement sur les cas multirésistants ; il est évident d'introduire la surveillance de la résistance aux antituberculeux de manière parallèle à la DO comme un indicateur de performance

L'objectif de notre étude était de déterminer les taux de prévalence de la résistance aux antibacillaires de première ligne et de déterminer la place des isolats afin de proposer ou non, systématiquement un antibacillogramme en cas de tuberculose documentée.



METHODOLOGIE

C'est une étude prospective transversale, à visée descriptive, réalisée sur toutes les souches isolées au niveau de Service de Bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat.

Les échantillons de produits pathologiques ont été recueillis au sein des services cliniques dans des récipients stériles puis acheminés au laboratoire de bactériologie. Ces prélèvements sont variés ; prélèvements pulmonaires (expectorations, tubages gastriques, Aspiration endotrachéale) qui ont été réalisés trois fois de suite, liquides de ponction, pus, biopsies, Liquide de céphalorachidien. Ces échantillons ont été traités au niveau de l'unité de mycobactéries qui requiert les normes de sécurité ; niveau de protection 3.

Les prélèvements issus des sites stériles n'ont subi aucun traitement préalable. En revanche les prélèvements susceptibles d'être contaminés sont traités de la façon suivante **[Figure 1]** :

☞ **Fluidification et décontamination** : on procède à l'homogénéisation pour liquéfier le mucus et mettre les germes à éliminer en contact avec le décontaminant qui sert à débarrasser le prélèvement de la flore d'accompagnement qui gênerait la culture, en ménageant toutefois la viabilité des mycobactéries.

La méthode utilisée est celle de Kubica (N-acétyl-cystéine) : qui consiste à transférer 2 ml maximum de prélèvement dans un pot conique, puis on ajoute 2 ml de la solution contenant soude/citrate et N-Acétyl-L-Cystéine à 0,5% (NALC), on vortex et on agite à température ambiante sur agitateur de Kahn pendant 20 minutes.

☞ **Neutralisation et centrifugation**: on ajoute 18 ml de tampon phosphate puis on centrifuge 20 minutes à 3500 tours / minutes.

☞ **Ensemencement** : on reprend le culot avec 0,2 à 0,5 ml de tampon phosphate pH 6,8 et on ensemence 0,2 ml à 0,3 ml maximum sur milieux de culture Lowenstein-Jensen et de milieux de Coletsos. Enfin on place les tubes à moitié fermés en position inclinée sur une clayette puis on les incube dans une étuve à 37°C en aérobiose. Ces cultures sont examinées quotidiennement durant la première semaine pour vérifier

d'éventuelles contaminations, puis une fois par semaine, pour le reste de la période d'incubation qui est en moyenne 08 semaines. L'apparition des colonies est lente. Le délai peut atteindre plusieurs mois pour les souches dites dysgoniques.

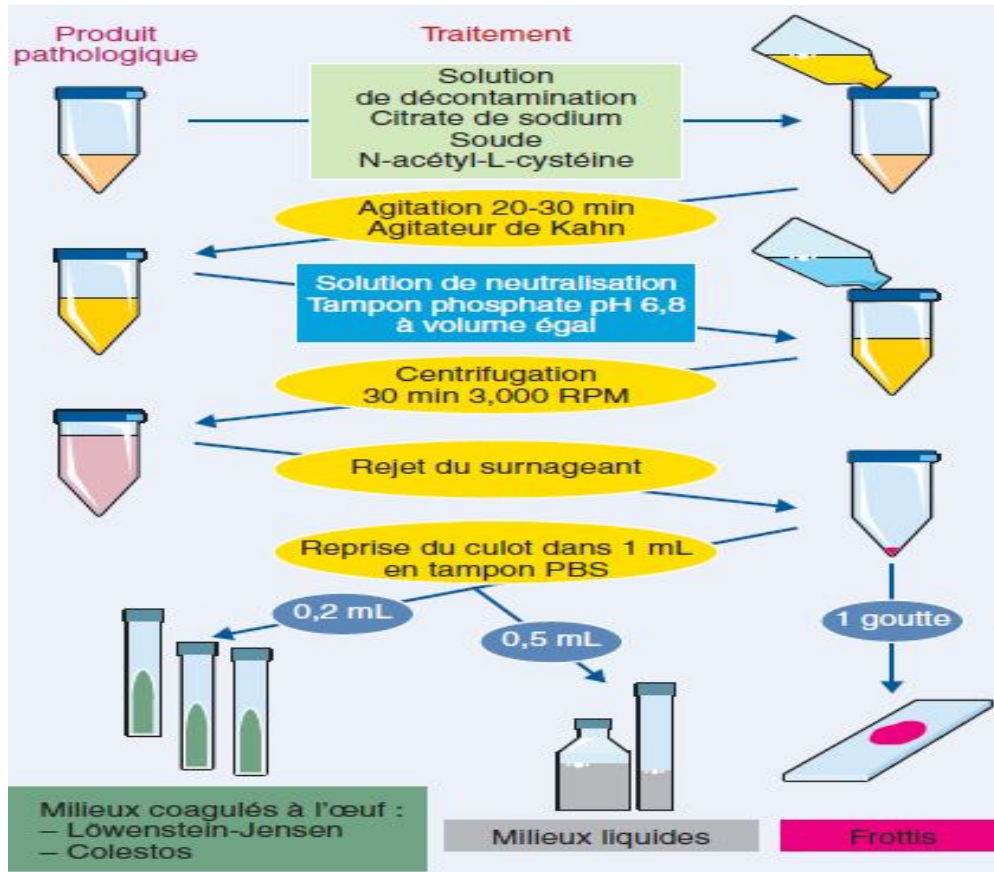


Figure 1 : les étapes de traitements des prélèvements pour recherche de BK

☞ **FROTTIS** : Les frottis sont préparés par étalage sur lames des différents échantillons à partir du culot. Ils sont ensuite colorés par la méthode à l'auramine [Figure 2] (coloration fluorescente de Degommier) puis examinés au grossissement 40 au microscope à Ultraviolet qui fait apparaître de petits bâtonnets jaunes-verts brillants sur fond sombre [Figure 3]. Les frottis positifs ont été contrôlés par la coloration de référence Ziehl-Neelsen [Figure 2] puis sont observées à au microscope optique à

l'immersion (x 100). Selon Collins et al. 1989, l'échelle d'observation de cet examen microscopique en fonction du nombre de bacilles observés par champs examiné (cas d'expectorations) est établi comme présenté sur le [Tableau 1]. La coloration de Ziehl-Neelsen fait apparaître des Bacilles Acido-Alcool-Résistants (BAAR), sous forme de petits bâtonnets rouges isolés ou en petits amas sur fond bleu [Figure 3].

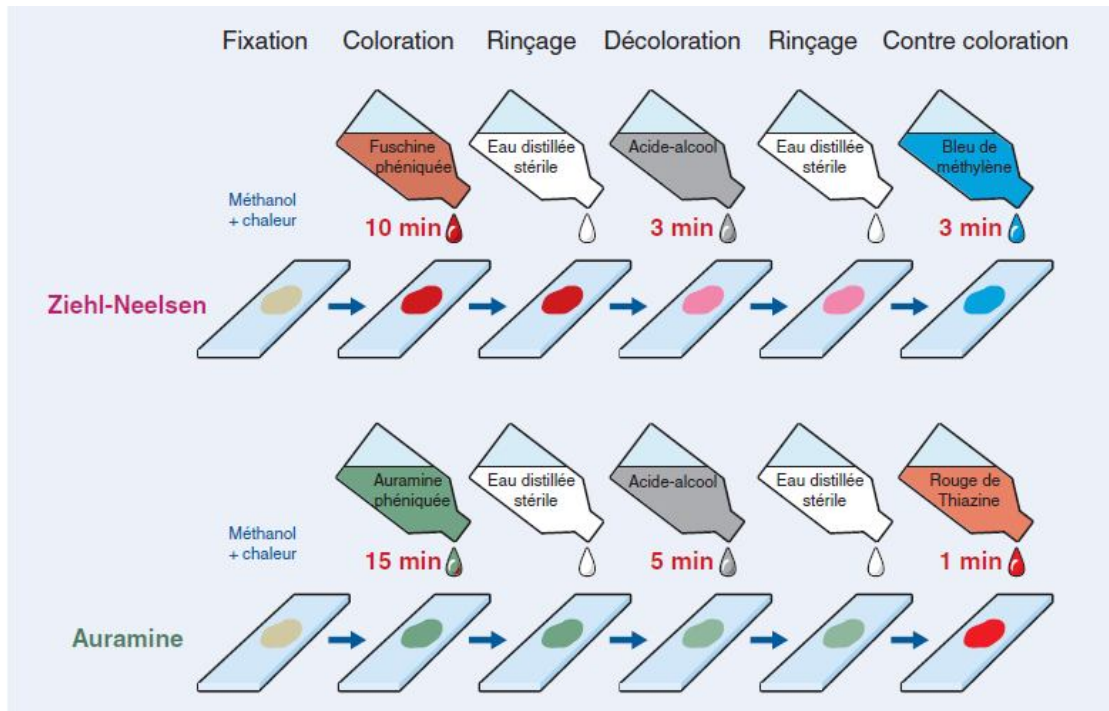


Figure 2 : Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de l'auramine

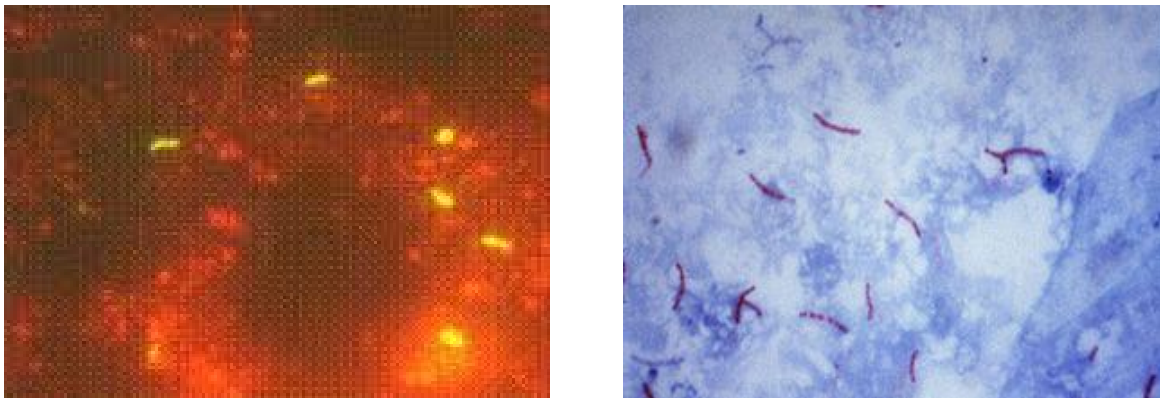



Figure 3 : Aspect de *Mycobacterium tuberculosis* après coloration [IPNC, 2012]


Nombre de bacilles observés	Résultats
0 par 300 champs	-
1-2 par 300 champs	-/+ : répéter le test
1-10 par 100 champs	+
1-10 par 10 champs	++
1-10 par champs	+++
> 10 par champs	++++


Tableau 1: Échelle d'observation du nombre de bacilles observés par champs examiné (cas d'expectorations)


Les Cultures positives ont été contrôlés par la coloration de Ziehl-Neelsen et les doublons ont été éliminés.

Nous avons ensuite effectués des antibacillogrammes en milieu liquide (BACTEC Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) 960 ATB SIRE) à partir des cultures positives de la façon suivante :

 Reconstitution des antibiotiques lyophilisés de la trousse Bactec MGIT 960 SIRE : on ajoute à chaque flacon d'antibiotique 4 ml d'eau distillée stérile. Avec une pipette automatique, on distribue stérilement 125 µl de l'antibiotique reconstitué dans les microtubes stériles correspondants. Ces aliquotes seront congelés et conservés à -20° C. Les antibiotiques reconstitués sont :

 Isoniazide à 0,1µg / ml

 Streptomycine à 1µg/ ml

 Rifampicine à 1µg/ ml

 Ethambutol à 5µg/ ml

- ☞ Ajout des suppléments aux tubes MGIT 960 : Avant d'ajouter le supplément, chaque tube MGIT doit être inspecté pour vérifier le volume, l'absence de contamination ou de dommage. ensuite avec une micropipette, on ajoute stérilement 800 µl de supplément Bactec MGIT SIRE (fourni avec la trousse) à chaque tube.
- ☞ Préparation de la suspension à partir d'une culture en milieu solide :
 - ☞ Dans un tube contenant 10 billes de verre, on ajoute stérilement 4 ml de bouillon Middlebrook 7H9, et à l'aide d'une anse plate préalablement stérilisée, on prend 3 à 4 colonies d'une culture de *Mycobacterium tuberculosis* âgée de moins de 14 jours. en prenant soin de ne prélever aucun le milieu de culture. Puis on délite ces colonies sur la paroi du tube avant de les mettre en suspension dans le bouillon Middlebrook 7H9. On ajuste la suspension bactérienne avec ce milieu Pour obtenir une turbidité équivalente du standard Mac 0,5.
 - ☞ A partir de cette suspension on prépare deux dilutions, une au 1/5^{ème} qui sert à ensemercer les tube MGIT avec antibiotiques, et l'autre dilution au 1/100^{ème} qui sert à ensemercer le tube témoin sans antibiotique
- ☞ Ajout des antibiotiques : A l'aide d'une micropipette on prend 100 µl de chaque antibiotique et on les distribuer le tube MGIT correspondant.
- ☞ Ensemencement des tubes MGIT pour le test de sensibilité : on distribuer 500 µl de la suspension (1/100^{ème}) dans le tube MGIT témoin et 500 µl de la suspension (1/5^{ème}) dans les tubes MGIT contenant les différents antibiotiques (STR, INH, RMP et EMB).
- ☞ La détection de la croissance est basée sur divers principes physico-chimiques. Dans les tubes MGIT, c'est la consommation d'oxygène qui fait apparaitre une fluorescence à partir d'un composant fixé dans le silicone au fond du tube [Figure 4].

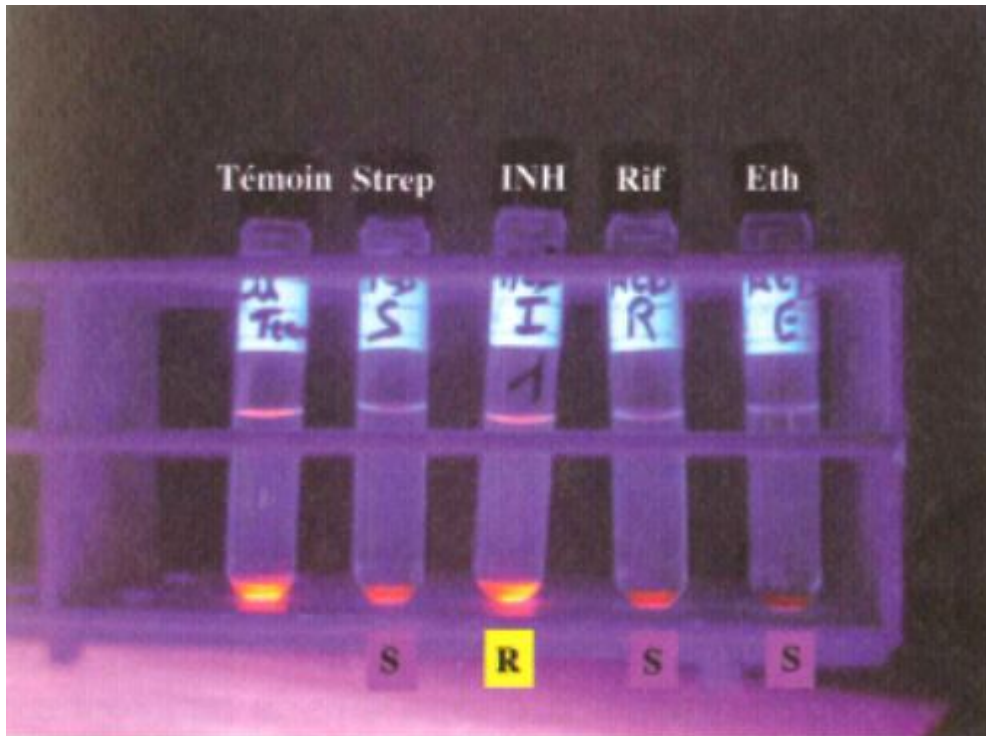


Figure 4 : Antibiogramme en milieu liquide MGIT. *M.tuberculosis* résistant à l'isoniazide et sensible à la rifampicine, l'Ethambutol et la streptomycine.

Après la réalisation de l'antibacillogramme sur milieu liquide nous avons procédé à la confirmation de cette méthode par biologie moléculaire sur les mêmes souches, en utilisant le kit *Génotype MTBDR* (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Allemagne): ce test GenoType MTBDR est basé sur la technologie DNA STRIP. Qui permet l'identification du complexe *M. tuberculosis* et les résistances à la rifampicine et/ou à l'isoniazide à partir d'une culture.

L'identification de la résistance à la rifampicine est réalisée par la détection des principales mutations au niveau du gène *rpoB* (qui code pour la sous unité β de l'ARN polymérase). L'identification de la résistance à l'isoniazide est réalisée par l'analyse du gène *katG* (qui code pour la peroxydase-catalase).

La procédure complète comporte trois phases :

- ☞ extraction de l'ADN à partir de cultures (mycobactéries du complexe tuberculosis cultivées en milieu solide ou liquide). L'amplification multiplex s'effectue à l'aide des amorces biotinylées (ADN polymérase thermostable),
- ☞ Puis l'hybridation inverse. Cette dernière phase comporte les étapes suivantes : dénaturation chimique de l'ADN amplifié, hybridation des amplicons simples brins biotinylés aux sondes pré-immobilisées sur la membrane, lavage stringent et enfin addition d'un conjugué streptavidine/phosphatase alcaline suivie d'une révélation chromogénique. Les signaux obtenus sont facilement et rapidement interprétés à l'aide d'une matrice fournie avec chaque kit [Figure 5].

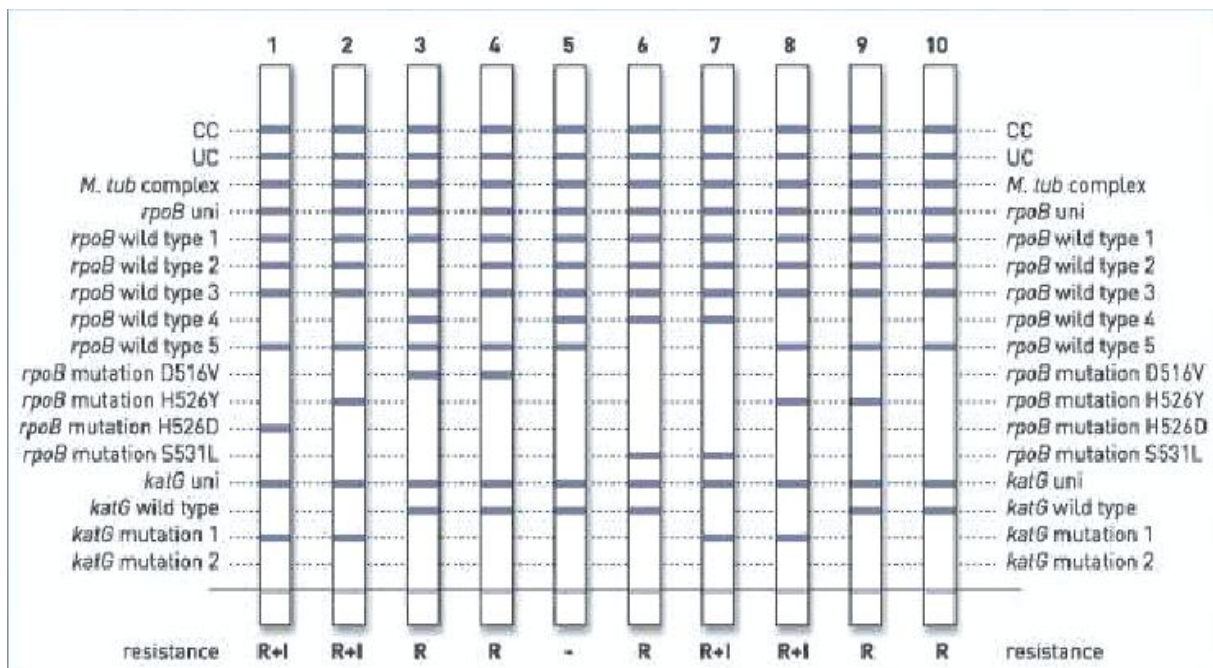


Figure 5 : Recherche de mutation dans les gènes rpoB et katG par hybridation sur bandelette Genotype MTBDR

En bref, pour la préparation d'ADN, On met quelques colonies dans 300µl d'H₂O (Pureté Biologie Moléculaire) puis les tubes ont été centrifugés à 10 000g pendant 15 min ; les surnageants ont été éliminés. On Reprend le culot dans 300µl d'H₂O puis on incube à 20 min à 95°C et on traite par ultrasons pendant 15 min puis on centrifuge 5 min à Vitesse maximale. Les surnageants ont été utilisés pour l'amplification par PCR.

Pour l'amplification, 35µl PNM (fourni avec le kit), 05µl de Tampon d'incubation de la polymérase 10x, et 2,5µl de MgCL₂, 1-2 unités de FastStart *Taq* polymerase (Roche Molecular Diagnostics, Mannheim, Allemagne), et 5 µl de surnageant dans un volume final de 50 µl ont été utilisés. Le protocole d'amplification est le suivant : 10 min de dénaturation à 95 ° C; 10 cycles de 30 s à 95 ° C et 120 s à 58 ° C; 20 cycles supplémentaires de 25 s à 95 ° C, 40 s à 53 ° C et 40 s à 70 ° C; et une extension finale à 70 ° C pendant 8 min. Les produits de PCR ont été analysés dans un gel d'agarose à 1,5% pour le réglage de l'amplification incomplète ou marginal. Les produits de PCR biotinylés ont ensuite été dénaturés et hybridé à une bande contenant des sondes oligonucléotidiques spécifiques. L'hybridation et la détection ont été réalisées dans un lavage automatique et un dispositif d'agitation (TwinCubator; Hain Lifescience GmbH, Nehren, Allemagne). 20 µl des produits d'amplification ont été mélangés avec 20 µl de réactif de dénaturation (fourni avec le kit) pendant 5 min dans des bacs séparés. Après l'addition de 1 ml de tampon d'hybridation préchauffé, les bandelettes (STRIPS) ont été placées dans chaque creux. La procédure d'hybridation est effectuée à 45 ° C pendant 0,5 h et est suivie de deux étapes de lavage. Pour la détection colorimétrique des amplicons hybridés, on ajout de la streptavidine conjuguée avec du tampon de phosphatase alcaline et on fin le substrat a été ajouté. Après lavage final, les bandes ont été séchées à l'air.

La consultation des dossiers cliniques, des patients au niveau du service des archives de l'Hôpital Militaire D'instruction Mohammed V Rabat, a permis de recueillir les données démographiques, et cliniques .

∞ Définitions :

On distingue plusieurs types de résistance :

☞ La résistance primaire :

Elle correspond à toute résistance enregistrée avant le début du premier traitement antituberculeux du patient ou moins d'un mois après le début du traitement.

☞ La résistance secondaire ou acquise :

Elle correspond à une résistance apparue après le traitement mal conçu, mal surveillé ou mal suivis.

☞ La Multi-résistance :

Une souche de Mycobactérie est dite « multi-résistante » si son profil associe une résistance à la fois à la Rifampicine et l'Isoniazide quels que soient les résultats pour les autres anti-bacillaires.

☞ La Poly-résistance :

Une souche de Mycobactérie est dite « poly-résistante » si son profil associe une résistance à deux anti-bacillaires de première intention ou plus, à l'exclusion de l'Isoniazide et la Rifampicine simultanément.

☞ La résistance extensive ou Ultra-résistance :

Une souche de Mycobactérie est dite « ultra-résistante » si elle présente à la fois une multi-résistance en plus d'une résistance au moins à une Fluoroquinolone et à un agent injectable de 2ème ligne : Kanamycine, Amikacine, Capréomycine.



RESULTATS

Au total 36 souches ont été collectées à partir de 36 patients, et ont été testées vis-à-vis de l'isoniazide, streptomycine, rifampicine, et etambutol par deux techniques : Antibacillogramme en milieu liquide et par génotypage.

A. Données démographiques

œ Age :

La tranche d'âge de nos patients varie entre 19 ans et 82 ans avec une prédominance de la tranche d'âge active de 19 à 39 ans qui représentait 50%. L'âge moyen de nos patients était de 42,22 ans.

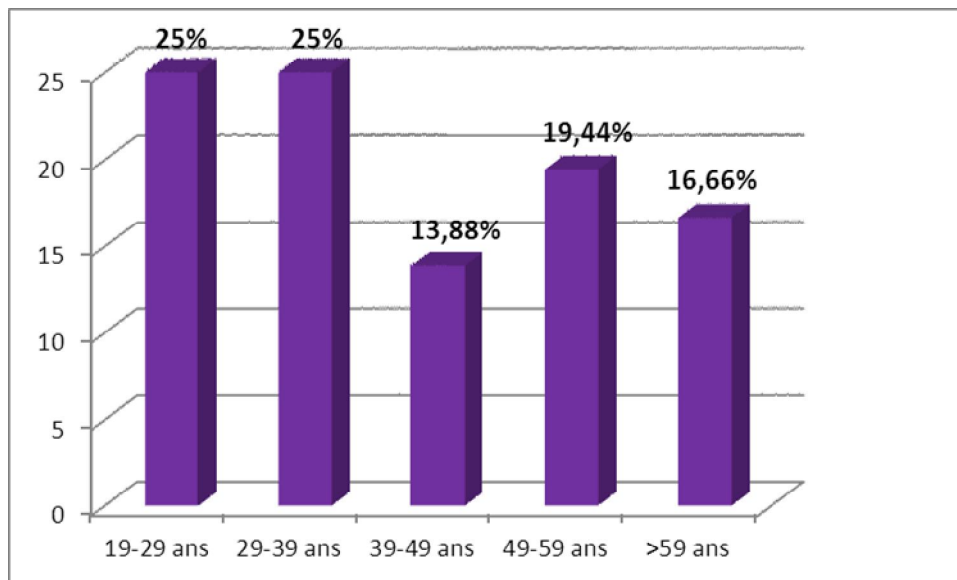


Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge

Le sexe:

Le sexe masculin était prédominant avec 28 cas (77,77%) alors que le sexe féminin ne représentait que 08 cas (22,23%), avec un sexe ratio M/F de 3,5.

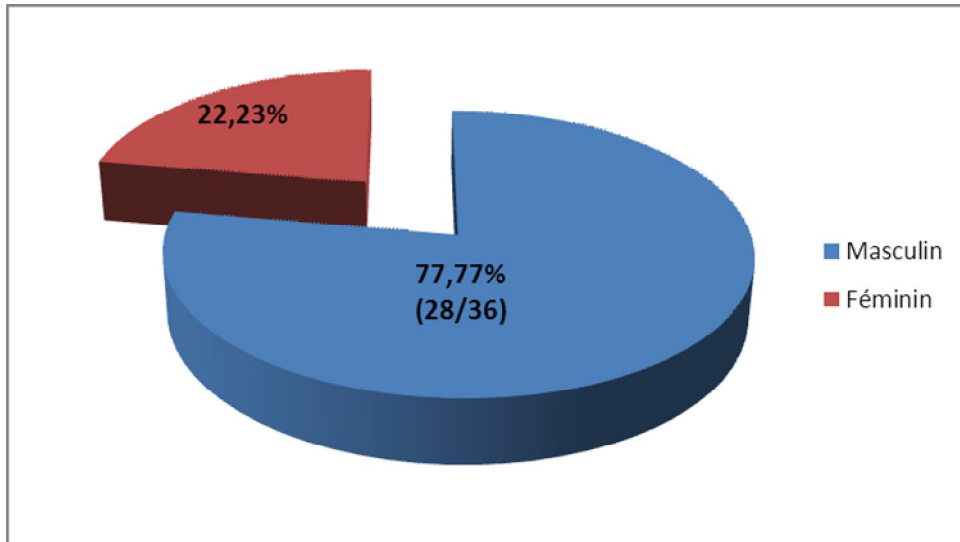


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

Etat matrimonial :

Nous avons enregistré 25% de cas de patients célibataires contre 75% de cas de patients mariés.

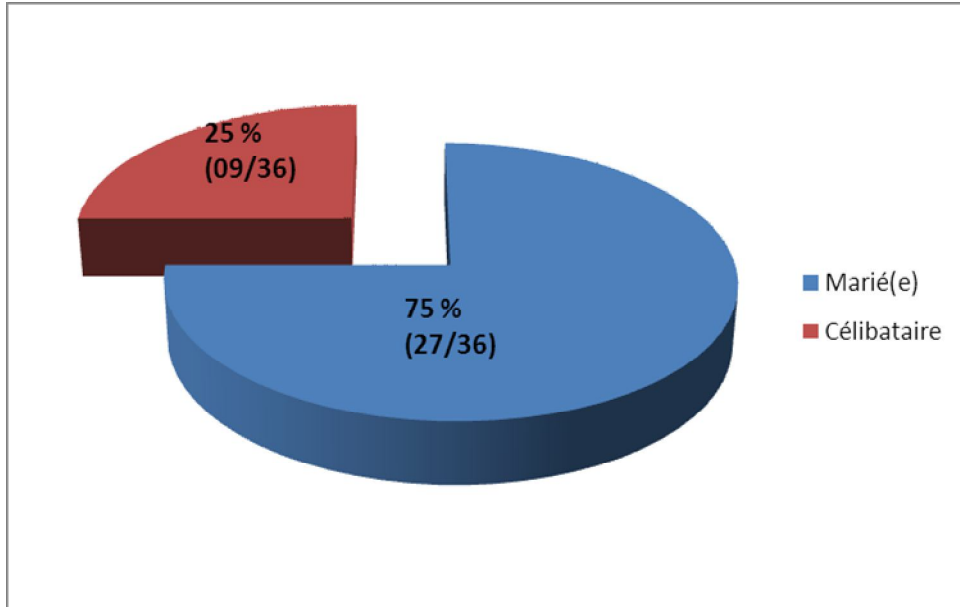


Figure 8 : Répartition selon l'état matrimonial

☞ Niveau socio-économique :

La plupart de nos patients avaient une situation sociale précaire. 05 patients (13,89%) étaient sans emploi.

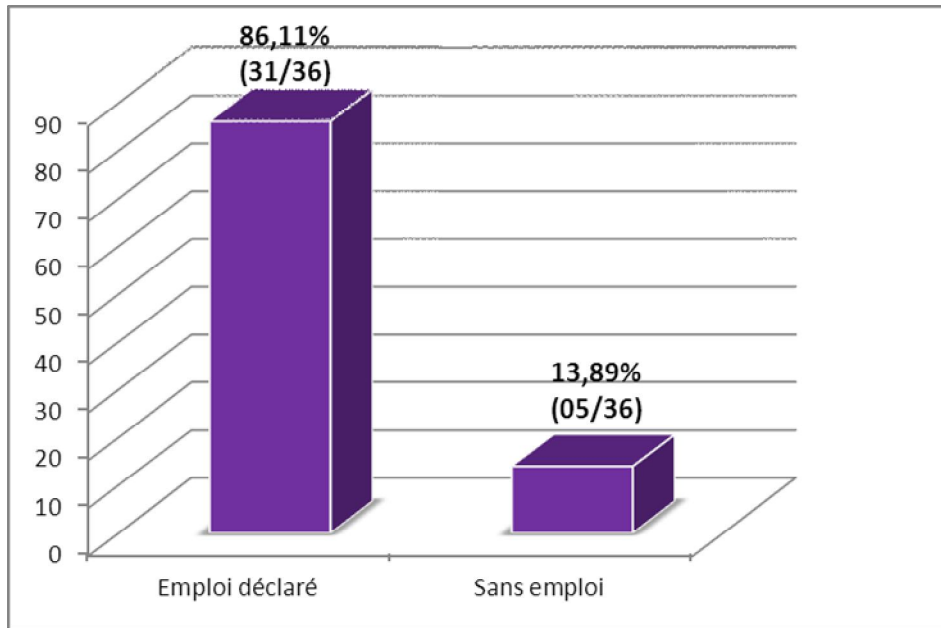


Figure 9 : Répartition selon le niveau socioéconomique

☞ Situation géographique :

Les patients résidants en milieu urbain représentaient 80,55%.

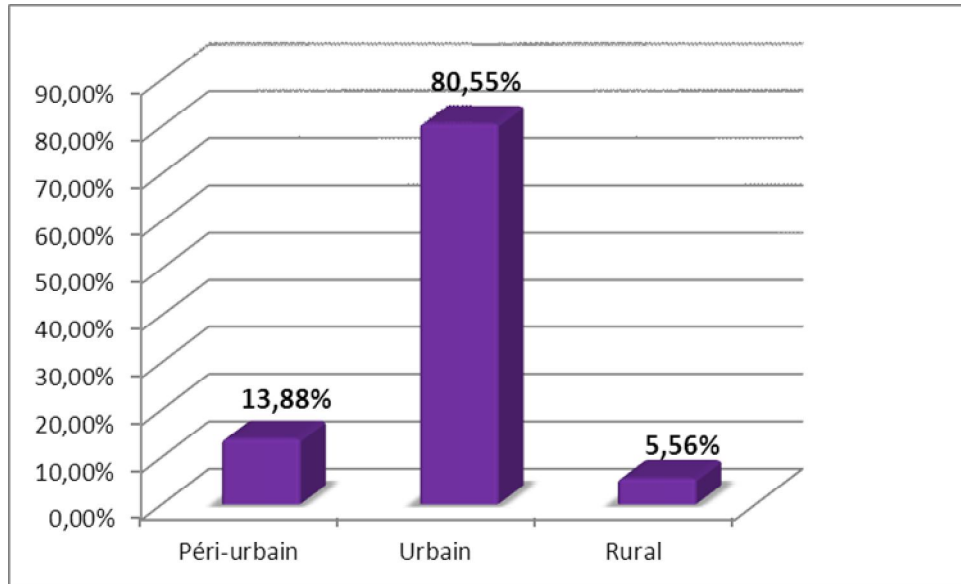


Figure 10 : Répartition selon la situation géographique

Variable	Notre population	
	Effectifs	frequence (%)
Tranches d'âge		
[19-29]	9	25
] 29-39]	9	25
] 39-49]	5	13,88
] 49-59]	7	19,44
> 59	6	16,66
Sexe		
Masculin	28	77,77
Féminin	8	22,23
Milieu		
Péri-urbain	5	13,88
Urbain	29	80,55
Rural	2	5,56
Statut matrimonial		
Marié	27	75
Non marié	9	25
Salaire permanent		
Oui	31	86,11
Non	5	13,89
Couverture médicale		
Oui	34	94,44
Non	2	5,56
		MOYENNE
Nombre d'enfants par couple		2
Nombre de personnes vivant sous le même toit		4,6

Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques des cas cliniques

☞ Terrain des patients :

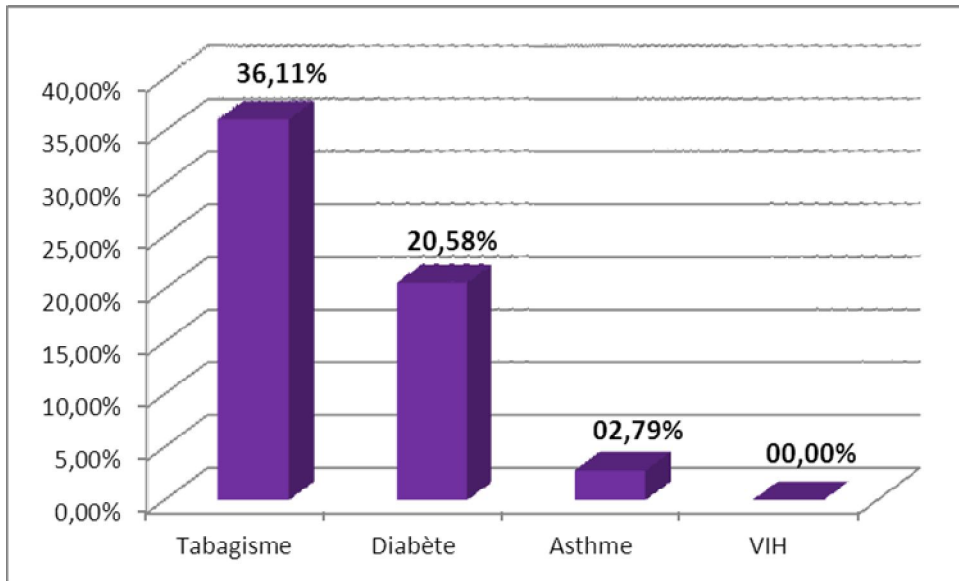


Figure 11 : Répartition des patients selon les antécédents

☞ Histoire des épisodes antérieurs de Tuberculose :

11,11% (04/ 36) de nos patients avaient déjà reçu un traitement antérieur de la tuberculose

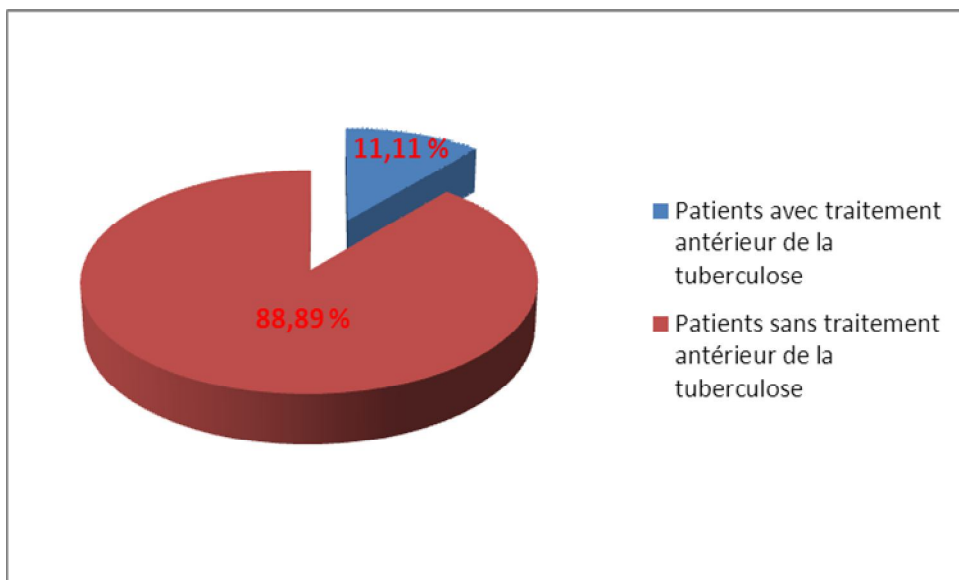


Figure 12 : Répartition selon les antécédents au traitement

B. Données radiologiques

Concernant les signes fonctionnels rapportés par nos patients, nous avons noté la présence d'une fièvre non chiffrée accompagnée de sueurs nocturnes dans 86,11% des cas, un amaigrissement dans 80,55% des cas et une toux chronique avec des expectorations dans 86,11 % des cas. Des épisodes d'hémoptysie et une asthénie ont été rapportés respectivement par 36,11% et 72,22 % des patients. A l'examen physique de nos patients, nous avons retrouvé des râles ronflants dans 55,56% de cas et un syndrome d'épanchement dans 8,33% des cas.

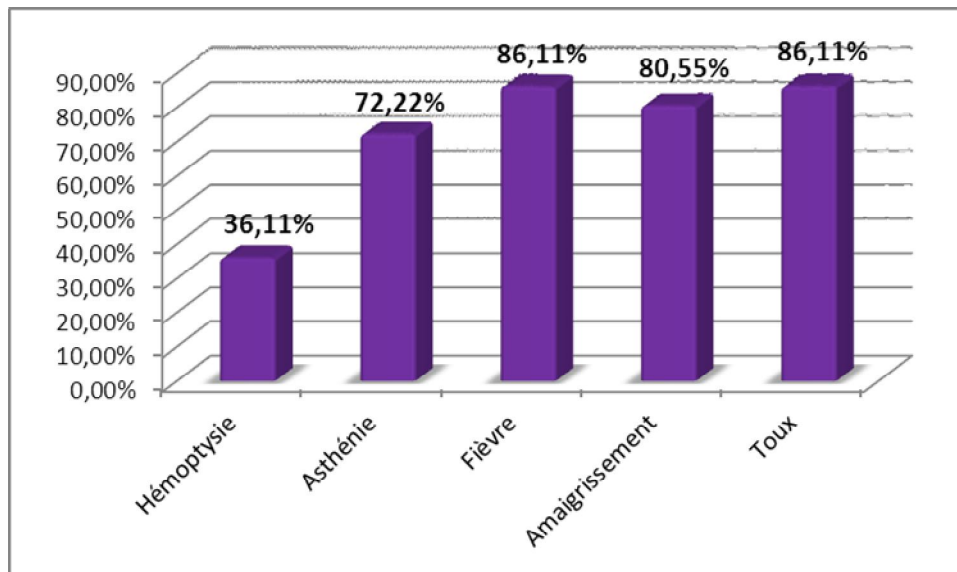


Figure 13: Répartition des patients selon les signes cliniques

La radiographie thoracique avait montré des opacités associées à des excavations dans 32,35% des cas, des opacités dans 26,47% des cas, des excavations dans 8,82% des cas et 8,82% de miliaire. Les lésions radiologiques étaient unilatérales dans 82,35% des cas et bilatérales dans 17,65% des cas. Les anomalies retrouvées à la radiographie thoracique sont de type opacités associées à des excavations dans 32,35% des cas, les opacités alvéolaires sont retrouvées dans 26,47% des cas, des excavations notées dans 8,82% des cas, des infiltrats dans 14,71% des cas et 8,82% miliaire.

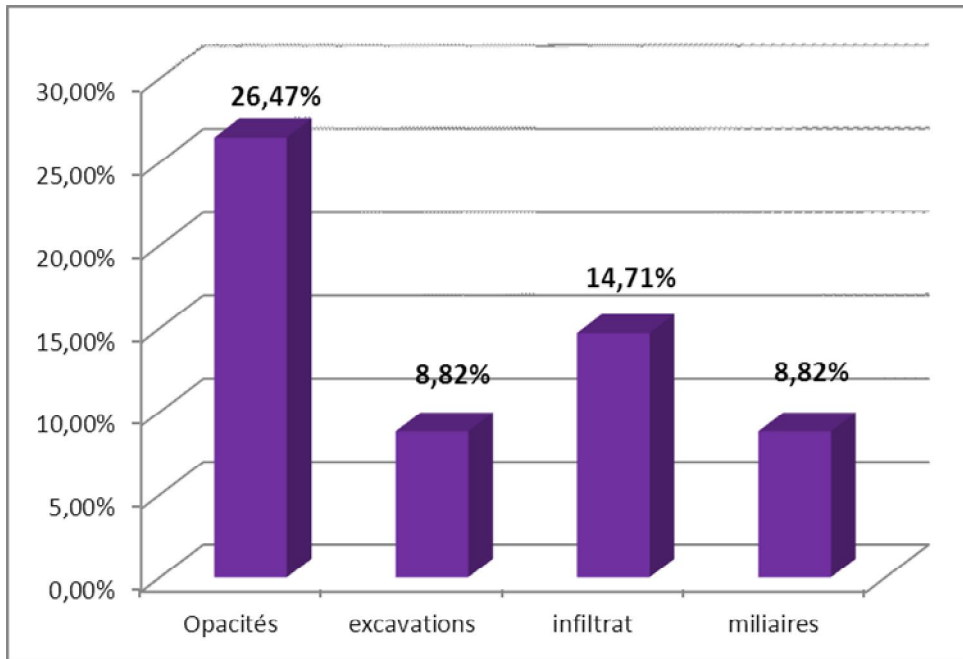


Figure 14 : Répartition selon les types des lésions radiologiques

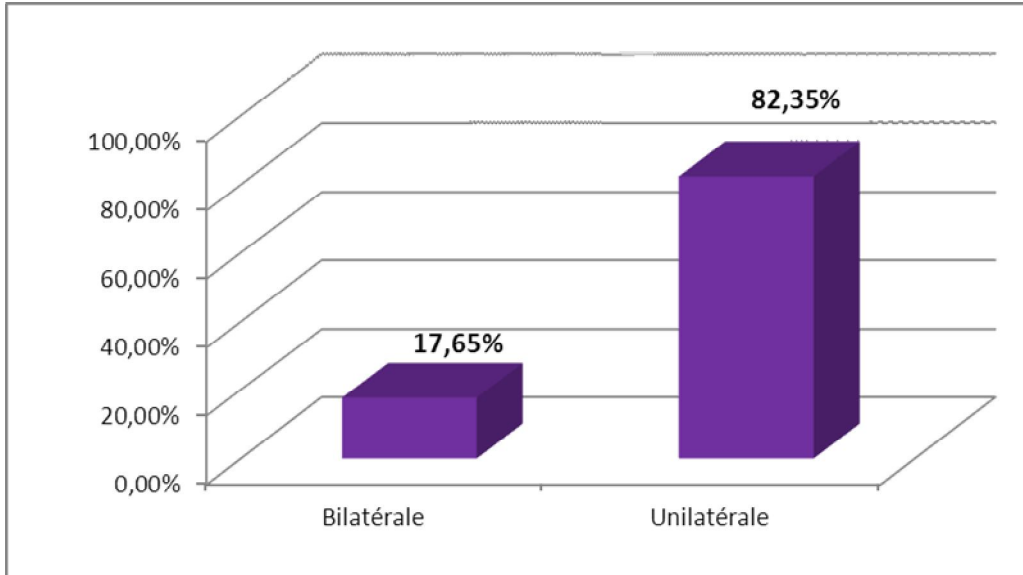


Figure 15 : Répartition selon l'étendue

C. - Données Mycobactériologiques

∞ Examen direct du BK :

Les bacilloscopies étaient positives chez 72,22% des cas.

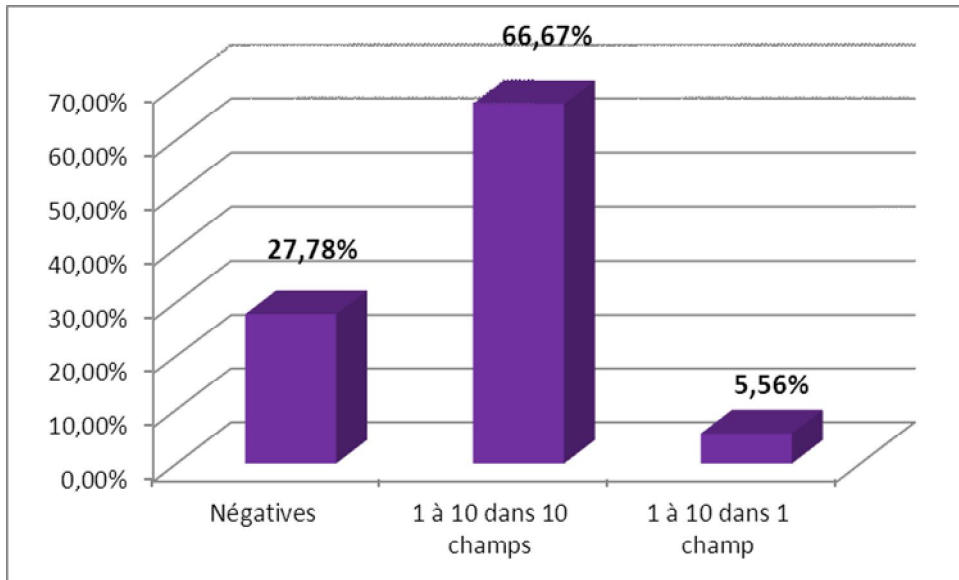


Figure 16 : Densité du BK au diagnostic

∞ Antibiogramme en milieu liquide (Bactec MGIT ATP SIRE) :

Le test de sensibilité était réalisé chez tous les patients en milieu liquide Bactec MGIT 960 ATP SIRE,

Les Antibiotiques Les Cas cliniques	Streptomycine CM= 1µg/ ml	Isoniazide CM= 0,1µg / ml	Rifampicine CM= 1µg/ml	Ethambutol CM=5µg/ ml
Cas 1	S	S	S	S
Cas 2	R	R	S	S
Cas 3	R	R	S	S
Cas 4	R	R	S	S
Cas 5	S	R	S	S
Cas 6	S	S	S	S
Cas 7	S	S	S	S
Cas 8	S	S	S	S
Cas 9	S	S	S	S
Cas 10	S	S	S	S
Cas 11	S	S	R	S
Cas 12	R	R	R	S
Cas 13	S	S	S	S
Cas 14	S	S	S	S
Cas 15	S	S	S	S
Cas 16	S	S	S	S
Cas 17	S	S	S	S
Cas 18	R	S	S	R
Cas 19	S	S	S	S
Cas 20	S	S	R	S
Cas 21	R	R	R	S
Cas 22	S	R	S	S
Cas 23	R	R	R	S
Cas 24	R	R	R	S
Cas 25	S	S	S	S
Cas 26	R	S	S	S
Cas 27	R	S	S	S
Cas 28	S	S	S	S
Cas 29	S	S	S	S
Cas 30	S	S	S	S
Cas 31	S	S	S	R
Cas 32	S	S	S	S
Cas 33	S	S	S	S
Cas 34	S	S	S	S
Cas 35	S	S	S	S
Cas 36	S	S	S	S
Total	S=26 R=10	S=27 R=09	S=30 R=06	S=34 R=02
	S=sensible		R=résistant	

Tableau 3 : Résultats de l'antibacillogramme en milieu liquide

- Résistance a la streptomycine = 27,77% (10/36)
- Résistance a la rifampicine = 16,66 % (6/36)
- MDR= 11,11% (4/36)
- Résistance a l'isoniazide = 25% (9/36)
- Résistance a l'éthambutol = 5,55 % (2/36)

○ **Biologie moléculaire :**

Génotype MTBDR (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Allemagne) a été pratiqué pour tous les souches pour identifier l'espèce du complexe *M. tuberculosis* et déterminer les résistances à la rifampicine et/ou à l'isoniazide.

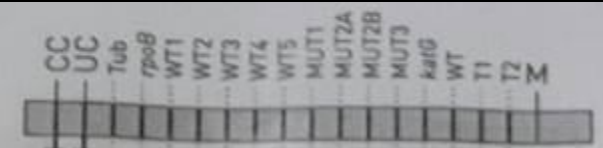
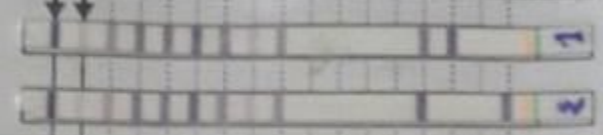
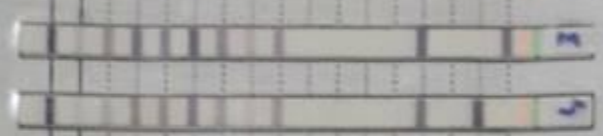
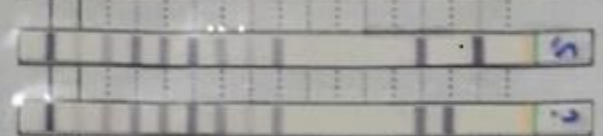
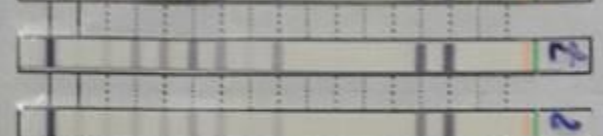
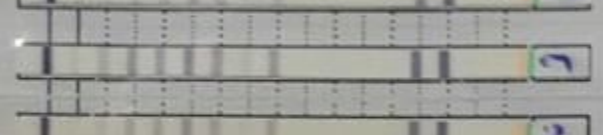
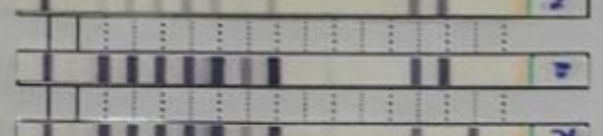
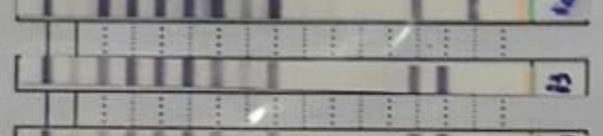
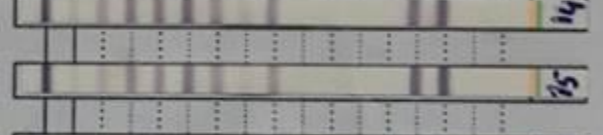
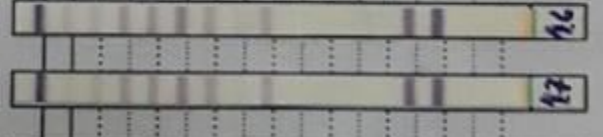
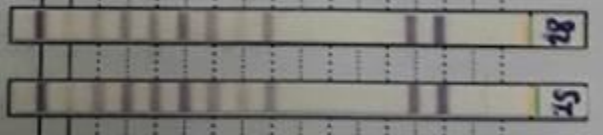
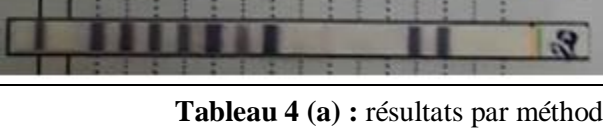



Les Cas clinique	bandelette Genotype MTBDR	Tub	Rifampicine	Isoniazide
Cas 1		+	S	S
Cas 2		+	S	R
Cas 3		+	S	R
Cas 4		+	S	R
Cas 5		+	S	R
Cas 6		+	S	S
Cas 7		+	S	S
Cas 8		+	S	S
Cas 9		+	S	S
Cas 10		+	S	S
Cas 11		+	R	S
Cas 12		+	R	R
Cas 13		+	S	S
Cas 14		+	S	S
Cas 15		+	S	S
Cas 16		+	S	S
Cas 17		+	S	S
Cas 18		+	S	S
Cas 19		+	S	S
Cas 20		+	R	S

Tableau 4 (a) : résultats par méthode génotypique

Les Cas clinique	bandelette Genotype MTBDR		
	Tub	Rifampicine	Isoniazide
Cas 21	+	R	R
Cas 22	+	S	R
Cas 23	+	S	R
Cas 24	+	S	R
Cas 25	+	S	S
Cas 26	+	S	S
Cas 27	+	S	S
Cas 28	+	S	S
Cas 29	+	S	S
Cas 30	+	S	S
Cas 31	+	S	S
Cas 32	+	S	S
Cas 33	+	S	S
Cas 34	+	S	S
Cas 35	+	S	S
Cas 36	+	S	S

Tableau 4 (b) : résultats méthode génotypique

Cas	Antibacillogramme en milieu liquide				Génotype MTBDR					Souches MDR
	Streptomycine 1µg/ ml	Isoniazide 0,1µg/ ml	Rifampicine 1µg/ ml	Ethambutol 5µg/ ml	Tub	Isoniazide		Rifampicine		
						Profil	Niveau de mutation	Profil	Niveau de mutation	
Cas 1	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 2	R	R	S	S	+	R	T2	S	0	Non
Cas 3	R	R	S	S	+	R	T2	S	0	Non
Cas 4	R	R	S	S	+	R	T1	S	0	Non
Cas 5	S	R	S	S	+	R	T1	S	0	Non
Cas 6	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 7	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 8	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 9	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 10	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 11	S	S	R	S	+	S	0	R	H526Y	Non
Cas 12	R	R	R	S	+	R	T1	R	H526Y	oui
Cas 13	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 14	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 15	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 16	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 17	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 18	R	S	S	R	+	S	0	S	0	Non
Cas 19	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 20	S	S	R	S	+	S	0	R	H526Y	Non
Cas 21	R	R	R	S	+	R	T1	R	H526Y	oui
Cas 22	S	R	S	S	+	R	T2	S	0	Non
Cas 23	R	R	R	S	+	R	T2	S	0	oui
Cas 24	R	R	R	S	+	R	T1 et T2	S	0	oui
Cas 25	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 26	R	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 27	R	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 28	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 29	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 30	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 31	S	S	S	R	+	S	0	S	0	Non
Cas 32	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 33	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 34	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 35	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non
Cas 36	S	S	S	S	+	S	0	S	0	Non

Tableau 5 : Comparaison entre les résultats phénotypique et les résultats génotypiques



DISCUSSION

La tuberculose est dite pharmacorésistante lorsque, la souche de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la maladie est résistante à un ou plusieurs antituberculeux majeurs (ou de première intention) : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et ethambutol (EMB).

L'impact de la pharmacorésistance sur le traitement antituberculeux, varie selon le ou les médicaments auxquels la souche est résistante, et témoigne du rôle différent mais complémentaire de chaque agent dans le traitement de la TB ^[15].

La prescription inadéquate d'antituberculeux, la non observance du traitement, et plus rarement, la malabsorption des antituberculeux ont augmenté la prévalence de la tuberculose pharmacorésistante.

Le quatrième rapport mondial intitulé *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*, qui a été élaboré par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, décrit les profils de résistance dans 81 pays et deux régions administratives de Chine ^[16]. La résistance moyenne, pondérée selon la population à tuberculose positive, vis-à-vis de l'INH, la RMP, l'EMB ou la streptomycine (SM) était de 17,0 % parmi les nouveaux cas, de 35,0 % parmi les cas déjà traités et de 20 % parmi tous les cas de TB ^[17].

La moyenne mondiale pondérée de la TB multirésistante (TB-MDR), était de 2,9% parmi les nouveaux cas, de 15,3 % parmi les cas déjà traités et de 5,3 % parmi tous les cas de TB. En 2008, le nombre de nouveaux cas de TB-MDR dans le monde a été estimé à 440 000 cas. L'Inde et la Chine représentent près de 50 % des cas mondiaux ^[18]. Dans les pays qui exerçaient une surveillance continue de la résistance aux antituberculeux mineurs, 5,4 % des cas MDR se sont révélés atteints d'une TB ultrarésistante (TB-UR) ^[19,20].

A. Profil des patients :

☞ L'AGE :

Dans notre étude, la tuberculose atteint surtout l'adulte jeune de 19 à 49 ans (63,88 % des cas), qui correspond à la tranche d'âge la plus productive de la population. Au niveau

national, ce sont les adultes jeunes qui sont les plus touchés par la tuberculose ^[21]: 65% des cas correspondent à la tranche d'âge comprise entre 15 et 45 ans, et 80% ont un âge inférieur à 45 ans, c'est aussi le cas des pays du Maghreb, d'Afrique et d'Asie ^[2,22].

Dans les pays du Maghreb, c'est la tranche d'âge comprise entre 20 et 45 ans (70%), qui est la plus affectée par la maladie ; et qui représente plus de la moitié des cas déclarés au niveau des trois pays (MAROC, Algérie, Tunisie) ^[22]. Ces résultats, concordaient avec ceux d'autres études telles que, l'étude de Mtiraoui à Sousse 37,7% des cas ^[23], et aussi l'étude de Kolappan en Inde 68% des cas ^[24].

☞ LE SEXE :

Notre étude, montre une prédominance des patients de sexe masculin (77,77% de cas chez les hommes) avec un sex-ratio de 3,5. Ce qui rejoint les résultats d'autres études, telle que celle d'Antoine effectuées en France en 2005 qui retrouve 60% ^[25]. Ce même pourcentage est retrouvé dans l'étude de Te Beek à Netherlands ^[26]. Ce résultat obtenu, rejoint la tendance mondiale, où l'incidence de la tuberculose est toujours plus élevée chez les hommes ^[27]. Trois hypothèses pourraient expliquer cette prédominance masculine :

- Les comportements à risque, beaucoup plus fréquents chez l'homme (tabagisme, alcoolisme).
- Une forte incidence en milieu carcéral où la plupart des détenus sont des hommes.
- La Prédisposition génétique à la tuberculose ^[28].

☞ Provenance des malades :

Notre étude a montré que 80,55% des patients proviennent du milieu urbain. Ce qui rejoint les données nationales, qui ont montré que 65% des malades sont d'origine urbaine ^[29].

La croissance démographique est plus prononcée en milieu urbain qu'en milieu rural. La population urbaine s'est accrue, entre les deux derniers recensements (1994-2004) à un rythme annuel moyen de 2,1%, tandis que ce taux n'a été que de 0,6% pour la population

rurale. La prolifération des habitats insalubres (bidonvilles), la promiscuité et la diminution du niveau socio-économique favorisent la dissémination de la tuberculose.

En France c'est la question de l'origine ethno-géographique des malades qui se pose ; les données de la surveillance épidémiologique montrent que les personnes nées à l'étranger sont particulièrement à risque pour la tuberculose, avec des taux de déclaration sept à huit fois plus élevés que ceux retrouvés chez la population née en France. ^[30].

∞ Délai diagnostique de la tuberculose :

Afin de raccourcir les délais diagnostiques de la TB, il est primordial de déterminer les différents facteurs sur lesquels on peut agir. Le délai diagnostique total, appelé aussi par certains auteurs « délai diagnostique global » a deux composantes : le délai patient qui sépare la date d'apparition des premiers symptômes de la date du premier recours médical, et le délai institution qui sépare ce premier recours de la date du début du traitement.

Dans une revue de la littérature portant sur les déterminants du délai diagnostique au cours de la TB, ce délai compris entre 60 et 90 jours était relativement homogène à travers les différentes études sélectionnées, quelque soit le pays ^[31]. De manière attendue, les délais les plus longs étaient retrouvés dans les pays en voie de développement, à l'exception d'une étude effectuée dans la banlieue de Londres où le délai diagnostique médian était de 126 jours ^[32].

Les parts respectives des 2 composantes du délai total étaient différentes selon les études. Le délai patient semble le plus souvent, corrélé aux caractéristiques du système de santé (notamment tout ce qui entrave l'accès aux soins), tandis que le délai institution est le plus souvent associé à des caractéristiques du patient (tabagisme, autres causes de toux chronique) et de sa maladie (absence d'hémoptysie, localisation extrapulmonaire de la TB).

Dans notre travail, le délai total était de 64,48 jours, celui-ci est proche des moyennes retrouvées dans la littérature. Il est comparable à celui des pays comme le Vietnam, l'Afrique du sud et le Nigéria ^[33-35]. Ce délai était plus long que celui retrouvé dans certaines études menées dans des pays à haut revenu tel que le Japon et la Chine (Hong Kong) ^[36,37], et plus court que celui trouvé ailleurs tels que les États-Unis et l'Angleterre ^[36,37].

Notre étude faite dans une structure hospitalo-universitaire, draine une zone géographique limitée et relativement bien médicalisée ne reflète pas les vrais problèmes des longs délais patients. Quant au délai institution, il est le reflet du niveau de nos connaissances médicales à propos de la TB, de l'efficacité du programme national de lutte contre cette affection et des démarches administratives, au niveau des structures sanitaires. La moyenne du délai institution dans notre série était de 3,71 jours. Il est considéré comme un délai très acceptable et comparable aux délais retrouvés dans d'autres études menées dans des pays à moyen revenu tel que l'Inde, la Chine, la Turquie et la Syrie ^[38-41] et dans les pays à haut revenu tel que les États-Unis ^[42].

Habitudes toxiques :(tabagisme)

Les risques infectieux, liés au tabagisme ont été trop négligés par rapport aux autres conséquences morbides de la consommation de tabac, en regard de la fréquence des maladies infectieuses, dont la TB, et de leurs conséquences sanitaires et économiques. Ce facteur de risque est très important dans les pays en développement. Une étude conduite dans une région d'Afrique subsaharienne à forte incidence d'infection par le VIH, a révélé la réalité du rôle du tabagisme en tant que facteur de risque de TB, indépendamment de l'infection par le VIH ^[43]. Un autre travail s'appuyant sur une modélisation mathématique, a démontré que, dans une population de fumeurs, le nombre de TB augmentait avec celui des fumeurs ^[44], il apparaît justifier de rappeler les recommandations des experts ^[45] : l'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle essentiel de la TB ^[46,47] dans les pays émergents. Dans notre série 36,11 % des patients souffrant de la TB sont des fumeurs.

B. Terrain du patient :

☞ diabète :

Les perturbations du métabolisme glucidique, peuvent induire une baisse des moyens de défense de l'organisme contre l'infection et favoriser parfois l'installation d'une tuberculose ^[48]. L'incidence croissante du diabète de type 2 dans le monde entier constitue à elle seule, ou associée à la tuberculose une menace. Malgré les progrès incontestables du traitement spécifique antituberculeux, qui a changé le pronostic de la tuberculose chez le

diabétique, l'association de ces deux affections présente parfois des spécificités épidémiologiques, cliniques, radiologiques et même thérapeutiques ^[49]. La prévalence de l'association diabète tuberculose pulmonaire a été de 20,58% dans notre étude. Ce taux reste supérieur à celui retrouvé en Europe actuellement ; 1% et en Tunisie ^[50], en Tanzanie 5,4% ^[51], en Ethiopie 6,1% ^[52], au Togo et au Nigeria 7% ^[53].

☞ Association avec le VIH :

Plusieurs études, montrent que la sérologie VIH était proposée à tous les patients ^[54,55]. Les résultats de l'étude menée par Kouassi au CHU de Cocody montrent que la sérologie VIH n'a été faite que dans 84% des cas ^[56]. A l'hôpital Militaire, la sérologie VIH était faite chez tous les patients et s'est avérée négative.

☞ - Traitement antérieur :

Toutes les études s'accordent à dire que, la notion de traitement antérieur de la tuberculose est un facteur prédictif de multi-résistance ^[54, 57, 58]. En Cote d'Ivoire, Horo a montré que 75% des patients tuberculeux avaient bénéficié d'un traitement antérieur avec RHZE dans 43% des cas ^[54]. Au CHU d'Antananarivo, Rakotomizao rapporte un taux de 35% ^[59]. Dans notre étude, 11,11% des patients ont déjà reçu RHZE comme traitement antérieur.

C. Données Cliniques :

L'examen clinique constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il ne permet pas de confirmer ou d'exclure la TB MDR mais peut fournir des informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres indications qui pourraient influencer sur sa prise en charge. Dans la série de Nguyen en Viet Nam ^[60], la fièvre et les sueurs nocturnes étaient rapportés dans 58%, alors que chez nos patients la fièvre accompagnée de sueurs nocturnes était présente chez 86,11% des patients. L'amaigrissement a été retrouvé chez 80,55% des cas rejoignant les résultats rapportés par la littérature ^[60,61].

Dans l'étude de Nacef en Algérie (Blida) ^[62], l'hémoptysie représentait le symptôme le plus fréquent, alors que dans notre série, elle n'était présente que dans 36,11%.

D. Données Radiologiques :

Les excavations des lésions radiologiques représenteraient un facteur de risque de la TB–MDR du fait de la diminution de l’efficacité thérapeutique chez ces patients ^[63,64].

Sung ^[65] et Park ^[66] ont rapporté respectivement 87,8% et 92,6% de lésions cavitaires associées à la multi-résistance. Dans les séries de Horo ^[68] et d’Ahui ^[67], les excavations représentaient respectivement 34,7% et 75%, alors que dans notre série ces dernières ne représentaient que 8,82% des cas. Selon Ahui ^[67], les infiltrats représentaient 25% des cas alors que les clichés pulmonaires de nos patients nous montrent des infiltrats que dans 14,71% des cas. Horo ^[68] et Ahui ^[67], relèvent à travers leurs études que les lésions pulmonaires étaient bilatérales dans respectivement 61% et 87,5% des cas. Dans notre étude, les lésions radiographiques étaient bilatérales dans 17,65% des cas.

E. Données mycobactériologiques :

☞ Recherche de BK à l’ED :

L’examen direct des prélèvements en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen, permet la découverte de BAAR dans la moitié des cas environ. Cet examen est une urgence, peu coûteux et rapide permet une approximation quantitative du nombre de germes excrétés. Cet examen, peut être le moyen le plus accessible pour le diagnostic dans les pays en voie de développement ^[69]. Au Maroc, la recherche de BK à l’examen direct était positive chez 70% ^[6] rejoignant ainsi les résultats retrouvés dans l’étude de Sangaré au Burkina Faso qui a rapporté un taux de 89,1% des cas ^[70]. Dans notre série, cette dernière était réalisée chez tous les patients avec un résultat positif chez 72,22% des cas.

☞ Culture :

La culture requiert une importance particulière dans la prise en charge des TB, contribuant ainsi au diagnostic positif de la Tuberculose, et à la surveillance de l’évolution des malades sous traitement. Dans l’étude d’Ahui ^[71] toutes les cultures réalisées ont permis d’isoler *Mycobacterium tuberculosis*. Au Burkina Faso, dans la série de Sangaré ^[70], la culture était positive dans 85% des cas. Ce taux est plus important comparé aux résultats retrouvés

par Horo [68]. Et qui ne dépassent pas les 58% des cas. Dans notre série de Les résultats trouvés étaient est 100% positives chez tous les patients.

☞ Etude de la sensibilité aux Antibacillaires :

☞ Performance de l'Antibacillogramme en milieu liquide :

Comme la méthode des proportions en milieu solide, l'antibiogramme en milieu liquide vise à évaluer la proportion de mutants résistants au sein d'une population de bacilles de la tuberculose [72]. Différentes trousse pour les antibiotiques sont disponibles sur le marché. L'avantage de cette technique par rapport à la méthode des proportions en milieu solide est le délai de réponse ; en effet, les résultats sont obtenus en 8 à 10 jours au lieu de 28 à 42 jours ce qui est attractif [72]. L'antibiogramme en milieu liquide est plus simple à mettre en œuvre que la méthode des proportions car il nécessite de préparer deux inoculums différents de la souche au lieu de trois et d'ensemencer six tubes ou flacons au lieu de 18. L'évaluation des résultats de l'antibiogramme en milieu liquide [72] montre que la concordance avec ceux de la méthode de référence est globalement bonne, de 97 à 98% [72]. La concordance est meilleure pour la rifampicine et l'isoniazide que pour la streptomycine et l'ethambutol (95%). Pour ces deux derniers antibiotiques il y a en effet plus de faux sensibles et de faux résistants. Pour l'isoniazide et la rifampicine, on observe des faux sensibles. En raison du risque élevé de contamination inhérent au milieu liquide et de la présence d'antibiotique dans les milieux dont on peut toujours craindre qu'ils interfèrent dans l'activité antituberculeuse, les fabricants recommandent de ne pas pratiquer l'antibiogramme direct en milieu liquide.

☞ Fréquence des résistances primaire et secondaire :

Dans notre étude, 41,66% des isolats étaient résistants à au moins un antibacillaire. Cette proportion est au dessus du seuil critique fixé par l'OMS à 10% [6]. Ce taux est à interpréter en tenant compte de la faiblesse de l'échantillon et sa nature, il doit être vérifié par une autre étude et sur un grand échantillon.

La résistance chez les nouveaux cas ou résistance primaire résulte de la transmission directe de mycobactéries déjà résistantes aux antituberculeux, son taux augmente habituellement lorsque celui des résistances chez les cas antérieurement traités est déjà important et que les conditions de dissémination sont favorables [70]. Cette augmentation traduirait donc une forte prévalence de personnes vivant avec des BK déjà résistants au Maroc ; la prévalence de la résistance primaire étant le reflet de l'importance du réservoir de souches résistantes parmi les cas déjà traités [73]. Une étude menée au Maroc en 2008 sur les résistances aux antituberculeux a rapporté un taux de 0,5% [6]. Les taux les plus élevés de notre étude peuvent s'expliquer par l'augmentation constante de la résistance dans le monde [89]. La résistance secondaire observée dans notre étude était de 11,11%. Cette proportion est presque similaire au taux de résistance secondaire déclaré en 2013 qui était de 12% [75]. Cette différence pourrait s'expliquer par la faible population enregistrée dans notre étude pour cette catégorie de patients c'est-à-dire des patients ayant un antécédent de tuberculose. Des fréquences plus élevées ont été observées au Rwanda (39,2%) et au Bénin (54,2%) [70]. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il y a une variabilité géographique sur la distribution des résistances aux antituberculeux [74], aussi une prédisposition génétique à cette maladie [28].

☞ Résistance à l'INH avec ou sans résistance à la SM :

Notre étude a montré que la prévalence de la résistance à l'INH est de 13,89%. Cette résistance est le type le plus courant de résistance aux antituberculeux majeurs dans la plus part des études [84, 85, 86, 87, 88]. La résistance à l'INH est habituellement causée par une mutation du gène *katG* ou du gène *inhA* [76, 77] ou, plus rarement, par une ou plusieurs mutations d'autres gènes, dont le gène *ahpC* [79]. Nos 07 souches résistantes à l'INH portent une mutation au niveau du gène *katG*.

Les isolats très résistants à l'INH sont habituellement sensibles à l'éthionamide; les isolats faiblement résistants à l'INH sont habituellement résistants à l'éthionamide, mais sensibles à de fortes doses (15 mg/kg ou 900 mg trois fois par semaine) d'INH [78]. C'est le cas dans nos isolats résistants à l'INH en milieu liquide avec une concentration de 0,1µg / ml.

☞ Résistance isolée à la RMP

La résistance à la RMP est causée dans 95 % des cas par des mutations ponctuelles du gène *rpoB*, qui code pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN [80]. La résistance à la RMP entraîne une résistance croisée à la rifabutine (RBT) dans la plupart des cas (environ 80 %) et à la rifapentine (RPT) dans tous les cas (100 %) [80]. La monorésistance à la RMP est rare, la seule exception étant la résistance acquise à la RMP chez les patients infectés par le VIH. Une telle résistance a été décrite chez des sidéens prenant de la RBT comme agent prophylactique contre le complexe *M. avium* et chez les patients co-infectés par le VIH et le bacille tuberculeux [80,83]. Notre étude dévoile la mono résistance primaire à la rifampicine avec un taux de 5,55% (2 isolats confirmés par méthode génotypique).

☞ Résistance isolée à l'EMB :

La résistance isolée à l'EMB est rare. Dans notre série on rapporte un taux de 2,78%. Les données de la littérature sont pauvres, notre série est limitée ne permet pas de tirer des conclusions.

☞ Résistance à deux antituberculeux majeurs ou plus (polyrésistance) autre que la multirésistance

Les études rapportant des cas de TB polyrésistante sont rares. Dans notre série la polyrésistante est de 11,11%

☞ Fréquence des multi résistances (MDR) primaire et secondaire

Dans les pays où les programmes de chimiothérapie standardisée sont conformes aux recommandations de l'OMS, la prévalence de la TB-MDR primaire est inférieure à 3% [73]. Dans notre étude, aucun isolat MDR n'a été identifié pour les nouveaux cas. Selon l'OMS MDR au Maroc en 2013 représente 0,2% [75]. Des taux de multi résistance supérieurs à 5,9% ont été rapportés au Rwanda (7%) [84] et dans la province de Henan en Chine (11%) [85]. Ces différences pourraient s'expliquer par les forts taux de TB dans ces pays. Par contre des taux plus faibles ont été observés à Madagascar (0,2%) [86] et au Kenya (0,54%) [87]. La proportion

de la TB-MDR secondaire rapporté par notre étude était de 11,11% (4/4). La situation TB-MDR secondaire au Maroc selon l’OMS est de 12%. Des fréquences supérieures ont été observées au Kenya (8,54%) et au Rwanda (25,5%) ^[84,87]. Notre résultat est par contre inférieur à celui trouvé par Sangaré L *et al.* dans leur étude sur la résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso en 2005-2006 qui était de 50,5%. La survenue de la multi résistance est une menace majeure, à la fois au niveau individuel qu’au niveau du programme national de lutte antituberculeux. En effet, les patients hébergeant ces souches sont difficiles à soigner et nécessitent des traitements beaucoup plus coûteux et malheureusement plus toxiques ^[88]. Les patients ayant un antécédent de traitement ou anciens cas seraient plus à risque de développer la multirésistance car ils sont déjà été en contact avec l’INH et la RMP utilisé aussi bien en phase intensive de traitement qu’en phase de consolidation.

Quelques études épidémiologiques concernant la résistance aux antibacillaires ont été réalisées [Tableau 4] Même si les différentes techniques utilisées et l’hétérogénéité des populations ne permettent pas une comparaison fiable des résultats, il apparait, que nos propres résultats sont toujours en deçà des taux trouvés.

PAYS	Réf	Date de publication	Année	Nombre isolats	MDR	ISONIAZID	STREPTOMYCIN	RIFAMPICIN	ETHAMBUTOL
MAROC	90	2009	2008	199		33,17	29,15		13,07
FRANCE	91	2012	2011	1231	1,9%	2,4%	3,3%	0,1%	0,2%
IRAN	92	2014	2011-2012	112	14,28%	16,07%	22,32%	14,28%	13,39%
NORTH INDIAN	93	2014	2009-2012	2496	27,8%	42,8%	33,7%	29,7%	24,6%
CUBA	94	2014	2010-2011	657	10,38%	2,67 %		0,62 %	
GULF COOPERATION COUNCIL COUNTRIES	95	2014	2002- 2013	11393	4,0%	9,1%	4,8%	5,3%	3,9%
ADDIS ABABA, ETHIOPIA	96	2006	2004-2005	173	0,6%	13,3%	16,2%	1,2%	3,5%

Tableau 4 : Prévalence des résistances aux antibacillaires des souches du complexe Mycobacterium tuberculosis dans plusieurs pays

☞ Poursuite de l'étude :

Les taux de résistances dévoilé par notre étude seront confirmés par la méthode de référence (antibacillogramme en milieu solide) qu'est en cours d'exécution ainsi la confirmation de l'identification sera fait par biologie moléculaire en utilisant la méthode de réactions en chaîne de la polymérase (PCR) en deux étapes basée sur des régions génomiques de différence (RD1, RD1mic, RD2seal, RD4, RD9 et RD12)

F. Limite de l'étude:

L'étude que nous avons ainsi menée porte sur une population restreinte, qui n'est pas forcément représentative de la population du pays en raison du statut spécial de l'hôpital accueillant préférentiellement des militaires et des fonctionnaires ainsi que leur famille. Cependant, en l'absence de données exhaustives sur le plan national, cette étude permet d'estimer l'étendue des résistances dans notre établissement.



CONCLUSION

Le taux de résistance dans notre étude 11,11%, ne permet pas d'élaborer des conclusions sur le plan national. Cette étude doit être complétée par d'autres études avec un grand nombre d'échantillons représentatifs de la population marocaine.

La prévention de la diffusion des souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antibiotiques repose sur l'instauration la plus rapide possible d'un traitement adéquat, ce qui nécessite une détection précoce de la résistance. Les techniques de biologie moléculaire disponibles actuellement sont encore inaccessibles pour la plupart des laboratoires de bactériologie en raison de leur coût et du matériel qu'elles nécessitent. Par ailleurs, elles ne prédisent la résistance aux antituberculeux que si le gène ou une partie du gène impliqué dans la résistance est identifié. Enfin, elles ne permettent pas de prédire à quels antituberculeux les souches sont sensibles, ce qui est essentiel pour prendre une décision thérapeutique. C'est pourquoi les méthodes génotypiques ne peuvent actuellement remplacer les méthodes phénotypiques de détermination de sensibilité.

Ce travail ne n'est que le prélude d'un projet au niveau de l'unité des mycobactéries dans l'objectif est d'instaurer systématiquement ou non un antibacillogramme en cas de tuberculose documentée.



RESUMES

RESUME

Titre: Etude de la sensibilité aux antibacillaires des isolats du *Complexe Mycobacterium tuberculosis*, à propos de 36 cas: Comparaison des données phénotypiques aux données génotypiques

Auteur: Youssef MOUTAOUAKKIL

Mots clés: Tuberculose, Résistance, Antibacillaire, Génotypage, *Mycobacterium tuberculosis*

Introduction: La surveillance de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibacillaires de 1^{ère} ligne est une nécessité, compte tenu de l'émergence des souches MDR de partout dans le monde. Au Maroc, les données sont parcellaires et insuffisantes. L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux concernant la résistance aux anti-bacillaires de première ligne.

Matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude prospective transversale, réalisée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat, qui a inclus 36 isolats de début de l'année 2014. L'ensemble des isolats ont bénéficié de l'étude de sensibilité à la rifampicine, isoniazide, streptomycine et ethambutol, réalisée en milieu liquide (Bactec MGIT 960 ATB SIRE). L'identification et la recherche des mutations au niveau du gène *rpoB* pour la rifampicine et *katG* pour l'isoniazide ont été réalisées par méthode moléculaire.

Résultats: L'appartenance des 36 isolats inclus dans l'étude au *Complexe Mycobacterium tuberculosis* à été confirmé par méthode moléculaire. Le taux de résistance primaire et secondaire détecté par la méthode phénotypique à au moins l'un des quatre antibacillaires testés a été respectivement de 30,55% et 11,11%. Les isolats MDR représentaient 11,11% de l'ensemble des 36 cas. Ils s'agissaient de quatre cas de tuberculose avec échec clinique. Sur les six isolats résistants à la rifampicine par méthode phénotypique, seuls quatre ont été confirmés par biologie moléculaire. Tous les isolats (9/36) détectés résistants à l'isoniazide ont été confirmés par biologie moléculaire.

Conclusion: La résistance à l'isoniazide détecté par méthode phénotypique a été confirmée pour 100% des cas par méthode génotypique, par contre la résistance à la rifampicine n'a été confirmée que pour 66,67% des cas.

ABSTRACT

Title: Study of sensitivity to anti-bacillary isolates of *Mycobacterium tuberculosis complex*, about 36 cases: Comparison of phenotypic data to genotypic data

Author: Youssef MOUTAOUAKKIL

Keywords: Tuberculosis, Resistance, anti-bacillary, Genotyping, *Mycobacterium tuberculosis*

Introduction: Monitoring the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-bacillary 1st line is a necessity, given the emergence of MDR strains from around the world. In Morocco, the data are patchy and inadequate. The aim of our study was to make an inventory on resistance to first-line anti-bacillary.

Materials and methods: This is a prospective cross-sectional study, conducted at the Military Hospital of Instruction Mohammed V in Rabat, which included 36 isolates start of 2014. All isolates have benefited from the sensitivity analysis to rifampicin, isoniazid, streptomycin and ethambutol, carried out in liquid medium (Bactec MGIT 960 SIRE ATB). The identification and location of mutations in the rpoB gene for rifampicin and katG for isoniazid were carried out by molecular method (Hain Lifescience GmbH MTBDR genotyping, Nehren, Germany).

Results: Membership of the 36 isolates included in the study *Mycobacterium tuberculosis Complex* was confirmed by molecular methods. The primary and secondary resistance rate detected by phenotypic methods to at least one of the four tested antibacillary (streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol) was respectively 30.55% and 11.11%. MDR isolates represented 11.11% of the 36 cases. They acted in four cases of tuberculosis with clinical failure. Of the six isolates resistant to rifampicin by phenotypic method, only four have been confirmed by molecular biology. All isolates (9/36) detected resistant to isoniazid were confirmed by molecular biology.

Conclusion: Resistance to isoniazid detected by phenotypic method was confirmed for 100% of cases by genotyping method; against the rifampicin resistance was confirmed for 66.67% of cases. MDR rate to 11.11% in our study is consistent with the figure motionné in the WHO report estimates that the secondary MDR rate is 12%.

ملخص

العنوان: دراسة الحساسية عند المتفطرة السلية للأدوية المضادة للسل حول 36 حالة: مقارنة المعطيات الجينية و المظهرية

المؤلف: يوسف متوكل

الكلمات الرئيسية: السل؛ المقاومة ، الأدوية المضادة للسل، التتميط الجيني، المتفطرة السلية

مقدمة: ان تتبع مقاومة المتفطرة السلية للأدوية المضادة للسل من الخط الاول تعد ضرورة نظرا لانتشار هذه العينة في العالم بأسره. في المغرب المعطيات غير كافية و مبعثرة. ان الهدف من بحثنا هو عمل دراسة حول مقاومة الأدوية المضادة للسل من الخط الاول.

الوسائل و الآليات: يتمحور هذا البحث حول دراسة محتملة تمت في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط الذي ضم 36 حالة في بداية سنة 2014. مجموع الحالات استفادوا من دراسة الحساسية ل (ريفامبيسين، الإيزونيازيد، الستربتومايسين والإيثامبوتول) التي تمت في الوسط السائل (Bactec MGIT). (ATB SIRE 960 تعريف و البحث على الطفرات على مستوى الجين rpoB ل ريفامبيسين و katG ل الإيزونيازيد استعملت بطريقة جزيئية (génomotypage MTBDR Hain Lifescience GmbH, Nehren, Allemagne)

النتائج: انتماء 36 حالة المدرجة في الدراسة إلى المتفطرة السلية و التي اكدت بالطريقة الجزيئية ، ان معدل المقاومة الاولية و الثانوية على الأقل واحد من أربعة الأدوية المضادة للسل المختبرة (ريفامبيسين، الإيزونيازيد، الستربتومايسين والإيثامبوتول) الذي اكتشف بواسطة الطريقة المظهرية المختبرة على التوالي 30.55% و 11.11%.

ان حالات السل المقاوم للأدوية المتعددة تشكل 11.11% من مجموع 36 حالة. و هي أربع حالات من السل مع الفشل السريري. من ستة حالات المقاومة للريفامبيسين بطريقة المظهري، أربعة فقط أكدت من قبل البيولوجيا الجزيئية. كل المتفطرة السلية (36/9) التي اكتشفت مقاومة ل الإيزونيازيد أكدت من قبل البيولوجيا الجزيئية.

الخاتمة: ان مقاومة الإيزونيازيد التي اكتشفت بالطريقة المظهرية اكدت ل 100% من الحالات بالطريقة الجينية على عكس مقاومة ريفامبيسين اكدت ل 66، 66 % فقط.

معدل السل المقاوم للأدوية المتعددة 11، 11% ، في سلسلتنا يتوافق مع الارقام المسجل والمشار إليها في تقرير منظمة الصحة العالمية الذي يقدر بان معدل السل المقاوم للأدوية المتعددة الثانوي هو 12%



***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

- [1] Warren RM, et al. 2006. Differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex by PCR amplification of genomic regions of difference. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 10:818–822.
- [2] M. Mjid, J. Cherif, N. Ben Salah, S. Toujani, Y. Ouahchi, H. Zakhama, B. Louzir, N. Mehiri-Ben Rhouma, M. Beji. Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique.* doi:10.1016/j.pneumo.2014.04.002.
- [3] <http://www.who.int/campaigns/tb-day/2013/event/fr/>
- [4] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>
- [5] STYBLO K (1991). L'impact de l'infection par le VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose dans le monde. *Bull UICTMR* 66 ; 27- 33.
- [6] Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde http://www.who.int/tb/publications/global_report/grtb13_executive_summary_fr.pdf
- [7] Consensus Scientifique sur la Tuberculose Source: OMS (2008) <http://www.greenfacts.org/fr/tuberculose/tuberculose-greenfacts-level2.pdf>
- [8] https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=MA&outtype=html&LAN=FR
- [9] TOMAN K. Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Questions et réponses. Masson 1980.
- [10] Wright A, Zignol M, World Health Organization, WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO 2008.

- [11] Khuê PM, Truffot-Pernot C, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J.A 10-year prospective surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France 1995-2004. *Eur. Respir. J.* nov 2007; 30(5):937-944.
- [12] Kruijshaar ME, Watson JM, Drobniewski F, Anderson C, Brown TJ, Magee JG, et al. Increasing antituberculosis drug resistance in the United Kingdom: analysis of National Surveillance Data. *BMJ.* 31 mai 2008;336(7655):1231-1234.
- [13] Hoopes AJ, Kammerer JS, Harrington TA, Ijaz K, Armstrong LR. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. *Arch. Intern. Med.* 13 oct 2008;168 (18):1984-1992.
- [14] Myungsun Lee, M.D., Jongseok Lee, Ph.D., Matthew W. Carroll, M.D., Hongjo Choi, M.D., Seonyeong Min, R.N., Taeksun Song, Ph.D., Laura E. Via, Ph.D., Lisa C. Goldfeder, C.C.R.P., Eunhwa Kang, M.Sc., Boyoung Jin, R.N., Hyeun Park, R.N., Hyunkyung Kwak, B.S., Hyunchul Kim, Ph.D., Han-Seung Jeon, M.S., Ina Jeong, M.D., Joon Sung Joh, M.D., Ray Y. Chen, M.D., Kenneth N. Olivier, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D., Dean Follmann, Ph.D., Sun Dae Song, M.D., Ph.D., Jong-Koo Lee, M.D., Dukhyoung Lee, M.D., Cheon Tae Kim, M.D., Veronique Dartois, Ph.D., Seung-Kyu Park, M.D., Sang-Nae Cho, D.V.M., Ph.D., and Clifton E. Barry, III, Ph.D. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1508-1518.
- [15] Mitchison DA. Rôle de chaque médicament dans la chimiothérapie de la tuberculose. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(9):796-806.
- [16] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report No. 4. Geneva: WHO, 2008. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.

- [17] World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO, 2010.
Disponible à l'adresse
:http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf.
- [18] Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, Vargas MP, Kenyon T, Onorato I. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics* 2001;107:999—1003.
- [19] Bailey WC, Gerald LB, Kimerling ME, Redden D, Brook N, Bruce F, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA* 2002;287:996—1002.
- [20] Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, Mc Adam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998;338:640—4.
- [21] TANGHE A, LEFÉVRE P, DENIS O, DSOUZA S, BRAIBANT M, LOZES E, ET AL. Immunogenicity and protective efficacy of tuberculosis DNA vaccine encoding putative phosphate transport receptors. *Jimmul* 1999, 162:1113-9.
- [22] Ministère de la santé publique, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Guide de la lutte anti-tuberculeuse. 3ème édition. 2011.
- [23] Mtiraoui A et al. Epidémiologie de la tuberculose dans le Sahel tunisien. *Med Mal Infect.* 1998; 28(2): 199-202.
- [24] Kolappan C, Subramani R. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bulletin of the World Health Organization* 2006 ; 84 : 7.
- [25] Antoine D, Che D. [Epidemiology of tuberculosis in France in 2005]. *Med Mal Infect.* 2007 ; 37 : 245-52.

- [26] Te Beek L A, van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary Tuberculosis by Nationality, the Netherlands, 1993–2001. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 1375-82.
- [27] OBSERVATOIRE NATIONAL DU DEVELOPPEMENT HUMAIN. 50 ans de développement humain, perspectives 2025. 2006. 115 pages.
- [28] BELLAMY R, BEYERS N, MCADAM KP, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8005-9
- [29] Bakhat G. Bilan épidémiologique de la tuberculose à Larache entre 2005et 2008. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de RABAT. Université Mohamed V. N° M 86.2010. 123 pages.
- [30] Antoine D, Che D. Immigrants et tuberculose : données épidémiologiques récentes. EMC (Elsevier, paris).Médecine et maladies infectieuses 39(2009) 187-190.
- [31] Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*2008;8:15.
- [32] Lewis KE, Stephens C, Shahidi MM, Packe G. Delay in startingtreatment for tuberculosis in east London. *Commun Dis PublicHealth* 2003;6:133—8.
- [33] Lönnroth K, Thuong LM, Linh PD, Diwan VK. Delay and dis-continuity: a survey of TB patients’ search of a diagnosis in a diversified health care system. *Int J Tuberc Lung Dis*1999;3:992—1000.
- [34] Pronyk RM, Makhubele MB, Hargreaves JR, Tollman SM, HauslerHP. Assessing health seeking behaviour among tuberculo-sis patients in rural South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*2001;5:619—27.

- [35] Odusanya OO, Babafemi JO. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria. *BMC Public Health* 2004;4:18.
- [36] Sasaki Y, Yamagishi F, Yagi T, Yamatani H, Kuroda F, Shoda H. A study of patient's and doctor's delay in patients with pulmonary tuberculosis discovered by visiting doctors with symptoms in particular on doctor's delay. *Kekkaku* 2000;75:527—32.
- [37] Leung EC, Leung CC, Tam CM. Delayed presentation and treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2007;13:221—7.
- [38] Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramanian S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:789—95.
- [39] Bai LQ, Xiao SY. Factors associated with diagnostic delay for patients with smear-positive pulmonary tuberculosis in rural Hunan, China. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004;27:617—20.
- [40] Güneylioglu D, Yilmaz A, Bilgin S, Bayram U, Akkaya E. Factors affecting delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *MedSci Monit* 2004;10:62—7.
- [41] Bassili A, Seita A, Baghdadi S, et al. Diagnostic and treatment delay in tuberculosis in 7 countries of the Eastern Mediterranean Region. *Infect Dis Clin Pract* 2008;16:23—35.
- [42] Golub JE, Bur S, Cronin WA, Enarson D. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:24—30.
- [43] Ramin B, Kam D, Feleke B, et al. Smoking, HIV and non-fatal tuberculosis in an urban African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:695-7.

- [44] Bhunu CP, Mushayabasa S, Tchuente JM. A theoretical assessment of the effects of smoking on the transmission dynamics of tuberculosis. *Bull Math Biol* 2011;73:1333-57.
- [45] Schneider NK, Novotny TE. Addressing smoking cessation in tuberculosis control. *World Health Organ* 2007; 85:820-1.
- [46] Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.
- [47] Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1049-61.
- [48] Sidibe EH: Complications majeures du diabète sucré en Afrique. *Ann Med Interne* 2000 ; 151 : 624-8.
- [49] Perez-Guzman C, Salazar-Lezama MA, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH: Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: A comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; 5 : 455-61.
- [50] AUBERTIN ME. Tuberculose et diabète. *Journ Med Bordeaux* 1963 ; 4 : 633 – 646.
- [51] MUGUSI F, SUVAI AB, ALBERTIN KG. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Tubercle*, 1990 ; 71 : 271 – 276.
- [52] FRANCES T LESTER, PHIL M. Tuberculosis in Ethiopian diabetes. *Ethiop Med J* 1984 ; 22 : 129 – 133.
- [53] PICHARD E, BERTHÉ G, TRAORE HA. Acidocétoses diabétiques au Mali. *Ann So Belge Med. Trop* 1988 ; 68 : 67 – 72.

- [54] Horo k., Aka-danguy E, Kouassi BokoA, N'gom A.S., Gode C.V ., Ahui Brou J.M. , Motuom A.F, Koffi N. Tuberculose multirésistante : à propos de 81patients suivis dans un service de pneumologie en Cote d'Ivoire Rev Pnemol clin 2010 .
- [55] Ahui M et al. , évaluation du traitement de la tuberculose multi-résistante en Côte d'Ivoire de 2008 à 2010. Rev de pneum clin 2013.
- [56] B. Kouassi, A. N'gom, C. Godé, J.M. Ahui Brou, K. Horoa, H.B. Anomaa, E. Aka-Danguya, N. Koffia, M.O. Koffia, M. Itchya, J.C. Anonb, M.N. Anoa, F.S. Manewaa, K.F. Konatéa, A. Gro Bia. Prise en charge conjointe tuberculose-VIH dans le service de pneumologie du CHU de Cocody. *Abstract Rev des Mal Resp A168. Janvier 2013.*
- [57] Van Deun A, Salim MA, Das AP, Bastian I, Portaels F . Results in standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;9:231-2.
- [58] Escudero E, Pena JM, Alvarez-Sala R, Vasquez JJ, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection : success with individualised therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:347-53
- [59] J.R.Rakotomizao, D.Randriamanana, J.Rakotoson, M.Tiaray, A.Andrianarisoa. Aspects épidémiocliniques de la tuberculose multirésistante au CHU d'Antananarivo. *Abstract Rev des Mal Resp, Janvier 2014.*
- [60] Nguyen et al. Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints d'une récurrence tuberculeuse avec un phénotype résistant. *Abstract J Fran Viet Pneu* 2011 ; 02(03) :1-78.
- [61] Greffe S et al. , prise en charge de la tuberculose multi-résistante dans trois hôpitaux français. *Rev med et mal infectieuses* 2011, 20-24.

- [62] Nacef et al., tuberculose multi-résistante : à propos de 26 cas. Abstract Rev des Mal Resp, Janvier 2013, A175-A176.
- [63] Hamdi et al. Récidive de la tuberculose : à propos de 53cas. Abstract Rev des Mal Resp A176, Janv 2013.
- [64] Rakotomizao et al. Aspects épidémio-cliniques de la tuberculose multi-résistante au CHU d'Antananarivo. Abstract Rev des Mal Resp A170, janvier 2014.
- [65] Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. Surgery Increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:187-93.
- [66] Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. Int J Tuberc Lung Dis 1998 ;2 :877-84.
- [67] Ahui M et al. , évaluation du traitement de la tuberculose multi-résistante en Côte d'Ivoire de 2008 à 2010. Rev de pneum clin 2013.
- [68] Horo k., Aka-danguy E, Kouassi BokoA, N'gom A.S., Gode C.V ., Ahui Brou J.M. , Motuom A.F, Koffi N. Tuberculose multirésistante : à propos de 81patients suivis dans un service de pneumologie en Cote d'Ivoire Rev Pnemol clin 2010 .
- [69] TRUFFOT-PERNOT C, VEZIRIS N. *Bacteriological tests for tuberculosis. Rev Mal Respir. Octobre 2011;28(8):1034-47.*
- [70] Sangaré L et al., *Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso. INT J Tuberc Lung Dis 14(11) 2010 :1424-1429*

- [71] Ahui BJM, Horo K, Brou-Gode VC, Kouassi AB, Demine B, AnonJC, et al. *Apport du traitement chirurgical de la tuberculose à bacilles résistants au cours du suivi médical expérience du service de pneumologie du CHU de Cocody : à propos de cinq observations. Abstract Rev Pneumol Clin 2011;67:170—3.*
- [72] Veziris, V., A. Aubry, W. Sougakoff, C. Truttot Pernot et V. Jarlier. 2004. Place des outils moléculaires dans le diagnostic, le traitement et l'épidémiologie des infections à mycobactéries. *Méd. Trop.* 64 :243-249.
- [73] Boulahbal F., Chaulet P., 2004. La tuberculose en Afrique épidémiologie et mesures de lutte. *Med Trop.* 64 : 224-228
- [74] Shao Y., Yang D., Xu W., Lu W., Song H., Dai Y., Shen H., Wang J., 2011. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a Chinese population: current situation and challenges ahead. *BMC Public Health*, 11(1):110.
- [75] https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=MA&outtype=html&LAN=FR
- [76] Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358(6387):591-93.
- [77] Piatek AS, Telenti A, Murray MR, et al. Genotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in two distinct populations using molecular beacons: implications for rapid susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):103-10.
- [78] Caminero J, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):621-29.
- [79] Iseman MD. Drug-resistant tuberculosis. In: Iseman, MD, ed. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000;323-54.

- [80] Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341(8846):647-50.
- [81] Bishai WR, Graham NM, Harrington S, et al. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *N Engl J Med* 1996;334(24):1573-76.
- [82] Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):731-36.
- [83] Burman W, Benatar D, Vernon A, et al. Use of antiretroviral therapy during treatment of active tuberculosis with a rifabutin based regimen (Abstract 136). Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: Foundation for Human Retrovirology, 2003;106.
- [84] Umubyeyi A. N, Rigouts L., Zissis G., Kamanzi E., Pauwels P., Gasana M., Vandebriel G., Struelens M., Portaels F., 2007. Résistance primaire et acquise aux antituberculeux des souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées au Rwanda. *Med Trop.* 67 :149-153.
- [85] Nachega J. B., Chaisson R. E., 2003. Tuberculosis Drug Resistance: A Global Threat. *Clin Infect Dis.* 36 (Suppl1): S24-S30.
- [86] Ramarokoto H., Ratsirahonana O., Soares J. L., Ravaosolo J., Ravololonandriana P., Rakotoarisaonina A., Ranjalahy G., Ranaivohajaina S., Mosa M., Robinson R., Ratsitorahina M., Rasolofo V., Rarivoson B., 2010. Première enquête nationale sur la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar, 2005– 2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 14(6):745–750.
- [87] Ogaro T. D., Githui W., Kikui G., Okari J., Wangui E., Asiko V., 2012. Antituberculosis drug resistance in Nairobi, Kenya. *Afr J Health Sci.* 20, 21-27.

- [88] Ouédraogo M., Ouédraogo S. M., Diagbouga S., Coulibaly G., Achi V., Domoua K., N'Dathz M., Yapi A., 2010. Résistance simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire. *Rev Mal Respir.* ; 17 :477-480.
- [89] PNT, 2009. Guide technique de prise en charge des cas de tuberculose pharmacorésistante au Burkina Faso, Burkina Faso. Ed 2009 : 115p.
- [90] Imane Chaoui, Radia Sabouni, Moussa Kourout, Annemie M. Jordaan, Ouafae Lahlou, Rajae Elouad, Mohammed Akrim, Thomas C. Victor, Mohammed Elmzibri Analysis of Isoniazid, Streptomycin and Ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from Morocco JIDC doi:10.3855/jidc.125
- [91] http://cnrmyctb.free.fr/IMG/pdf/CNR-MyRMA_rapport_2012_w-eb.pdf
- [92] Mohajeri P, Norozi B, Atashi S, Farahani A Anti tuberculosis drug resistance in west of iran. *J Glob Infect Dis.* 2014 Jul;6(3):114-7. doi: 10.4103/0974-777X.138506.
- [93] Jain A, Diwakar P, Singh U. Declining trend of resistance to first-line anti-tubercular drugs in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in a tertiary care north Indian hospital after implementation of revised national Tuberculosis control programme. *Indian J Med Microbiol.* 2014 Oct-Dec;32(4):430-3. doi: 10.4103/0255-0857.142257.
- [94] Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llop A, Llanes MJ Surveillance of antituberculosis-drug resistance in Cuba, 2010-2011 *Biomedica.* 2014 Apr;34 Suppl 1:108-13. doi: 10.1590/S0120-41572014000500013.

- [95] Mohammed Yahya Areeshi, Shekhar Chandra Bisht, Raju Kumar Mandal, Shafiul Haque Prevalence of drug resistance in clinical isolates of tuberculosis from GCC: a literature review from January 2002 to March 2013 *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(9):1137-1147. doi:10.3855/jidc.4053
- [96] Asmamaw D, Seyoum B, Makonnen E, Atsebeha H, Woldemeskel D, Yamuah L, Addus H, Aseffa A. Primary drug resistance in newly diagnosed smear positive tuberculosis patients in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2008 Oct;46(4):367-74.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأعس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**دراسة الحساسية عند المتفطرة السلية
للأدوية المضادة للسل حول 36 حالة :
مقارنة المعطيات الجينية و المظهرية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : يوسف متوكل

المولد في : 24 دجنبر 1987 بأزرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: السل - المقاومة - الأدوية المضادة للسل - التنميط الجيني -
المتفطرة السلية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : جمال الدين بورقادي

أستاذ في الأمراض الصدرية

مشرف

السيد : مصطفى الوناس

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد : أحمد عبيد

أعضاء

أستاذ في الأمراض الصدرية

السيد : عز الدين الإبراهيمي

أستاذ في التكنولوجيا الحيوية

السيد : عبد الحي لنور

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة