

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  
وَأٰلِهِ  
وَأَسٰلِمُ

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 :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général</b>	: 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. BENSOU DA 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. BENSOU DA 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 Abbas  
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. BENSghir 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  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCI Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
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. Ibrahim  
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

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

## LISTE DES FIGURES

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

## LISTE DES TABLEAUX

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



***SOMMAIRE***

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>METHODOLOGIE</b> .....	4
<b>RESULTATS</b> .....	14
<b>DISCUSSION</b> .....	30
<b>CONCLUSION</b> .....	43
<b>RESUMES</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	



# ***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* <sup>[1]</sup>.

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 <sup>[2]</sup>. 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% <sup>[3]</sup>. 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 <sup>[4]</sup>.

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 <sup>[5]</sup>. Elle constitue l'une des principales causes de décès chez les personnes séropositives <sup>[6]</sup>.

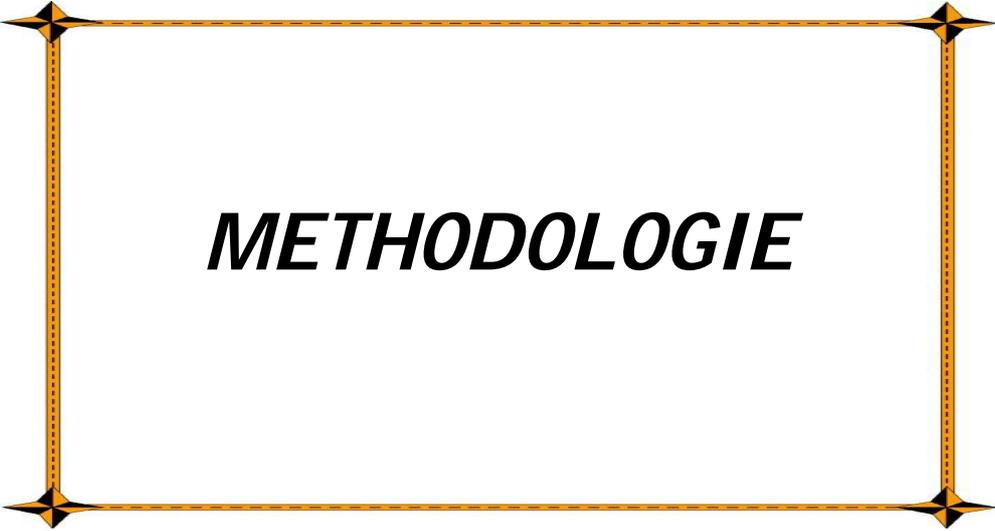
Au niveau mondial, le nombre de cas de tuberculose est resté stable ou en diminution. Néanmoins, en raison de la croissance démographique, le nombre absolu de nouveaux cas continu d'augmenter <sup>[7]</sup>. Au Maroc, 104 cas pour 100.000 habitants ont été recensés, En 2013, soit 34000 nouveaux cas 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

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 <sup>[9]</sup>. 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 <sup>[10-13]</sup>. 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 <sup>[14]</sup>. 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% <sup>[14]</sup>. 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 <sup>[12]</sup>. 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]** :

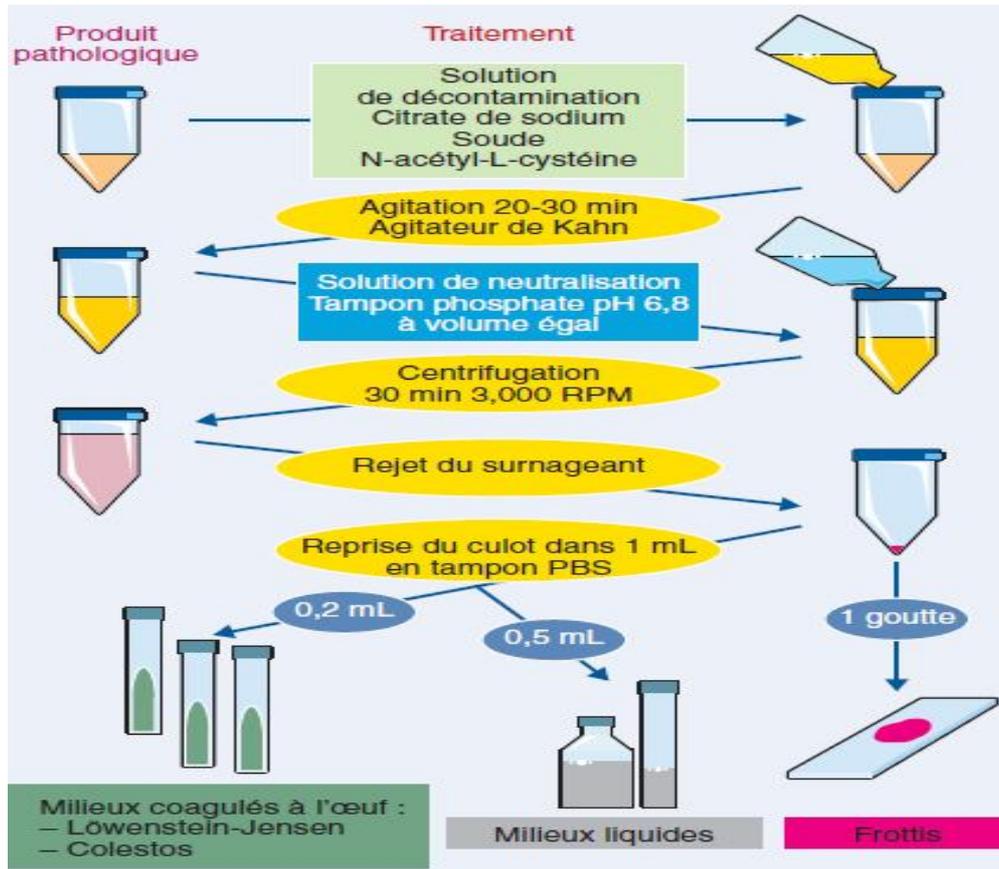
☞ **Fluidification et décontamination** : on procède à l'homogénéisation pour liquéfier le mucus et mettre les germes à éliminer en contact avec le décontaminant qui sert à débarrasser le prélèvement de la flore d'accompagnement qui gênerait la culture, en ménageant toutefois la viabilité des mycobactéries.

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].

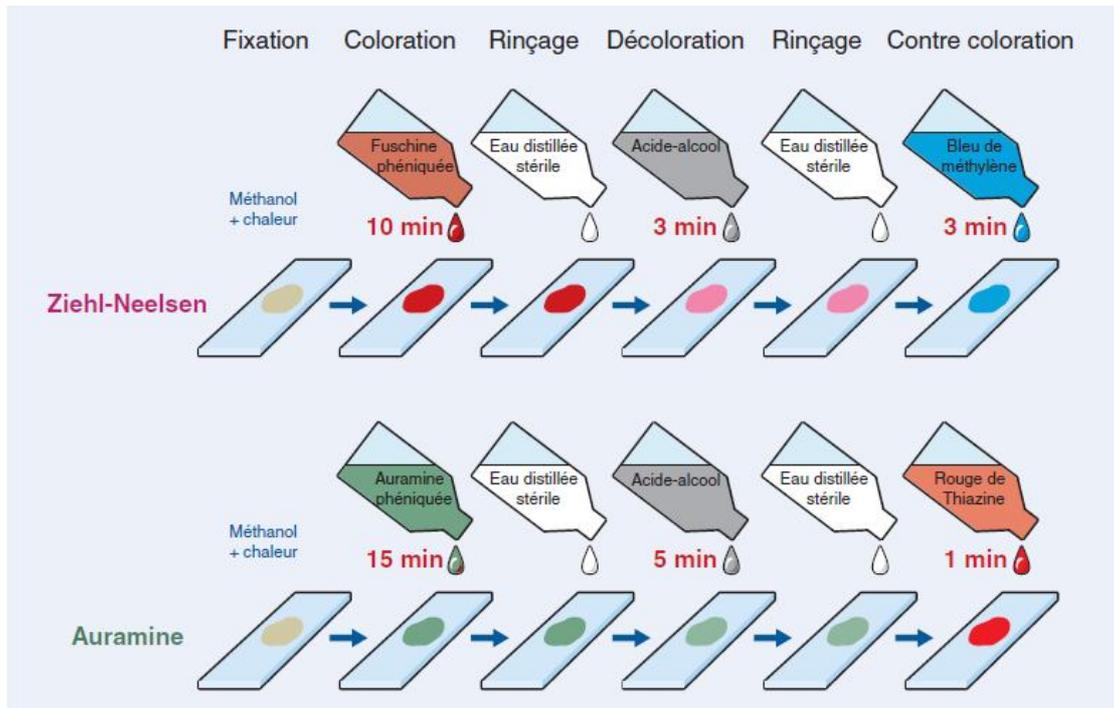


Figure 2 : Etapes de la coloration de Ziehl-Neelsen et de l'auramine

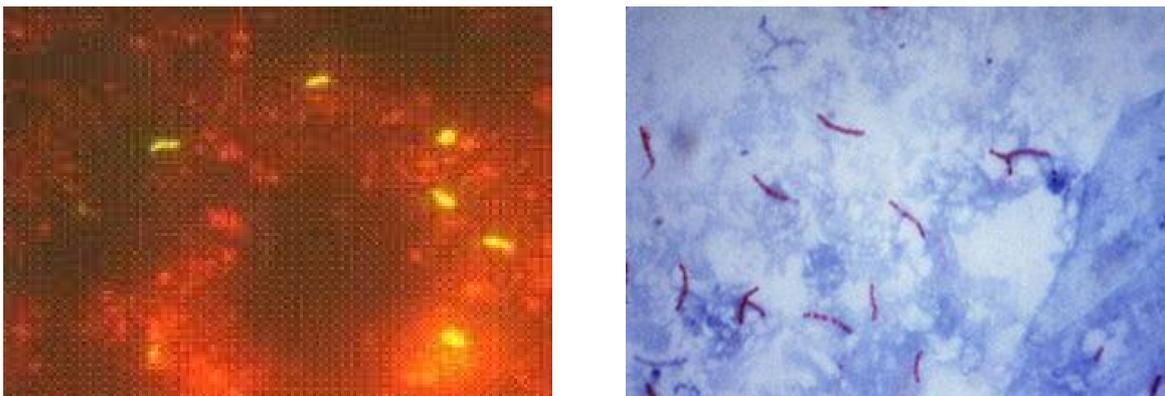


Figure 3 : Aspect de *Mycobacterium tuberculosis* après coloration [IPNC, 2012]

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

**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 conservées à -20° C. Les antibiotiques reconstitués sont :

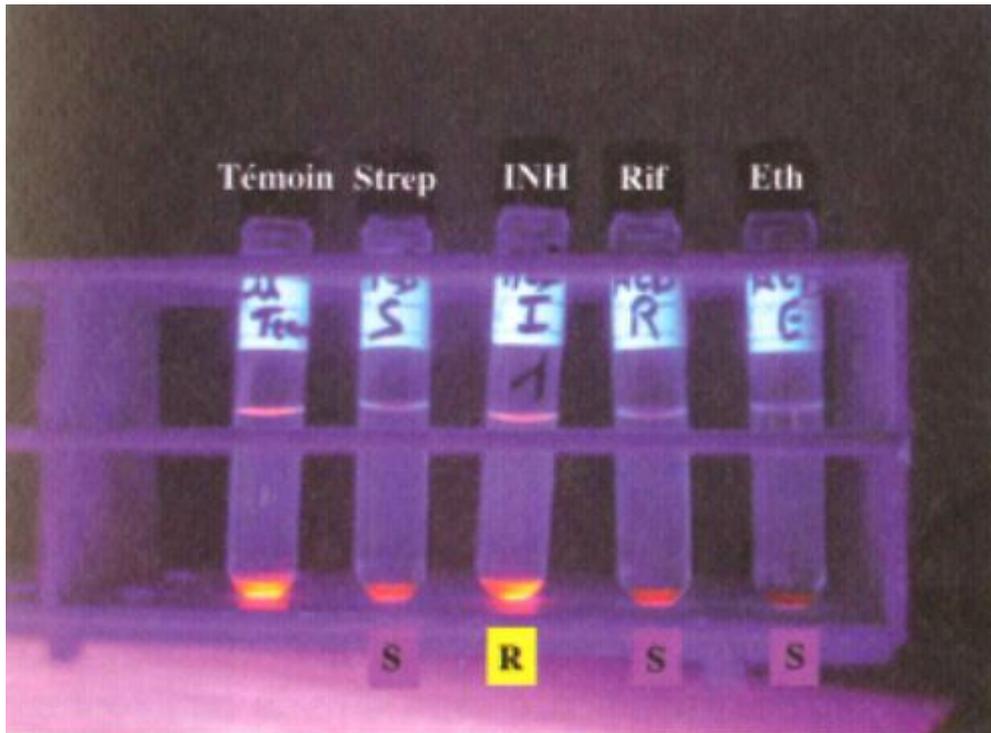
 Isoniazide à 0,1µg / ml

 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<sup>ème</sup> qui sert à ensemercer les tube MGIT avec antibiotiques, et l'autre dilution au 1/100<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup>) dans le tube MGIT témoin et 500 µl de la suspension (1/5<sup>ème</sup>) 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].



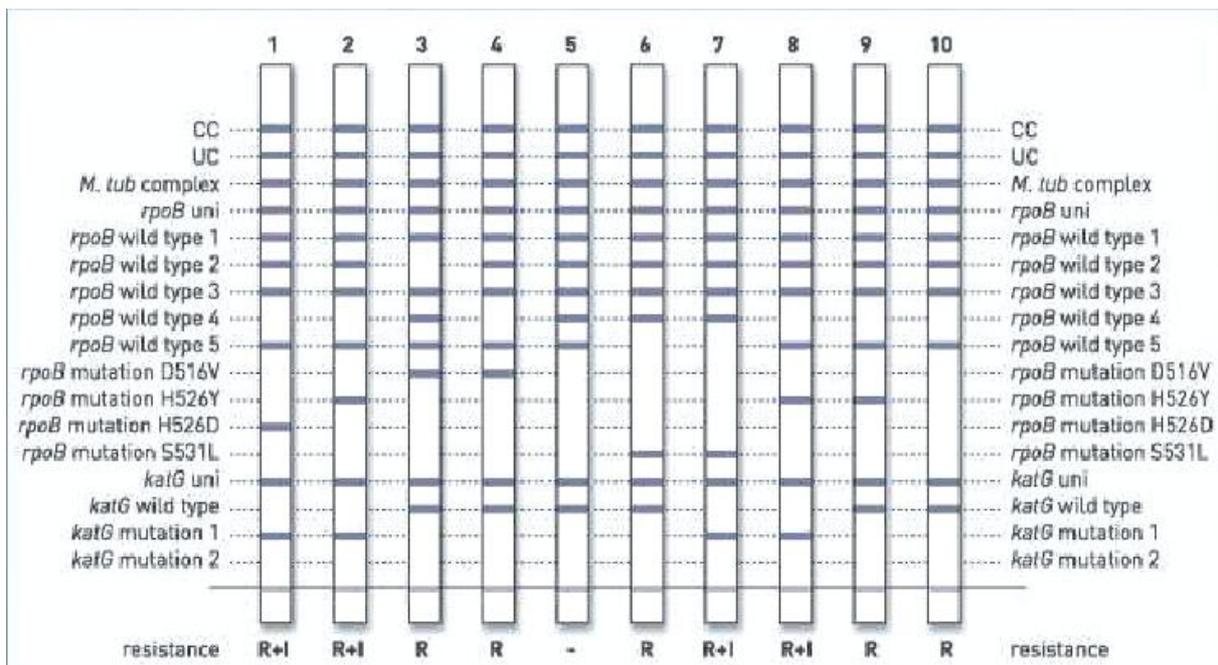
**Figure 4** : Antibiogramme en milieu liquide MGIT. *M.tuberculosis* résistant à l'isoniazide et sensible à la rifampicine, l'Ethambutol et la streptomycine.

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  $\beta$  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'H<sub>2</sub>O (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'H<sub>2</sub>O 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 MgCL<sub>2</sub>, 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 hybridés 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.



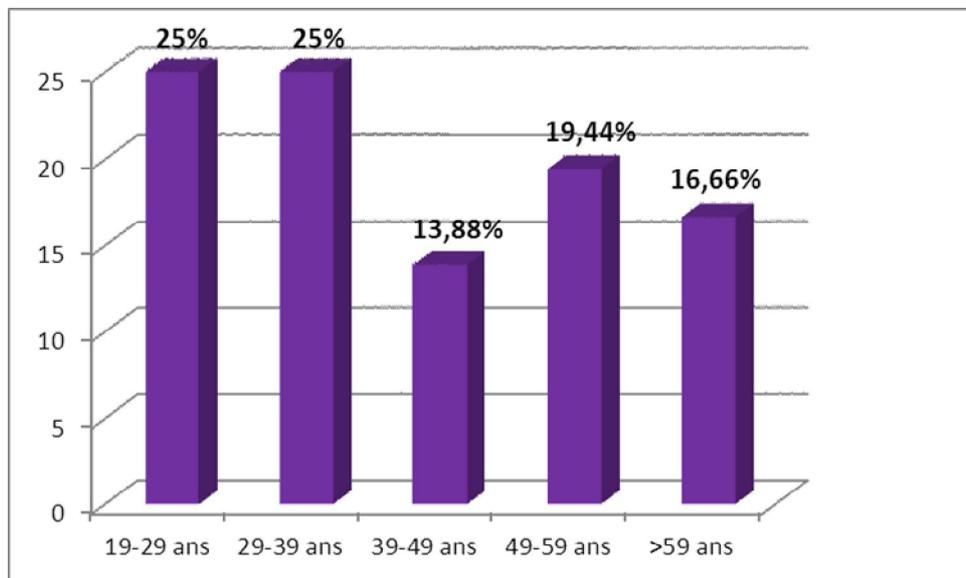
***RESULTATS***

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 :**

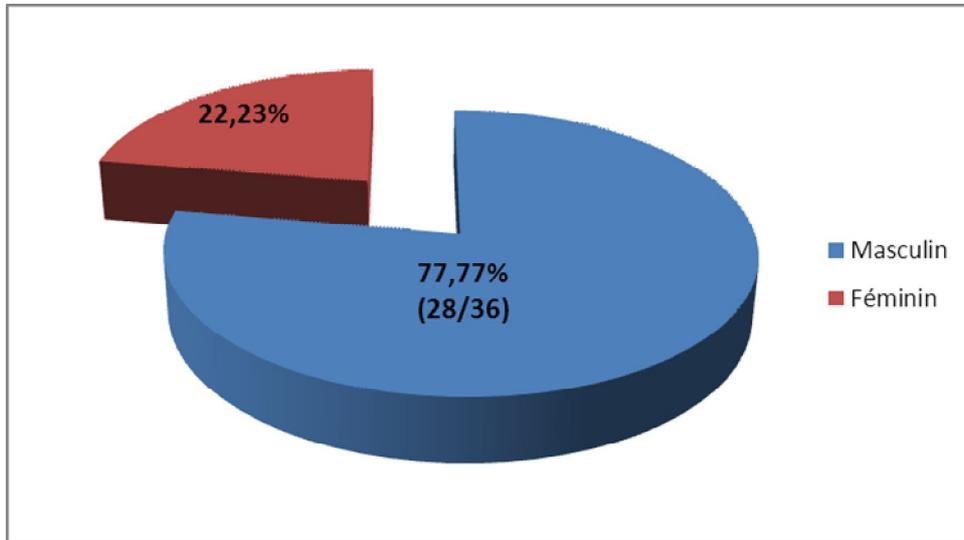
La tranche d'âge de nos patients varie entre 19 ans et 82 ans avec une prédominance de la tranche d'âge active de 19 à 39 ans qui représentait 50%. L'âge moyen de nos patients était de 42,22 ans.



**Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge**

**Le sexe:**

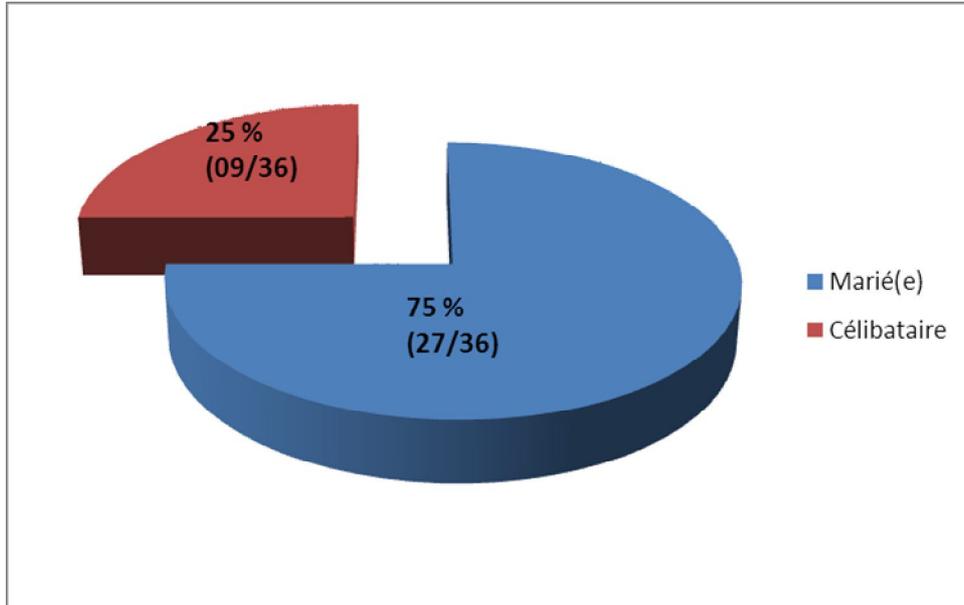
Le sexe masculin était prédominant avec 28 cas (77,77%) alors que le sexe féminin ne représentait que 08 cas (22,23%), avec un sexe ratio M/F de 3,5.



**Figure 7 :** Répartition des patients selon le sexe

**Etat matrimonial :**

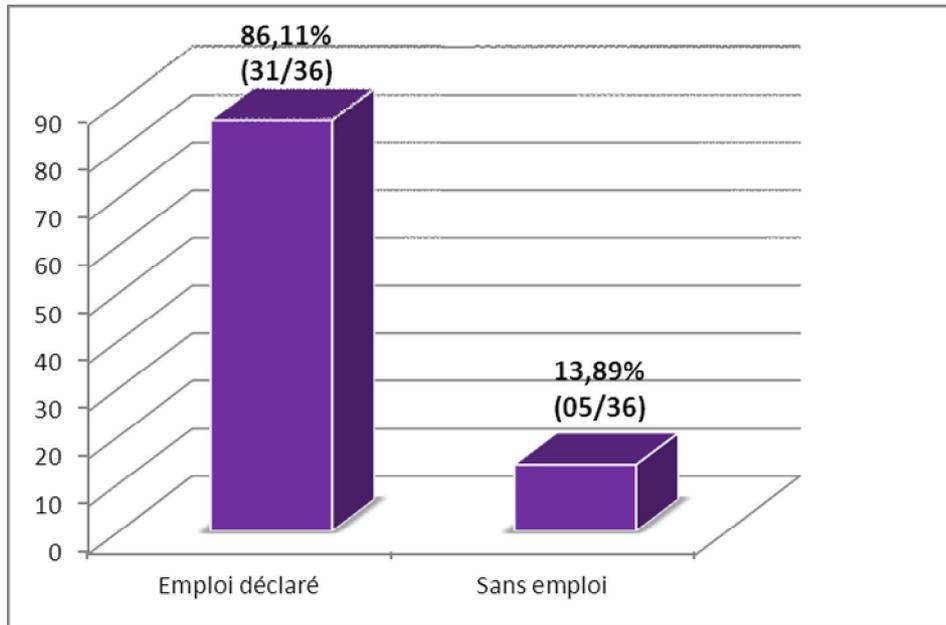
Nous avons enregistré 25% de cas de patients célibataires contre 75% de cas de patients mariés.



**Figure 8 :** Répartition selon l'état matrimonial

**☞ Niveau socio-économique :**

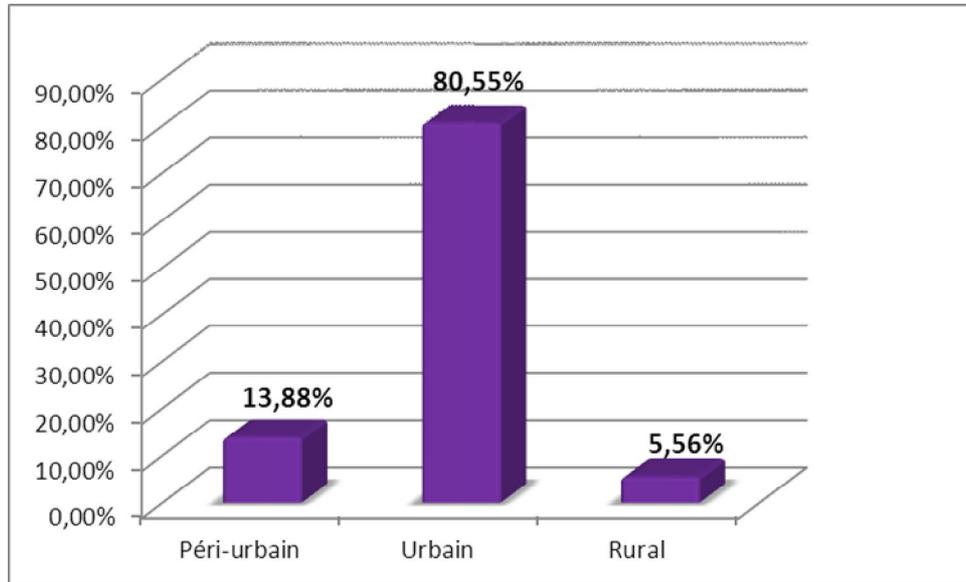
La plupart de nos patients avaient une situation sociale précaire. 05 patients (13,89%) étaient sans emploi.



**Figure 9 :** Répartition selon le niveau socioéconomique

**☞ Situation géographique :**

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

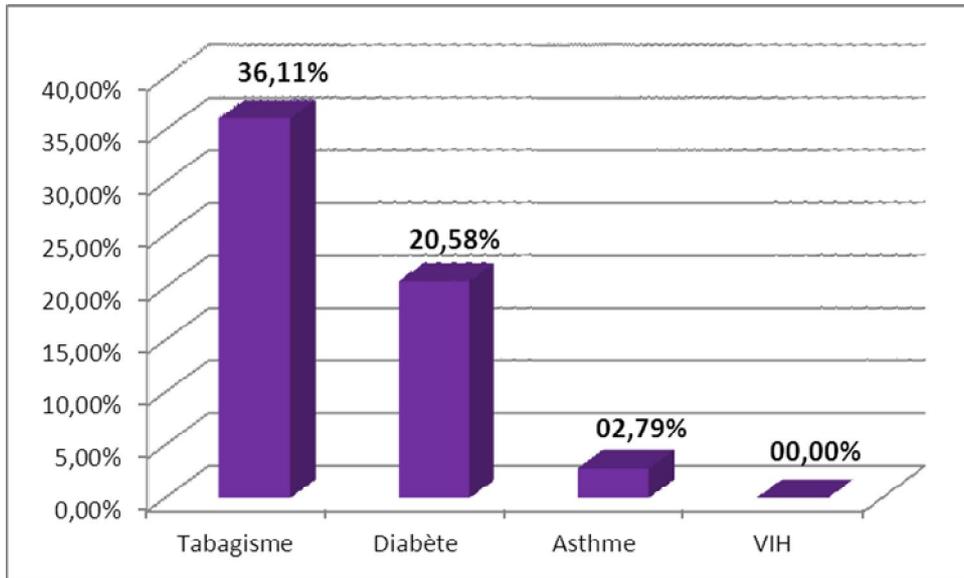


**Figure 10 :** Répartition selon la situation géographique

Variable	Notre population	
	Effectifs	frequence (%)
<b>Tranches d'âge</b>		
[19-29]	9	25
] 29-39]	9	25
] 39-49]	5	13,88
] 49-59]	7	19,44
> 59	6	16,66
<b>Sexe</b>		
Masculin	28	77,77
Féminin	8	22,23
<b>Milieu</b>		
Péri-urbain	5	13,88
Urbain	29	80,55
Rural	2	5,56
<b>Statut matrimonial</b>		
Marié	27	75
Non marié	9	25
<b>Salaire permanent</b>		
Oui	31	86,11
Non	5	13,89
<b>Couverture médicale</b>		
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

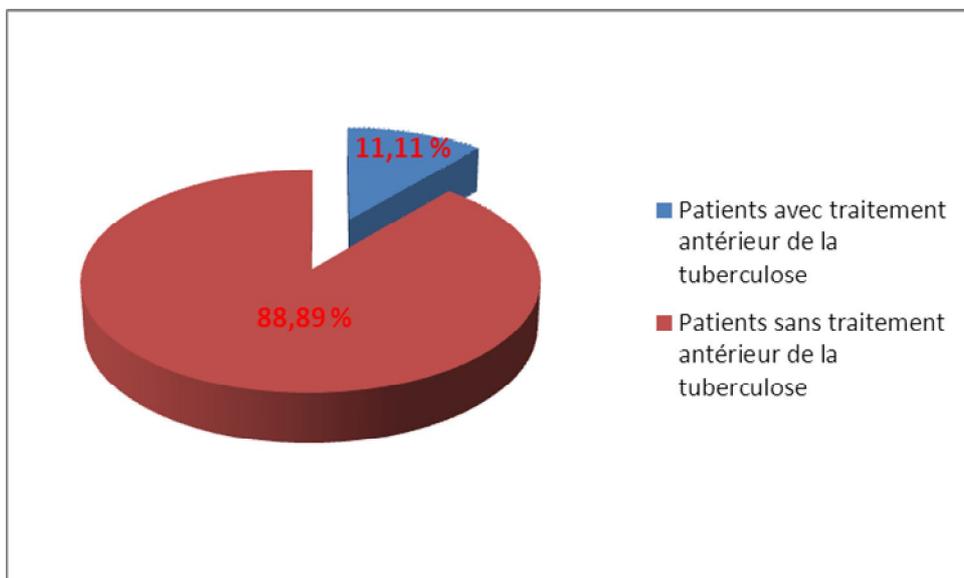
**☞ Terrain des patients :**



**Figure 11 :** Répartition des patients selon les antécédents

**☞ Histoire des épisodes antérieurs de Tuberculose :**

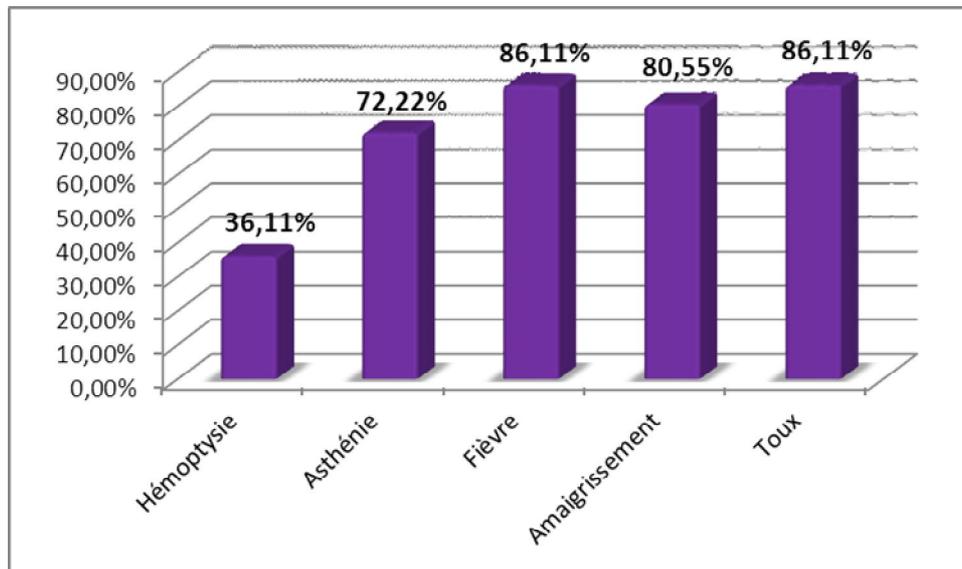
11,11% (04/ 36) de nos patients avaient déjà reçu un traitement antérieur de la tuberculose



**Figure 12 :** Répartition selon les antécédents au traitement

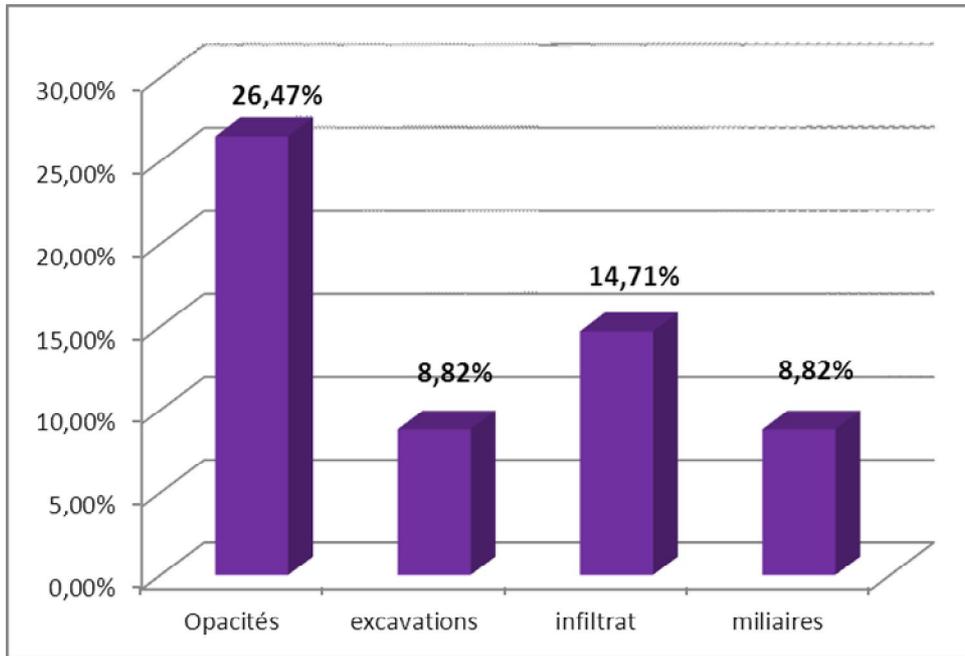
### **B. Données radiologiques**

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.

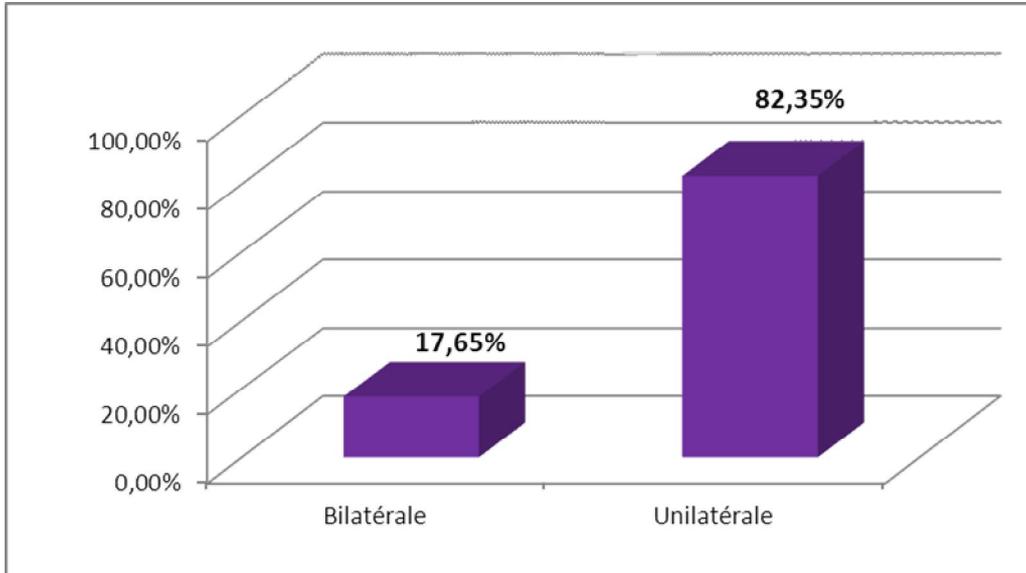


**Figure 13:** Répartition des patients selon les signes cliniques

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

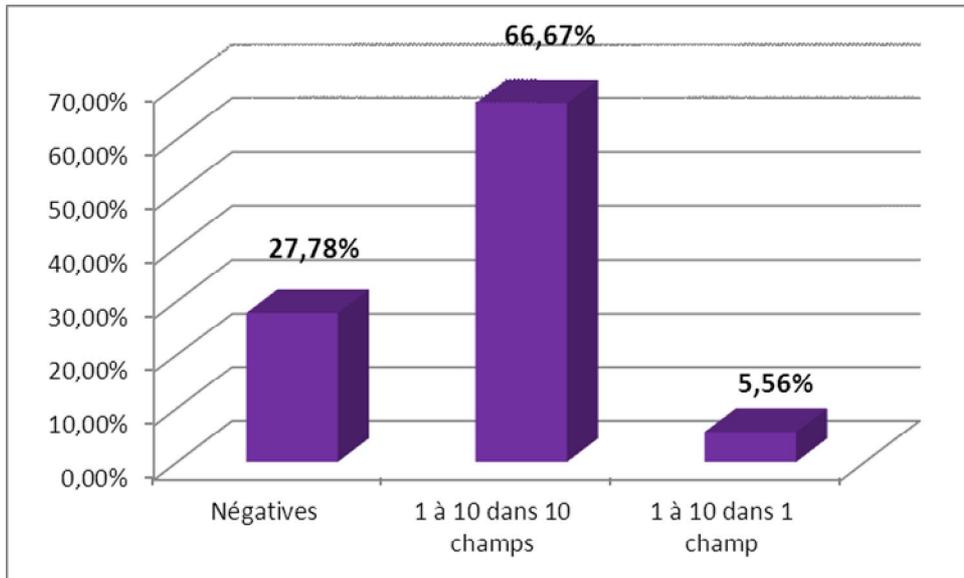


**Figure 15 :** Répartition selon l'étendue

**C. - Données Mycobactériologiques**

**Examen direct du BK :**

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



**Figure 16 : Densité du BK au diagnostic**

**Antibacillogramme 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
<b>Total</b>	<b>S=26 R=10</b>	<b>S=27 R=09</b>	<b>S=30 R=06</b>	<b>S=34 R=02</b>
	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 <sup>[15]</sup>.

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 <sup>[16]</sup>. 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 <sup>[17]</sup>.

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 <sup>[18]</sup>. 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) <sup>[19,20]</sup>.

#### **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 <sup>[21]</sup>: 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 <sup>[2,22]</sup>.

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) <sup>[22]</sup>. Ces résultats, concordaient avec ceux d'autres études telles que, l'étude de Mtiraoui à Sousse 37,7% des cas <sup>[23]</sup>, et aussi l'étude de Kolappan en Inde 68% des cas <sup>[24]</sup>.

### **☞ 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% <sup>[25]</sup>. Ce même pourcentage est retrouvé dans l'étude de Te Beek à Netherlands <sup>[26]</sup>. Ce résultat obtenu, rejoint la tendance mondiale, où l'incidence de la tuberculose est toujours plus élevée chez les hommes <sup>[27]</sup>. 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 <sup>[28]</sup>.

### **☞ 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 <sup>[29]</sup>.

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. <sup>[30]</sup>.

### **∞ 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 <sup>[31]</sup>. 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 <sup>[32]</sup>.

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 <sup>[33-35]</sup>. 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) <sup>[36,37]</sup>, et plus court que celui trouvé ailleurs tels que les États-Unis et l'Angleterre <sup>[36,37]</sup>.

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 <sup>[38-41]</sup> et dans les pays à haut revenu tel que les États-Unis <sup>[42]</sup>.

### **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 <sup>[43]</sup>. 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 <sup>[44]</sup>, il apparaît justifier de rappeler les recommandations des experts <sup>[45]</sup> : l'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle essentiel de la TB <sup>[46,47]</sup> 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 <sup>[48]</sup>. 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 <sup>[63,64]</sup>.

Sung <sup>[65]</sup> et Park <sup>[66]</sup> ont rapporté respectivement 87,8% et 92,6% de lésions cavitaires associées à la multi-résistance. Dans les séries de Horo <sup>[68]</sup> et d’Ahui <sup>[67]</sup>, les excavations représentaient respectivement 34,7% et 75%, alors que dans notre série ces dernières ne représentaient que 8,82% des cas. Selon Ahui <sup>[67]</sup>, 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 <sup>[68]</sup> et Ahui <sup>[67]</sup>, 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 <sup>[69]</sup>. Au Maroc, la recherche de BK à l’examen direct était positive chez 70% <sup>[6]</sup> rejoignant ainsi les résultats retrouvés dans l’étude de Sangaré au Burkina Faso qui a rapporté un taux de 89,1% des cas <sup>[70]</sup>. 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 <sup>[71]</sup> toutes les cultures réalisées ont permis d’isoler *Mycobacterium tuberculosis*. Au Burkina Faso, dans la série de Sangaré <sup>[70]</sup>, 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%) <sup>[84,87]</sup>. 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 <sup>[88]</sup>. 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%

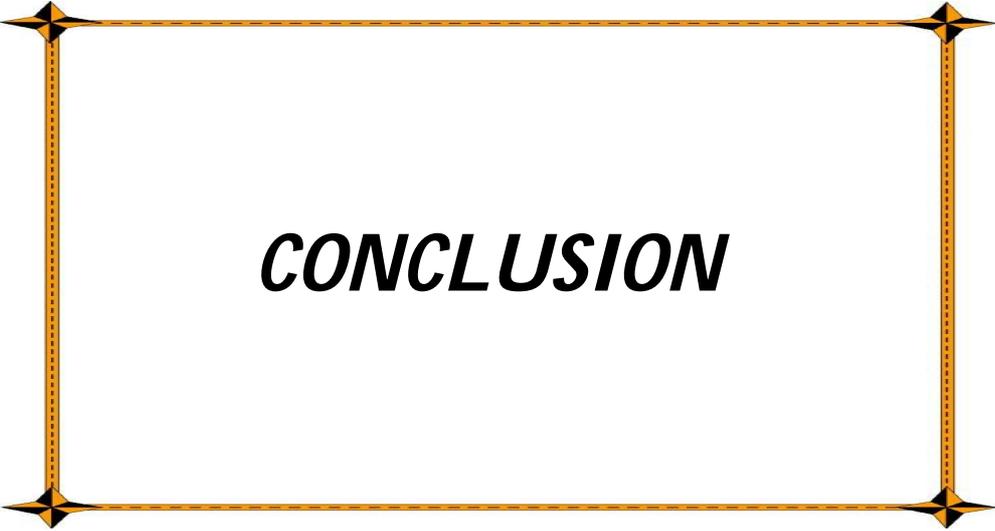
**Tableau 4 :** Prévalence des résistances aux antibacillaires des souches du complexe Mycobacterium tuberculosis dans plusieurs pays

☞ 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 antibiogramme 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<sup>ère</sup> 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 1<sup>st</sup> 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.

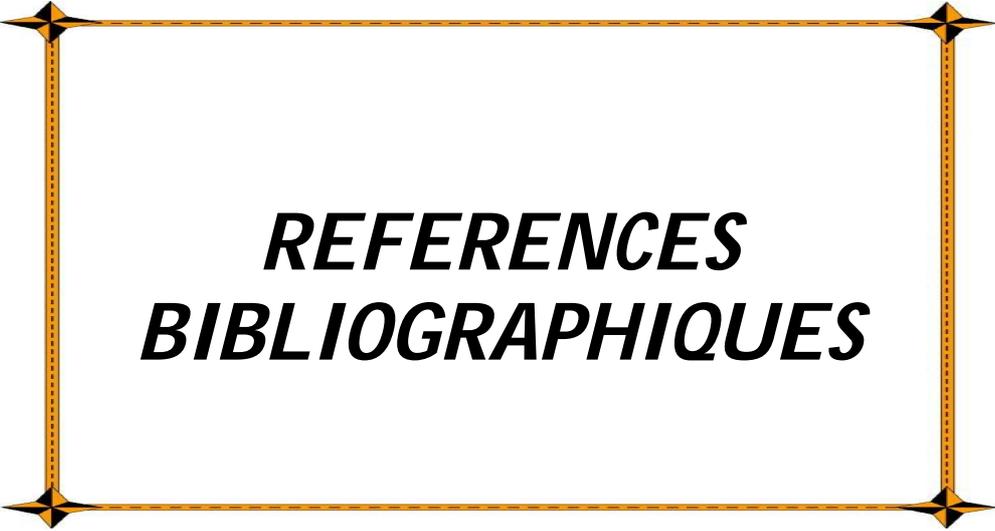
**الوسائل و الآليات:** يتمحور هذا البحث حول دراسة محتملة تمت في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط الذي ضم 36 حالة في بداية سنة 2014. مجموع الحالات استفادوا من دراسة الحساسية ل ( ريفامبيسين، الإيزونيازيد، الستربتومايسين والإيثامبوتول) التي تمت في الوسط السائل (Bactec MGIT). (ATB SIRE 960 تعريف و البحث 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](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](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, Drobniowski 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., Hyeen 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](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](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., Kikvi 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](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 وبأداب 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