

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 354

IMPACT DE RHODOCOCCLUS EQUI
SUR LA PATHOLOGIE HUMAINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Salma REGERAJI

Née le 15 Août 1988

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Pneumonie excavante – Lipoprotéine VapA – Antibiothérapie :
érythromycine-rifampicine.

JURY

Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie		PRESIDENT
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie		RAPPORTEUR
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	}	JUGES
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUHA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUHA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

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 BARDOUNI Ahmed

Pr. EL HASSANI My Rachid

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique

Traumato-Orthopédie

Radiologie

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
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*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
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. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
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. KHARMAZ Mohamed
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. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
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
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
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 Najja

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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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*

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
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
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
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. 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 MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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*

Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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



Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 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. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 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
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
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 HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
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 GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 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*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 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**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A la mémoire de mes grands-pères

*Nous prions tous pour vous
et que vos âmes reposent en paix*

Je dédie ce travail,



A mon cher papa,

MOHAMED REGERAJI,

Mon pilier, mon modèle ultime et mon bonheur.

*Ta patience, ta compréhension, ton encouragement et tes mots
justes m'ont accompagnée durant toute ma vie.*

*Tu es pour moi l'exemple du sérieux, de la droiture
et des sens des responsabilités.*

*Tu es derrière chacun de mes sourires, chacun
de mes pas, et chacune de mes réussites.*

*Unique et irremplaçable, les mots sont impuissants
face à l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*Que Dieu tout puissant, te garde parmi nous, souriant
et en bonne santé.*



A ma chère maman,

*Saida Nasserlh autant de phrases aussi expressives
soient-elles ne sauraient quantifier l'amour,
le respect et l'affection que j'éprouve pour toi,
Source de mon bonheur, ombre de ma réussite, je te dois tout.
Ta présence à mes cotés, tes sacrifices, tes mots doux ont pu
atténuer les difficultés rencontrées tout au long de mon parcours.
Tu es derrière ce que je suis, mon inspiration et mon courage,
Merci d'être ce que tu es.
En ce jour tant attendu, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce
travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse Dieu tout puissant te donner santé, bonheur et sérénité.*



A mes très chers frères Salah et Mounir

*A travers ce travail je vous exprime
tout mon amour et mon affection.*

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même gout.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes.

*Je vous souhaite beaucoup de réussite dans vos études, et j'espère
que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous.*

A mes grands –mères :

Votre présence dans notre famille est le secret de notre bonheur

Vous m'avez comblé d'amour et d'affection, vos prières

et vos encouragements tout au long de mes études

ont été pour moi d'un grand soutien.

*Que dieu vous procure santé et joie pour le restant
de votre vie.*



A mes oncles

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont
été une grande source de motivation pour moi,
Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez*

A mes tantes leurs petites familles

*Je vous remercie pour tous les moments
de joie et de fêtes que nous avons partagés
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression
de ma gratitude et mon grand attachement.*



A tata Doha tata Saida, et leurs petites familles

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont toujours été pour moi d'un grand support.*

*Je vous dédie ce travail avec tout mon amour
et mon affection indéfectible.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

A mes très chères amies

*Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours, vous
êtes plus que des amies, vous êtes des sœurs.*

Je n'oublierai jamais nos stages et nos années d'étude ensemble.

J'espère que demain, sera pour vous plein de joie et de bonheur.



Remerciements



À notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

CHU Ibn Sina Rabat

*Très chère Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*



A notre Maître et Directeur de Thèse

Madame Sakina ELHAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

H.M.I.Med V Rabat

*Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée,
encouragée et soutenue tout au long de ma recherche*

*Vos qualités pédagogiques et professionnelles
sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez
les connaissances et vos qualités humaines font de vous
La maîtresse auquel veulent ressembler vos élèves que nous sommes.*

*Veillez trouver ici, chère Maîtresse, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*



A notre Maître et Juge de thèse

Mr Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

H.M.I.M VRabat

*Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.*



A notre Maître et Juge de Thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

H.M.I.med V

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*



LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

ADN : Acide Déoxyribo-Nucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

ARN : Acide Ribo-Nucléique

CFU : Colony Forming Unit

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CpG : Cytosine phosphate Guanosine

ELISA : Enzyme –Linked Immunosorbent Assay

IgG : Immuno-globuline G

IL : Inter-Leukine

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LB : Lymphocytes B

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LTB : Lavage Trachéo-Bronchique

LTCD4+ /LTCD8+ : Lymphocytes CD4+ /CD8+

NK : Natural Killer

PCR : Polymerase Chain Réaction

PHI :Plama Hyper-immun

PO :Per os

SAA :Sérum Amyloide A

SIDA: Syndrome D'immunodéficience Acquise

Th1/Thé;T helper 1/T helper 2

TR :Température Réctale

Vap :Virulence associated protein

VIH :Virus d'Immunodéficience Humain



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Fig 1 : Aspect microscopique de <i>Rhodococcus equi</i>	7
Fig 2 : Modèle hypothétique concernant l'infection à <i>Rhodococcus equi</i> dans les macrophage alvéolaires (d'après Toyooka et al , ;2005).....	9
Fig 3 : Schéma de l'ilot de pathogénicité (Mejjer et Prescott,2004).....	12
Fig4 : Pouliche atteinte de rhodococcose digestive	16
Fig5 : poumon d'un poulain mort de la broncho-pneumonie à <i>Rhodococcus equi</i> montrant Les gros abcès caractéristiques de la maladie	21
Fig 6 : noeuds lymphatiques caecocoliques hypertrophiés et abcédés à l'autopsie	23
Fig7 : ostéomyélite (abcès osseux) vertébrale à l'autopsie.....	24
Fig 8 : colonies de <i>Rhodococcus equi</i> en culture sur une boîte Columbia à l'acide nalidixique et à la Colimycine(ANC)(Courtoisie de Corinne Sévin)	31
Fig10 : Image radiographique chez un patient atteint de <i>Rhodococcus equi</i>	45
Fig11 : poumon d'un homme atteint d'une tuberculose pulmonaire	48
Fig12 : Histoplasmosse pulmonaire anapath_.....	48
Fig 13 : Examen direct microscopique(encre de Chine) :levure encapsulée.....	50
Fig 14 : pneumocystis carinii vu au microscope grossissement 400	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :Troubles extra-pulmonaires possible lors d'infection à <i>Rhodococcus equi</i> (d'après Cohen et Marten,2007).....	26
Tableau 2 : Différents outils diagnostiques actuels disponibles lors de suspicion de pneumonie à <i>Rhodococcus equi</i> chez le poulain : proposition d'une méthode de diagnostic.....	41
Tableau 3 :Calcul des CMI de l'azithromycine ,de la clarithromycine ,de l'érythromycine ainsi que quelques autres antimicrobiens contre <i>Rhodococcus equi</i> (d'après jacks et al.2003).....	55
Tableau 4 :Synthèse des différents antibiotiques envisageables dans le traitement de la Rhodococcose chez le poulain.....	64

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION	2
II. HISTOIRE DU GENRE RHODOCOCCUS	4
III. EPIDÉMIOLOGIE	6
III-1 Présentation de <i>Rhodococcus equi</i> et des différentes formes.....	6
III.1.1. Caractères généraux de <i>Rhodococcus equi</i>	6
III.1.2.Réservoir et habitat	7
III.1.2.1- Présence de <i>Rhodococcus equi</i> dans l'environnement	7
III.1. 2.2 Portage intestinal de <i>Rhodococcus equi</i>	8
III.1.3 Facteurs de virulence et pouvoir pathogène	8
III.1.3.1 pathogénicité de <i>Rhodococcus equi</i>	8
III.1.3.2 Rôles de la paroi cellulaire dans la virulence de <i>Rhodococcus equi</i> .	10
III.1.3.3 Rôle de l' <i>equi</i> factor dans la virulence de <i>Rhodococcus equi</i>	11
III.1.3.4 Etude du plasmide de virulence de <i>Rhodococcus equi</i>	11
III.1.4 Transmission	12
III.2.1 Prévalence	13
III.2.2.Race.	14
III.2.3.Sexe.	14
III.2.4. Age.....	14
III.3. Répartition de l'infection.	17
. III.3.1. Répartition dans le temps.....	17
III.3.2. Distribution géographique	17
III.3.3. Forme épidémiologique	17

IV .DIAGNOSTIC POSITIF	20
IV. 1.DC chez le poulain(tableau 2)	20
IV.1.1 .Symptomatologie	20
IV. 1.1.1.Différentes formes cliniques.....	20
IV.1.1.1.1. Atteintes respiratoire.....	20
V 1.1.1.2. Atteinte extra-pulmonaire.....	21
IV 1.2.Paraclinique	27
IV 1.2.1.Biologie	27
IV1.2.1.1 Etude du profil inflammatoire	27
IV. 1.2.1.2 Bactériologie.....	28
IV. 1 .2.1.2.1 Choix du prélèvement	28
IV.1.2.1.2.2 Diagnostic direct.....	30
IV.1.2.1.2.3.Diagnostic indirect.....	32
IV1. 2. 2Apport des techniques d'imagerie thoracique.....	36
IV.1.2.2.1. Radiographie thoracique.....	36
IV .1.2.2.2 Echographie thoracique.....	38
IV.1.2.2.3 TDM thoracique.....	40
IV.2.Dc chez l'homme	42
IV.2.1.Clinique	42
V.2.2.Paraclinique.....	43
V.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	47
V.1 Tuberculose pulmonaire	47
V.2. Histoplasmose.....	49
V.3. Nocardiose.....	50
V.4. Cryptococcose	50
V.5. Pneumocytose	51

VI.ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	53
VI.1.Antibiothérapie.....	53
VI.1.1 Sensibilité bactérienne in vitro	53
VI.1.2 Caractéristiques du site d'infection et pénétration.....	56
VI. 1.3.Choix raisonné de l'antibiothérapie.	57
VI.1. 4 .Protocole thérapeutique de l' érythromycine ou dérivés chez le poulain	63
VI .1 .5 . Protocole thérapeutique chez l'homme	65
VI .2 .Thérapeutique adjuvante.....	67
VI.3.Traitement des troubles extrapulmonaires	68
VI .4.Pronostic	69
VI .4.1.Pronostic à court terme.....	69
VI .4. 2 Pronostic à long terme	69
VII.ACTUALIÉS PRÉVENTIVES	72
VII.1. Dépistage précoce de l'infection	72
VII.1.1 Examen clinique collectif.....	73
VI.1.2 Analyses hématologiques	73
VII.1.3 Imagerie.....	73
VII.2 .Prophylaxie sanitaire	75
VII.2.1Contrôle des paramètres environnementaux : air et sol.....	75
VII.2.2Contrôle des paramètres d'élevage	76
VII.3.Immunoprofylaxie	77
VII.3.1 Plasma hyperimmun.....	77
VII.3.2Auto-vaccins.....	79
VII .3.3Vaccination de mères	79
VII.3.4.Chimioprofylaxie	81

VII .4. Progrès concernant la vaccination	81
VII4.1 Les vaccins ADN	82
VII.4.2 Etude concernant les vaccins à peptides de synthèse	83
VII.4.3 Vaccins vivants atténués et mutants auxotrophes	84
VII.4.4 Etude concernant l'utilisation de vecteurs vaccinaux.....	85
VII. 4.5Etude concernant l'utilisation d'adjuvants.....	85
CONCLUSION	88
RESUME	90
BIBLIOGRAPHIE	94



Introduction

I.INTRODUCTION

Rhodococcus equi est un coccobacille à gram positif , intracellulaire , non mobile, non sporulé, présent dans l'environnement et dans le tube digestif des herbivores, il est réputé comme l'une des causes principales de pneumonies chez les poulains à l'échelle mondiale. La forme pulmonaire la plus répandue se manifeste par une pneumonie pyogranulomateuse, pouvant entraîner la mort des poulains .Le traitement de la *Rhodococcose* pulmonaire nécessite une antibiothérapie agressive de longue durée et couteuse.

Les cas d'infection humaine sont rares, mais leur incidence a nettement augmenté depuis l'épidémie du sida .Chez l'homme, il est considéré comme une bactérie opportuniste, il se développe dans 95% des cas sur un terrain immunodéprimé. L'expression clinique la plus fréquente est une pneumopathie , excavante grave.

Un diagnostic précoce et une antibiothérapie adaptée et prolongée sont des conditions nécessaires, mais encore insuffisantes au succès thérapeutique.

Certaines études ont indiqué qu'il y avait une augmentation de la résistance de *Rhodococcus equi* à la rifampicine et à l'érythromycine .Le choix et la durée du traitement dépend de la réponse clinique, de la concentration de fibrinogène et de la résolution des anomalies radiologiques. Ce travail est une étude microbiologique bibliographique descriptive sous forme d'une mise au point traitant les éléments suivants :

- Aspect microbiologique de *Rhodococcus equi*
- Epidémiologie et pouvoir pathogène
- Nouvelles méthodes diagnostiques
- Prévention et traitement



Historique

II. HISTOIRE DU GENRE RHODOCOCCUS

Rhodococcus equi a été isolée pour la première fois en 1923 à partir des poumons des poulains en suède .Les chercheurs ont identifié cette dernière dans une variété d'animaux, y compris les bovins, les chèvres, les porcs, les moutons, les crocodiles, les oiseaux sauvages, les cerfs, les phoques, les marbres et les ours koal. La première infection *par Rhodococcus equi* chez un humain n'a été signalé qu'en 1967,il s'agissait d'un homme de 29ans traité pour une hépatite auto-immune, il a bénéficié d'un traitement par la prédnisone et la 6-mercaptopurine .Il a présenté comme symptomatologie une fièvre et une pneumonie cavitaire , ces symptômes ont été résolus après 8 semaines de traitement par l'érythromycine. Six semaines plus tard, il a développé un abcès sous cutané résolu par la reprise du même traitement.

Seuls 12 autres cas d'infection par *Rhodococcus equi* chez l'homme ont été signalés dans les 15 prochaines années (jusqu'à1983).L'incidence de l'infection a augmenté de façon marquée, coïncidant avec la première infection par le VIH et les progrès de transplantation d'organes.



Epidémiologie

III. EPIDÉMIOLOGIE

III-1 Présentation de *Rhodococcus equi* et des différentes formes

III.1.1. Caractères généraux de *Rhodococcus equi*

Rhodococcus equi est un coccobacille Gram positif, isolé pour la première fois en 1923 par Magnusson, chez un poulain atteint présentant une bronchopneumonie purulente. La bactérie était initialement appelée *Corynebacterium equi* ou *Mycobacterium equi*, la nomenclature officielle autorise toujours la dénomination de *Corynebacterium equi*, cependant ce nom n'est plus beaucoup utilisé.

Les genres *Rhodococcus* et *Nocardia* sont regroupés dans la classe des *Actinobacteria*, sous-classe des *Actinobacteridae*, ordre des *Actinomycetales*, sous-ordre des *Corynebacterineae*, famille des *Nocardiaceae*.

Rhodococcus equi est une bactérie (figure 1) :

- gram positif
- immobile, non flagellée,
- capsulée, non sporulée
- aérobic facultative,
- catalase positive Pléomorphe, pouvant varier d'une forme coccobacillaires à bacillaire : des formes coccobacillaires donnent naissance à de courts bacilles, puis à des filaments plus ou moins ramifiés qui par fragmentation redonnent des coccobacilles
- partiellement acido-résistante

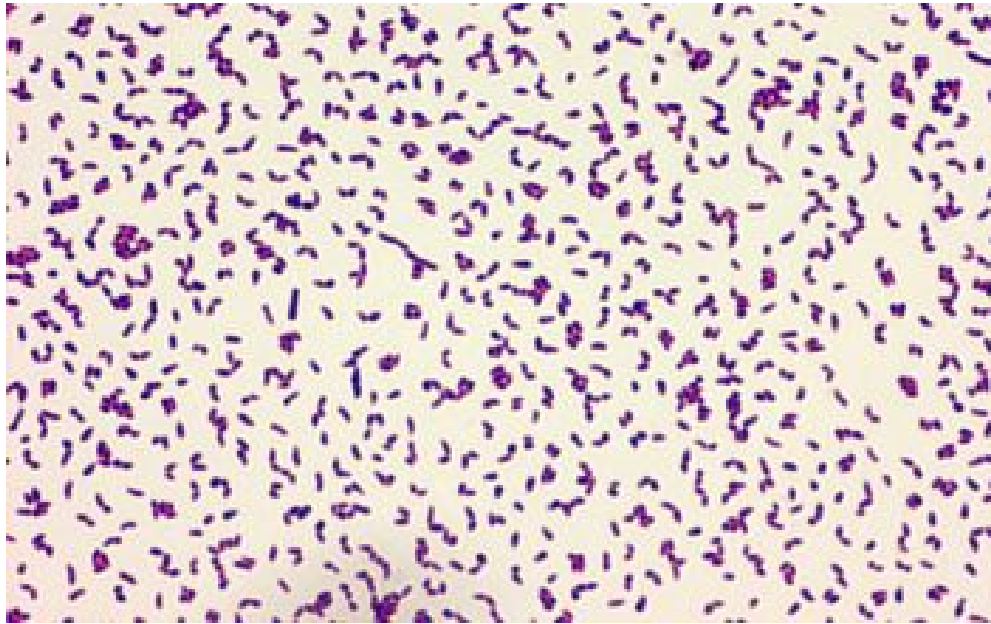


Fig 1 : Aspect microscopique de *Rhodococcus equi*

II.1.2.Réservoir et habitat

III.1.2.1- Présence de *Rhodococcus equi* dans l'environnement

Rhodococcus equi est un germe ubiquitaire retrouvé sur les surfaces des herbivores ; mais aussi dans les ganglions lymphatiques, les amygdales et dans le tractus gastro –intestinal de nombreux animaux.

L'habitat et l'écologie de la bactérie dans les élevages de chevaux ont longtemps été étudiés afin de comprendre quels sont ses réservoirs. Il a été isolé dans les crottins frais de poulinières et de leurs poulains, ainsi que dans le sol jusqu'à 20 cm de profondeur (1). Sa concentration dans la terre varie au cours de l'année, elle augmente entre le mois de mars et juillet (2). Ainsi que sa croissance est favorisée dans le sol à pH neutre à légèrement alcalin, enrichis en acides gras présents dans les crottins des chevaux.

III.1. 2.2 Portage intestinal de *Rhodococcus equi*

Lors d'une étude comparative dans deux élevages japonais, Akai et al. Ont montré que :

La bactérie est présente dans les fèces dès la première semaine de vie, chez des poulains qui développeront la maladie comme chez des poulains qui ne présenteront aucun signe clinique.

Rhodococcus peut utiliser les lipides, ce qui lui permet de survivre et se multiplier dans l'intestin et les fèces des herbivores riches en acides gras (3), considéré comme un hôte normal du tube digestif des chevaux .La présence de la bactérie dans les fèces ne semble pas jouer un rôle déterminant dans l'infection des poulains mais pourrait contribuer à l'acquisition de l'immunité des jeunes animaux contre le germe.

III.1.3 Facteurs de virulence et pouvoir pathogène

III.1.3.1 pathogénicité de *Rhodococcus equi*

Rhodococcus equi est un germe intracellulaire facultatif qui infecte les phagocytes mononucléaires. Dans le tissu pulmonaire, ce sont les macrophages alvéolaires qui sont infectés.

Après phagocytose, les phagosomes contenant les bactéries commencent leur maturation, jusqu'au stade d'endosome précoce. Les souches virulentes de *Rhodococcus equi* ont la capacité de bloquer le processus de maturation empêchant l'acidification de l'endosome et la fusion avec les lysosomes (4) .Il continue à se multiplier dans les macrophages causant leur mort par nécrose(5) ; ceci entraîne une réaction Pyogranulomateuse conduisant à la formation d'abcès(figure 2).

Afin de survivre au sein des macrophages alvéolaires, la bactérie doit s'adapter au milieu de vie intracellulaire auquel s'ajoutent de nombreux mécanismes antibactériens .La résistance à une baisse du pH ne semble pas différente entre des souches non pathogènes et les souches possédant le gène de virulence. En revanche, en présence d'H₂O₂ certains gènes du plasmide de virulence sont sur exprimés (6) .L'équipement cellulaire de *Rhodococcus* lui permet de se développer dans les vacuoles de macrophages pauvres en acides aminés et riches en lipides (7).Par ailleurs, son métabolisme anaérobie facultatif lui permet de se développer dans un tissu nécrotique.

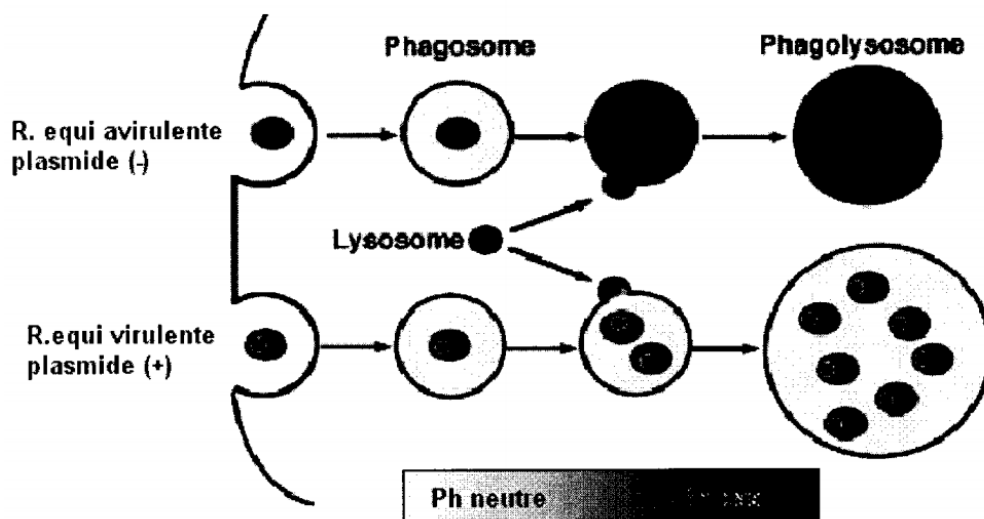


Fig 2 : Modèle hypothétique concernant l'infection à *Rhodococcus equi* dans les macrophage alvéolaires (d'après Toyooka et al , ;2005)

Après la phagocytose ,les phagosomes contenant les souches virulentes ou avirulentes de *Rhodococcus equi* fusionnent avec les lysosomes .Comme les souches avirulentes sont dépourvues de plasmide ,elle ne peuvent pas survivre dans le compartiment acide des phagolysosomes .Les souches virulentes possédant le plasmide ,suppriment cette acidification ,survivent et se multiplient dans les phagolysosomes.

III.1.3.2 Rôles de la paroi cellulaire dans la virulence de *Rhodococcus equi*

La paroi de *Rhodococcus equi* est constituée de polymères de mannose, glucose , rhamnose et d'acide glucuronique . 27 sérotypes de capsules sont connus pour *Rhodococcus equi* .Les sérotypes 1 et 2 sont le plus souvent retrouvés sur les souches isolées à partir de poulains malades, mais il n'y a pas de corrélation entre le sérotype et la virulence de la souche (8).

La perte de la structure de la capsule ne supprime pas la phagocytose des bactéries et préserve le pouvoir pathogène de la bactérie (9). Donc la paroi permettrait d'améliorer la résistance de la bactérie dans les vacuoles de la phagocytose (10).

Les antigènes capsulaires seraient un indicateur de l'origine géographique de la souche, mais ne sont pas responsables de la pathogénicité de *Rhodococcus equi* .

III.1.3.3 Rôle de l'equi factor dans la virulence de *Rhodococcus equi*

L'equi factor regroupe deux enzymes sécrétées par la bactérie, la phospholipase C et le cholestérol oxydase.

Le cholestérol oxydase pourrait contribuer à la dégénérescence des membranes des macrophages, fournissant alors des acides gras disponibles pour la croissance de la bactérie.

Cependant, les bactéries mutantes ne possédant pas cette enzyme sont toujours capables de se multiplier dans les macrophages et sont autant pathogènes que les souches sauvages pour les poulains et les souris (11).

III.1.3.4 Etude du plasmide de virulence de *Rhodococcus equi*

Toutes les souches pouvant induire expérimentalement la maladie ou retrouvées dans les lésions de pneumonie à *Rhodococcus equi* possédant une lipoprotéine appelée vapA. Cette lipoprotéine est codée par le gène vapA intégré dans le plasmide de virulences dont la délétion entraîne la disparition du pouvoir pathogène de la souche (12).

A ce jour, nous avons 12 types de plasmides de virulence avec des profils de restriction différents ; ces différences semblent être des marqueurs géographiques à l'origine de la souche (13).

Le plasmide de virulence héberge les gènes codant les protéines nécessaires au blocage de la maturation des endosomes après la phagocytose de *Rhodococcus equi*, à la survie et à la multiplication intracellulaire de la bactérie (vapA,vapC-vapI,pseudo vapE)(14).Un îlot de pathogénicité(Figure 3) regroupe les sept gènes vap(vapA,vapC,vapD,vapE,vapF,vapG,vapH)

Toutes les protéines codées par ces gènes ont une extrémité C-terminale similaire qui correspondrait soit à la zone d'ancrage des protéines dans la membrane, soit à une zone antigénique commune pour ces sept protéines.

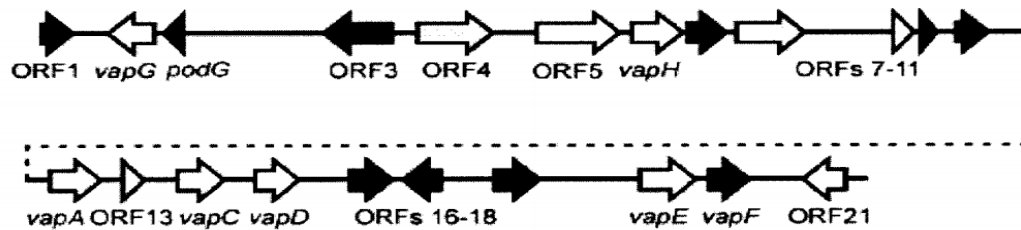


Fig 3 : Schéma de l'îlot de pathogénicité (Meijer et Prescott,2004)

Les flèches indiquent la position et la direction de transcription des gènes situés dans l'îlot de pathogénicité. Les flèches blanches indiquent les gènes codant les protéines et possédant une séquence signal leur permettant par la suite d'être exprimés. Les flèches grises indiquent les deux régulateurs transcriptionnels codés par l'îlot de pathogénicité.

III.1.4 Transmission

L'infection humaine a pour origine une inhalation à partir du sol, une inoculation par une blessure, ou une ingestion par le tractus digestif. L'exposition aux animaux domestiques (chevaux, porcs) peut aussi jouer un rôle. *Rhodococcus equi* est présent dans le sol de 50-95 % des fermes et les concentrations sont élevées dans les fèces de chevaux (14). Les autres voies d'infection comme la colonisation ou la transmission interhumaine sont mal connues. Plusieurs cas d'infections nosocomiales ont été rapportés et la transmission de patient à patient a été impliquée chez 2 patients HIV.

III.2.Population affectée

III.2.1 Prévalence

La bactérie est responsable de nombreuses complications, le plus souvent chez les patients immunodéprimés. Dans une revue de Verville et al(1994),environ 47% des patients infectés par le VIH et 17 % des patients immunodéprimés non liés au VIH. Les rechutes sont également fréquentes après l'arrêt des antibiotiques. Un cite important de rechute extrapulmonaire est le système nerveux central.

Le taux global de mortalité par la bactérie est d'environ 25%.Dans deux rapports différents, de Cornish et al(1999) et de Harvey Sunstrum(1991),le taux était de 50 à 55% chez les patients infectés par le VIH et de 11% chez les patients immunocompétents. Depuis l'apparition d'une thérapie antirétrovirale hautement active(HAART), les taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH ont diminué.

Chez les jeunes poulains, le taux de morbidité à travers le monde varie de 5 à 17%(données de l'AFSSA, 2006).Il existe peu de travaux sur cette affection en France, contrairement aux pays anglo-saxons. Le taux de morbidité a été

estimé aux Etats- unis à une moyenne de 9%.Dans les élevages atteints , plus de la moitié des poulains sont affectés, et 15% d'entre eux y succombent (15).

Les taux de mortalité sont très variables suivant les élevages .Une étude dans le kentucky relève un taux de mortalité de 17%, une seconde rapporte des taux compris entre 12,5% et 42% au texas (16).Des taux de mortalité supérieurs à 80% ont déjà été décrits dans des études plus anciennes (17)

D'après les données de l'AFSSA(2006) d'une étude réalisée en basse Normandie de 1986 à 2004 sur 1352 poulains, le taux de mortalité était de 11,9%.*La Rhodococcose* apparait généralement de manière sporadique dans la majorité des élevages. Cependant un certain pourcentage est atteint de façon endémique chaque année et montre de réelles difficultés à éradiquer la maladie, une fois celle-ci installée.

III.2.2.Race.

Toutes les races peuvent être atteintes par *la Rhodococcose*. L'existence de prédispositions raciale a été rapportée mais les résultats diffèrent suivant les études et la localisation géographique (16,18).

III.2.3.Sexe.

Dans toutes les infections, le ratio homme-femme est d'environ 3. La raison de cela n'est pas claire ; Cependant, parmi les patients immunodéprimés, la prédilection chez les hommes s'explique par la prévalence plus élevée de l'infection par le VIH chez les hommes.

Chez les équidés, aucune prédisposition à l'infection due au sexe n'a été clairement mise en évidence.

III.2.4. Age

Des infections à base de risque ont été décrites dans tous les groupes d'âge, à partir des nourrissons aux personnes âgées . Les examens séparés ont trouvé un âge moyen de l'infection entre 34 et 38 ans.

Un tiers des infection survient chez les enfants atteints du VIH et de tumeurs malignes hématopoïétiques, sous traitement par immunosuppresseurs associés à la chimiothérapie.

La pneumonie causée par *Rhodococcus equi* atteint principalement les poulains entre 1 et 6 mois (figure 4). Les poulains âgés de 30 à 60 jours sont les plus sensibles, mais l'infection est décrite chez les animaux âgés de 8 à 169 jours (19)

Le moment auquel les poulains s'infectent n'est pas clairement établi.

Au regard de la distribution de l'âge d'apparition de la pneumonie, la période à risque est celle où les anticorps maternels chutent, c'est-à-dire vers 2-3 mois, bien que cette hypothèse soit largement acceptée, Horwitz et al. (2001) ont émis l'hypothèse que les poulains étaient infectés bien plus tôt, dans les premiers jours de leur vie. En effet, *Rhodococcus equi* a pu être isolée dans les fèces de poulains de 3 jours suggérant qu'ils sont exposés très tôt à l'agent pathogène (20).



Fig4 : Pouliche atteinte de rhodococcose digestive

III.3. Répartition de l'infection.

. III.3.1. Répartition dans le temps

Les cas cliniques de la pneumonie à *Rhodococcus* ont une incidence saisonnière. En climat tempéré, l'infection chez le poulain s'exprime surtout au printemps et au début de l'été, c'est-à-dire lors des mois chauds et secs. Les temps poussiéreux et venteux étant favorables à l'aérosolisation des particules de poussière issues du sol contenant *Rhodococcus equi* et une température chaude (30°C) étant favorable à sa croissance.

III.3.2. Distribution géographique

L'infection à *Rhodococcus equi* existe dans l'ensemble des pays où se pratique l'élevage des chevaux. Le germe a été isolé sur tous les continents à l'exception de l'antarctique. La contamination des élevages équin a été étudiée (15) le germe (souches virulentes) a été isolé dans 68,3% des prélèvements du sol provenant de six élevages et dans 56 % des prélèvements de crottins frais, provenant de 123 élevages, situés essentiellement en Normandie.

Ces dernières années, de nombreuses études ont été réalisées concernant la caractérisation moléculaire du gène vap A dans plusieurs pays.

III.3.3. Forme épidémiologique

La maladie évolue selon un mode sporadique à enzootique dans certains élevages mais finalement, peu identifiée dans la majorité des autres élevages.

On noterait une prévalence de 1,2 % en 2004 dans les élevages de Basse-Normandie (données AFSSA, 2006)

. La présence de souches virulentes dans le sol dans un élevage donné pourra engendrer l'apparition des cas de Rhodococcose, alors dans un autre élevage, à un degré d'exposition comparable, les animaux restent indemnes.



IV .DIAGNOSTIC POSITIF

IV. 1.DC chez le poulain(tableau 2)

IV.1.1 .Symptomatologie

IV. 1.1.1.Différentes formes cliniques

IV.1.1.1.1. Atteintes respiratoire.

Chez les poulains, la pneumonie à *Rhodococcus equi* se manifeste typiquement par une bronchopneumonie chronique suppurée associée à un phénomène abcédatif extensif et à une lymphadénite suppurée(figure5) .Seuls les poulains présentent naturellement des pneumonies suppurées .Chez les chevaux adultes , elles apparaissent en cas d'immunodépression marquée ou d'affection intercurrente.Les signes cliniques sont le plus souvent insidieux, inconstants et non spécifiques au stade précoce de la maladie. On observe une hyperthermie modérée ($T > 38,5^{\circ}\text{C}$) , une intolérance à l'exercice, une tachypnée légère à modérée. L'affection progresse sur plusieurs semaines . Les poulains deviennent léthargiques, perdent de l'appétit.Une étude menée aux Etats-Unis en 2005 (18) rapporte une hyperthermie dans 94% des cas, ainsi que du jetage dans 51 % des cas. La présence de toux et de jetage est inconstante. Généralement, chez les jeunes poulains .Les facteurs de prédisposition restent incertains bien qu'on suppose qu'ils soient liés à une immaturité relative du système immunitaire des poulains (21 ; 22 ; 23).

Un syndrome plus aigu mais beaucoup plus rare de pneumonie à *Rhodococcus equi* a également été identifié. Les poulains meurent en quelques heures à quelques jours et montrent des signes de détresse respiratoire aiguë correspondant à une pneumonie de type interstitielle miliaire(24). Une association avec pneumocystis est souvent observée dans ces cas (25)



Fig5 : poumon d'un poulain mort de la broncho-pneumonie à *Rhodococcus equi* montrant Les gros abcès caractéristiques de la maladie

V 1.1.1.2. Atteinte extra-pulmonaire.

Les troubles extra-pulmonaires sont assez fréquents lors d'infection à *Rhodococcus equi* chez le poulain (Tableau 1). De plus, ces troubles sont observés plus souvent chez les animaux plus âgés.

➤ .Atteinte abdominale

Rhodococcus equi peut également se manifester chez le poulain sous la forme d'une entérite ulcérate associée ou non à une pneumonie (26,27)

L'affection alors caractérisée par une entérocolite ulcérate multifocale ainsi que par une typhlite autour des plaques de Peyer .Une inflammation suppurative et granulomateuse des nœuds lymphatiques mésentériques y est généralement associés(figure 6).

L'atteinte digestive est la forme extra-pulmonaire la plus courante, en effet, dans 50% des cas de pneumonies à *Rhodococcus equi* ,des troubles digestifs sont également observés (25)

Un abcès rénal ou hépatique est également possible, mais restent rare. Les signes associés sont de la fièvre, une diarrhée légère et de la léthargie(Figure 5) ;.

Chez les chevaux adultes et immunodéprimés , une pneumonie ou une entérite ont déjà été documentées (28,29)



Fig 6 : noeuds lymphatiques caecocoliques hypertrophiés et abcédés à l'autopsie

➤ **Atteinte musculo-squelettique.**

Plus rarement, une arthrite (septique ou non), une polysynovite à médiation immune, une ostéomyélite(30) ou une discospondylite (31) associés ou non à des signes digestifs ou respiratoires peuvent être observées .Les articulations les plus touchées par la polysynovite à médiation immune sont les articulations tarso- crurale, carpienne et fémoro-patellaire (25).Une boiterie légère associée à une effusion articulaire est souvent le signe clinique observé. Lors d'arthrite septique ou d' ostéomyélite(figure 7) la dissémination de la bactérie par voie hématogène reste l'explication retenue . Les symptômes sont liés au site osseux affecté .Une ataxie est liée à une ostéomyélite des corps vertébraux alors qu'un syndrome queue de cheval peut être rencontré lors de la discospondylite ou d'abcès paravertébral.



Fig7 : ostéomyélite (abcès osseux) vertébrale à l'autopsie

➤ **Forme cutanée**

Rhodococcus equi peut également causer ,chez des animaux plus âgés , une cellulite ou des abcès cutanés ,résultat d'une atteinte de l'intégrité de la barrière cutanée .Un environnement sale et humide contribue au

Développement de l'infection. Une lymphangite distale des membres associée à une invasion cutanée de larves de strongyloides(24) est possible .Les lésions engendrées par les larves permettent l'entrée de la bactérie

➤ **Forme oculaire**

Une uvéite stérile à médiation immune est parfois décrite (17)

➤ **Forme abortive**

Rhodococcus equi a occasionnellement été impliquée dans des cas d'avortements et de placentites (32). Les avortements survenaient en général entre le 8^{ème} et le 11^{ème} mois de gestation. Tous ces troubles extra-pulmonaires se manifestent souvent bien avant les signes respiratoires, lorsqu'ils y sont associés. par conséquent, dans un contexte d'infection endémique à *Rhodococcus equi*, ces signes doivent faire penser à une Rhodococcose

Tableau 1 :Troubles extra-pulmonaires possible lors d'infection
à *Rhodococcus equi* (d'après Cohen et Marten,2007)

Fréquents	Rares
Lymphadénite abdominale	Ostéomyélite
Entérocolite /typhlite granulomateuse avec ou sans diarrhée	Arthrite septique
Péritonite	Discospondylite
	Abcès paravertébral
	Pleurésie
	uvéite /kérato-uvéite
	Lymphadénite médiastinale
	Pyogranulome hépatique
	Anémie hémolytique à médiation immune
	péricardite
	Empyème des poches gutturales
	Laryngite granulomateuse
	Sinusite septique
	Dermatite pyogranulomateuse
	Effluvium télogène
	Pyélonéphrite

IV 1.2.Paraclinique

IV 1.2.1.Biologie

IV1.2.1.1 Etude du profil inflammatoire

➤ Fibrinogène et leucocytes.

(Etude du profil inflammatoire) L'un des résultats les plus constants lors d'abcès pulmonaires est l'hyperfibrinogénémie.une leucocytose neutrophilique associée ou non à une monocytose est également rencontrée .Lors de formes plus chroniques , une anémie légère à modérée ainsi qu'une hyperglobulinémie peuvent être observées(33)

Une étude de Giguère(34) a évalué la valeur diagnostique de la mesure des Concentrations en leucocytes et en fibrinogène pour la détection précoce des infections à *Rhodococcus equi* dans un élevage ou la maladie évoluait selon un mode enzootique. Des prélèvements de sang ont été réalisés sur 162 poulains à 4 semaines d'intervalle .La spécificité et la sensibilité de ces deux tests à différents seuils ont été calculés.En combinant les deux tests, on obtenait 85% de sensibilité et 74% de sensibilité au seuil de 13000 leucocytes / μ L et de 500mg/dl de fibrinogène plasmatique. Généralement ,il est accepté qu'un comptage leucocytaire supérieur à

13000cellules/ μ L et qu'une concentration en fibrinogène plasmatique supérieur à 600mg /dl obtenus dans un élevage ou la prévalence de pneumonies à *Rhodococcus equi* est élevée, sont significatifs et encouragent à la poursuite d'investigations complémentaires. Les poulains présentant ces critères sont donc de bons candidats à l'imagerie même s'ils présentent peu de signes cliniques.

➤ . **Concentration en Amyloïde A sérique**

On a récemment cherché à mesurer la concentration plasmatique en AAS, protéine marqueur très précoce de l'inflammation aigüe .L'objectif était d'évaluer le pouvoir diagnostique d'un tel test dans le cadre d'un dépistage, où dans un contexte clinique (18). Cette étude se basait sur les résultats d'une expérience précédente (35) ,ou l'on a pu mettre en évidence l'efficacité supérieure de la mesure de la concentration en AAS par rapport au comptage leucocytaire et à la fibrinogénémie dans la surveillance et la réponse au traitement des pneumonies à *Rhodococcus equi* . Cependant l'étude de Cohen a conclu que la mesure des concentrations en AAS n'étaient efficaces ni dans le diagnostic, ni dans le dépistage d'une pneumonie à *Rhodococcus equi*

IV. 1.2.1.2 Bactériologie

IV. 1 .2.1.2.1 Choix du prélèvement

➤ **1Prélèvement naso-pharyngien**

Les poulains atteints de pneumonies à *Rhodococcus equi*, *toussent activement et contaminent la muqueuse nasopharyngée de sécrétion contenant le germe pathogène .Des prélèvements à cet endroit à l'aide de compresses ont été effectués dans plusieurs études et la pertinence de cette méthode ,évaluée (36 ,37).*

➤ **Lavage trachéobronchique et lavage bronchoalvéolaire.**

Le prélèvement d'exsudat trachéobronchique par LTB est depuis longtemps considéré comme une référence en matière d'échantillonnage diagnostique(17). Néanmoins, un LTB par aspiration transtrachéale présente un risque considérable pour des poulains en détresse respiratoire. Réaliser un LTB

par endoscopie est moins stressant. Une évaluation cytologique par LBA permet d'orienter le diagnostic lors de résultats positifs en culture sur des animaux cliniquement sains(25)

➤ **Prélèvement des fèces**

L'excrétion fécale de souches *Rhodococcus equi* virulentes et avirulentes joue un rôle important dans la contamination du sol dans les élevages. Sa concentration dans les matières fécales chez les chevaux adultes se situe entre

100-1000 bactéries/g de fèces (comprenant moins de 10% de souches virulentes), chez les poulains celle-ci atteint 1000-10000 bactéries/g de fèces (comprenant 10-40% de souches virulentes).

➤ **Prélèvement sanguin**

L'obtention d'exsudat par LTB n'est pas recommandée chez les poulains présentant une détresse respiratoire sévère. De plus, cette technique est peu commode pour un diagnostic de routine dans des élevages de taille importante ou la maladie évolue selon un mode enzootique et ou un large échantillon de poulains doit être prélevé. Une méthode moins invasive et plus pratique comme un prélèvement sanguin constitue une bonne alternative.

La bactériémie, si toutefois elle a lieu dans le cas d'une infection à *Rhodococcus equi*, est très brève. On cherchera plutôt à détecter les Ig G anti-*R. equi* présentes dans le plasma prélevé chez les poulains testés.

➤ **.Prélèvement intra- articulaire**

Les synovites due à *Rhodococcus equi* sont le plus souvent non septiques et sont le reflet d'une inflammation à médiation immune. La présence des bactéries dans le liquide d'effusion articulaire est extrêmement rare.

IV.1.2.1.2.2 Diagnostic direct.

➤ **Diagnostic bactériologique**

Un examen cytologique direct des sécrétions trachéales par coloration GRAM possède une bonne valeur prédictive vis-à-vis des résultats de la culture et permet de commencer directement le traitement en attendant les résultats définitifs. La présence de bactéries pléomorphes, GRAM+, intracellulaires dans ces sécrétions, restent hautement évocateur.

Rhodococcus equi pousse bien sur gélose ordinaire, c'est une bactérie peu exigeante, en ce qui concerne les souches avirulentes. Les colonies prennent une coloration rosée au bout de 24 à 48 heures d'incubation, et mesurent 1 à 3 mm de diamètre. Les résultats définitifs sont obtenus en 2 à 7 jours, voire plus si une antibiothérapie a été mise en place sur l'animal avant prélèvement

Sur milieu enrichis, des colonies sont visibles au bout de 16 à 18 heures à 37°C, elles sont d'aspect ronds, lisses et mucoides, de couleur rose-saumon, 3 à 5 mm de diamètre (figure 8).

Les 3 principaux milieux sélectifs utilisés pour l'isolement de *Rhodococcus* qui sont le milieu NANAT, le milieu CAB-Z et le milieu CAB-Z modifié (ajout

d'un antifongique, l'anisomycine).Ce derniers'avérant être significativement plus sélectif que les 2 autres et donc plus adapté à la recherche des souches virulentes de *Rhodococcus equi* (38).Cependant, même si la proportion de souches virulentes cultivées est nettement augmentée grâce à ce milieu, on ne peut distinguer les souches virulentes des souches avirulentes par culture bactériologique ,la différence sera mise en évidence par méthode PCR.



Fig 8: colonies de *Rhodococcus equi* en culture sur une boîte Columbia à l'acide nalidixique et à la Colimycine(ANC)(Courtoisie de Corinne Sévin) .

➤ **Méthodes PCR**

La méthode PCR (Polymérase Chain Réaction) peut détecter des micro-organismes à croissance lente, difficile ou même impossible à cultiver. Les analyses par méthodes PCR sont de plus en plus utilisées afin d'identifier la présence d'ADN de *Rhodococcus equi* dans un échantillon. Néanmoins la présence d'inhibiteurs dans les prélèvements (en particulier les crottins) peut conduire à des faux négatifs, tout comme la présence de contaminants environnementaux à des faux positifs, il en résulte une sensibilité et une spécificité variable. Les résultats sont obtenus en général en 1 à 2 jours

IV.1.2.1.2.3. Diagnostic indirect

➤ **Sérologies**

Le plasmide de virulence joue un rôle important dans la survie et la réplication de *Rhodococcus equi* à l'intérieur de macrophages. Des études ont pu montrer que la détection d'un titre élevé en anti-corps anti-VapA est un bon marqueur de l'infection. Le test diagnostique doit donc être très sensible mais aussi de bonne spécificité permettant d'éviter les faux positifs et donc des traitements inutiles. Un test de bonne sensibilité mais avec une spécificité inférieure à 50% donne une faible valeur prédictive positive.

❖ **ELISAs**

La performance de 4 ELISAs (ELISA-6939, ELISA33701, ELISA-VapA et ELISA-California) ont été évalués pour le diagnostic de pneumonie à *Rhodococcus equi* chez le poulain(39). Pour chaque analyse sérologique, la sélection d'un seuil bas de positivité au test a conduit à une bonne sensibilité mais peu de spécificité. la meilleure performance a été obtenue pour la méthode

ELISA-California avec un seuil de dilution positif à 40%, une spécificité de 88% et une sensibilité de 59%. Il a donc été conclu que ces analyses sérologiques ne permettaient pas de différencier les poulains atteints des poulains sains et ne sont donc pas de bons outils diagnostiques, menant soit à une antibiothérapie inutile ou alors à la non détection de poulains atteints. La faible valeur diagnostique des tests sérologiques peut s'expliquer de différentes façons. D'une part, l'exposition très répandue à *Rhodococcus equi* des poulains, dès leur plus jeune âge conduit à une production active d'anticorps sans pour autant qu'il y ait expression de signes cliniques. D'autre part, les anticorps maternels donnent des résultats positifs aux tests ELISA. Enfin, il est possible que certains poulains, du fait de leur jeune âge, n'aient pas la capacité à synthétiser suffisamment d'Ac pour que ceux-ci soient détectables par les tests, du moins, au début de l'infection. Dans ce cas, une cinétique d'Ac est à envisager.

❖ -EpitopeB

Vanniasinkam a étudié l'extrémité N-terminal de l'épitopeB de VapA (40) et a proposé une technique ELISA basée sur ce peptide très immunogène comme test diagnostique fiable dans la détection de *Rhodococcus equi*. Cette région correspondant aux peptides 11 à 14 de VapA, est la plus hydrophile de toute la protéine. En réalité, VapA est une protéine de surface hydrophobe dans sa grande majorité. La fraction hydrophile se situe probablement au contact de la cellule et elle est capable d'interagir avec le système immunitaire de l'hôte.

On a également comparé cette technique ELISA avec celle basée sur la bactérie entière. Cette dernière présentait une sensibilité et une facilité de réalisation moindres. Des études ultérieures ont montré la valeur diagnostique de cette technique ELISA (41) dans les élevages endémiques. Le titre en anticorps

ig G maternels spécifiques de cet épitope chez les poulains nouveau-nés, ainsi que la séroconversion ont également été mesurés. Les Ac maternels déclinant à partir de 2 semaines d'âge, la séroconversion contre *Rhodococcus equi* exprimant VapA pouvant être détectée à l'âge de 4 semaines et les Ac contre

l'épitope B atteignant un pic entre 6 et 8 semaines, il a été conclu que le moment optimal de l'utilisation de cette ELISA se situait entre 4 et 6 semaines. Il est donc possible que cette ELISA puisse être une aide future dans l'identification des poulains atteints avant même l'apparition des signes cliniques si les poulains sont testés à 4 semaines environ. La sensibilité de ce test augmente avec l'âge, alors que la spécificité décroît. De plus, les titres élevés en Ac retrouvés chez quelques poulains sains montrent toute l'importance du choix optimal du moment pour le prélèvement, afin de différencier correctement les poulains atteints des porteurs sains. Plus l'animal est âgé, plus ses chances d'avoir été en contact avec *Rhodococcus equi*, sans pour autant l'infecter, sont grandes. Phumona a également montré (42) que la détection d'Ac anti VapA de type ig

Gb, plutôt que celle des Ac totaux augmentait la valeur diagnostique de ce test. En effet, les poulains atteints de Rhodococcose présentent des titres significativement plus élevés en ig Gb alors que les poulains sains exposés et les chevaux ont des titres élevés en igGa(43).

Les résultats sont obtenus en 2 jours. Idéalement ce test pourrait être utilisé afin d'évaluer le titre en anticorps à une semaine d'intervalle pendant les premières semaines de vie jusqu'à ce qu'une hausse rapide soit détectée, signe d'une infection par la bactérie. Il apparaît donc plutôt comme un test de dépistage qu'un test de diagnostic.

➤ **Diagnostic immunohistochimique**

Cette méthode est relativement peu chère et ne requiert pas ,contrairement à la PCR, de matériel Spécifique .En comparaison à l'immunofluorescence , les préparations immunohistochimiques peuvent être examinées à la simple lumière du microscope et peuvent se conserver pendant un certain temps .de plus elle permet l'étude de la cellule et la morphologie des tissus.

Une étude de Szerdi(44) permet de détecter *Rhodococcus equi* ainsi que les cellules inflammatoires dans les exsudats trachéaux des poulains atteints en seulement 2 heures .l'objectif de cette étude était de développer une méthode de détection rapide à partir des frottis provenant des organes atteints de poulains morts de Rhodococcose ,ainsi que de démontrer la pertinence diagnostique d'une méthode immunohistochimique dans la détection de la bactérie dans les exsudats trachéaux de poulains atteints mais vivants.

Cette méthode a montré une sensibilité identique voire supérieure à la culture bactériologique. Elle propose donc une alternative intéressante dans la détection rapide de *Rhodococcus* en post mortem, voire une piste éventuelle dans le diagnostic des pneumonies à partir des exsudats trachéaux de poulains vivants.

IV1. 2. 2Apport des techniques d'imagerie thoracique

IV.1.2.2.1. Radiographie thoracique.

L'examen radiographique thoracique est un outil diagnostique puissant dans la détection d'abcès pulmonaires.

A la radiographie, on peut constater la présence d'opacités focales, bien délimitées, ovales, de type tissus mous, sans bronchogramme visible (45).

Des lésions abcédatives sont observables lorsque l'infection est à un stade avancé(46).

D'autres images sont à rechercher et peuvent être très variables allant d'une opacité interstitielle à une opacité alvéolaire très marquée par endroit ou à un poumon consolidé (47). On les rencontre à des stades plus précoces de l'infection. La radiographie thoracique nous permet d'estimer la sévérité des lésions mais aussi de suivre la réponse au traitement.

Bien que l'examen radiographique soit considéré comme la méthode de référence en matière de détection d'abcès pulmonaires (figure 9) dus à *Rhodococcus equi*, son application reste limitée par le lieu d'examen. Une technique d'imagerie alternative de terrain tout aussi efficace est nécessaire.

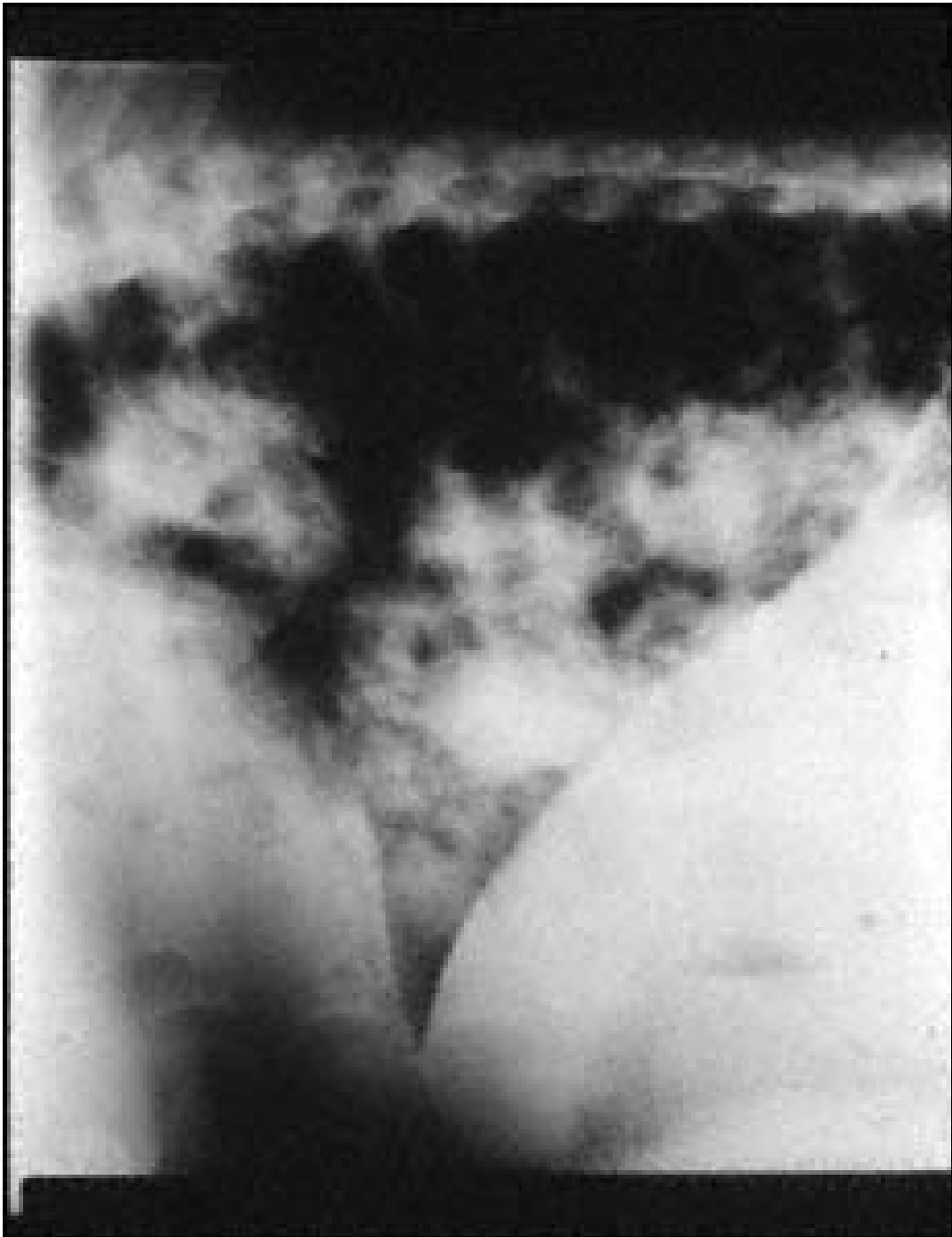


Fig9 : image radiographique montrant les abcès pulmonaires chez un poulain atteint de *Rhodococcus equi*

IV .1.2.2.2 Echographie thoracique

L'échographie est en général considéré comme un test peu sensible dans la détection de lésions pulmonaires situées en profondeur. En effet ,les ultrasons sont réfléchis par l'interface aérique du poumon sain ,seule la surface pleurale est visualisable .Néanmoins ,il a été suggéré que lors de pneumonie ,la périphérie des poumons était souvent affectée .La possibilité de détection des lésions dues à *Rhodococcus equi* est alors rendue possible par échographie.

L'échographie thoracique fait désormais partie intégrante de la pratique équine et fournit des informations précieuses sur les poumons , la cavité pleurale et le médiastin , directement sur le terrain, à l'aide d'un échographe portable.

La plupart des poulains atteints présentent des abcès pulmonaires en périphérie des poumons .L'échographie constitue donc un moyen diagnostique précieux.

L'aire à examiner doit inclure les deux cotés du thorax et s'étendre du troisième au seizième espace intercostal.

On utilise en général une sonde à haute fréquence permettant une profondeur de champ de 4 à 8 cm(48)

Les images physiologiques du poumon sont à connaitre. Un poumon normal apparait comme une ligne hyperéchogène brillante .cette dernière représente l'air présent dans les alvéoles pulmonaires en contact avec la plèvre viscérale.

L'anomalie la plus fréquente lors d'affection pulmonaire est la détection de queues de comètes .Ce sont des artéfacts créés par la présence d'une petite zone de liquide ou d'infiltrat cellulaire, créant une fenêtre acoustique, juste en dessous de la plèvre viscérale. En clair ils correspondent à des irrégularités de la plèvre viscérale.Un abcès pulmonaire apparait comme un nodule cavitaire, de

taille variable, bien délimité dans le Parenchyme pulmonaire. La zone cavitaire est généralement moins échogène que la zone parenchymateuse adjacente consolidée et hypoéchogène. Les abcès sont encapsulés. Ces capsules apparaissent plus échogènes que le contenu qu'elles entourent. On observe ni bronchiole, ni vaisseau sanguin au centre de l'abcès. Si du gaz est présent à l'intérieur de l'abcès, on observe de multiples foyers hyperéchogènes et irréguliers.

Un épanchement pleural est parfois associé à ces lésions. L'échographie pulmonaire rend possible la réalisation de biopsies ou de cytoponction échoguidées afin de préciser le diagnostic.

-Echographie ou radiographie thoracique : que choisir ?

Une étude de Ramirez (49) a comparé l'efficacité et l'utilité de la radiographie et de l'échographie dans l'évaluation des pneumonies à *Rhodococcus equi*. Il a été conclu que l'échographie était une technique d'imagerie pertinente et efficace dans la détection d'atteinte pulmonaire. En comparaison avec la radiographie, l'échographie apparaît comme un moyen plus sûr pour le personnel, moins encombrant et très facilement utilisable sur le terrain. Elle permet la localisation et la détection de masse à la périphérie pulmonaire non visibles à la radiographie. Cependant, les lésions situées plus profondément dans le parenchyme pulmonaire ne sont pas visualisables. Ainsi, la radiographie

et l'échographie thoracique apparaissent comme des moyens d'investigation complémentaires sensibles et pertinents. L'échographie reste le moyen le plus pratique de dépistage sur le terrain. L'examen échographique est une étape essentielle à l'établissement du diagnostic d'infection. Aussi, un outil indispensable pour surveiller la réponse au traitement et déterminer sa durée.

IV.1.2.2.3 TDM thoracique

L'intérêt du scanner réside dans le fait que les images obtenues sont des coupes qui vont permettre une reconstitution en 3 dimensions et surtout permettre une bonne localisation des masses thoraciques.

Son utilisation chez le poulain est assez rare. Les lymphadénites médiastinales sont pourtant fréquemment rencontrées lors d'infection à *Rhodococcus equi*. Un cas a déjà été rapporté dans la littérature (50). Il s'agissait d'un appaloosa de 4 mois présentant une détresse respiratoire et dans les radiographies thoraciques n'avaient révélé qu'une faible opacité de type tissu mou à la base du cœur. Une endoscopie des voies respiratoires profondes avait pu mettre en évidence une compression extraluminale de la bronche principale. LA TDM a pu dans ce cas définir précisément la localisation de la masse et permettre une biopsie de la masse par endoscopie ainsi que le diagnostic de Rhodococcose.

Tableau 2 : Différents outils diagnostiques actuels disponibles lors de suspicion de pneumonie à *Rhodococcus equi* chez le poulain : proposition d'une méthode de diagnostic.

Etape 1 :suspicion clinique	<p>Contexte épidémiologique</p> <p>Hyperthermie (TR>38,5°C)</p> <p>Essoufflement Tachypnée</p> <p>+/- troubles extrapulmonaires</p>	
Etape 2 :prélèvement sanguin, modification des paramètres hématobiochimiques	<p>Leucocytose(>13000 leucocytes/μl)</p> <p>Fibrinogène plasmatique>500 mg /dl</p>	
Etape 3 :imagerie	<p>Radiographie thoracique</p> <p>-Excellente détection des abcès pulmonaires .</p> <p>-Détection tardive des lésions .</p> <p>-Difficilement réalisable sur le terrain</p>	<p>Echographie thoracique</p> <p>-peu sensible dans la détection des abcès situés en profondeur.</p> <p>-Diagnostic précoce (queues de comètes ,abcès, consolidation)</p> <p>-facilement utilisable sur le terrain.</p>
Etape 4 :Dianostic de laboratoire	<p>Tomodensitométrie</p> <p>-A ne pas utiliser en première intention .</p> <p>-Description fine et localisation précise des lésions</p> <p>-Utile avant chirurgie.</p>	
A l'étude	<p>Prélèvement :LTB+/- LBA(attention détresse respiratoire)</p> <p>Culture bactériologique associée à PCR VapA .</p> <p>Très bonne spécificité et sensibilité associées.</p> <p>Antibiogramme</p> <p>Amélioration des techniques PCR,ELISA, épitope B de VapA , diagnostic immunohistochimique .</p>	

IV.2.Dc chez l'homme

IV.2.1.Clinique

IV.2.1.1.Atteinte pulmonaire

L'organe cible de *Rhodococcus equi* est le poumon .La manifestation clinique la plus commune est une pneumonie(2 à 4 semaines avant sa constitution) pouvant évoluer vers l'excavation .

Typiquement le début est insidieux marqué par une fièvre ,une toux ,plus ou moins productive et d'une douleur thoracique en rapport avec une atteinte pleurale .pouvant s'y ajouter une dyspnée modérée et des hémoptysies I

V.2.1.2 Atteinte extrapulmonaire

- Bactériémie isolée
- Fièvre d'origine inconnue et moelle osseuse infectée
- Ostéomyélite par extension directe de la pneumonie
- Arthrite septique
- Abscès cérébral, spontané ou post -chirurgicale
- Abscès hépatique, par extension directe de la pneumonie ou due à l'infection disséminée
- Abscès sous cutanée
- Abscès rénal
- otomastoidite
- Abscès thyroïdien

- Péritonites
- Adénite mésentérique
- infection par shunt ventriculaires
- Adénite cervicale
- Abscesses de la rate
- Abscesses de la prostate
- Infection urinaire
- Méningites ,abscesses cérébral

V.2.2.Paraclinique

V.2.2.1 .Bactériologie

Le diagnostic bactériologique nécessite la mise en évidence du germe dans les exsudats trachéobronchiques ou dans un liquide de lavage bronchoalvéolaire ou dans divers prélèvements (liquide synovial , avortons ,fèces ,sang ,pus , prélèvement oculaire) .l'examen bactériologique peut permettre de visualiser les coccobacilles polymorphes à gram positif mais l'examen doit être minutieux car le nombre de bactéries est souvent faibles .

La culture est généralement obtenue en 24-48 heures sur des milieux d'usage courant incubés en aérobiose ,l'obtention de colonies demande plusieurs jours lorsque le prélèvement est très contaminés , il est possible de recourir à des milieux sélectifs tels que le milieu N .A .N.A .T contenant de l'acide nalidixique (20 µg/ml)de la novobiocine (25µg /ml), de la cycloheximide (40 mg /ml) et du tellurite potassium (40mg/ml) ou le milieu N.A.N.C (dépourvu de tellurite et contenant 2 fois moins d'acides nalidixique,de novobiocine et de

cycloheximide) ou encore le milieu N.A.N.M.D.T.(identique au milieu précédent mais contenant 0,005 %de tellurite de potassium) sur ces milieux sélectifs , les colonies ont une couleur grisâtre.

L'identification des germes isolés peut également être confirmée par une technique PCR amplifiant une séquence spécifique de l'ADNr16S

Une technique PCR amplifiant une séquence de 564bp du gène VapA, mise en œuvre directement sur des prélèvements ,s'avère incapable de détecter toutes les infections .Pour éviter les faux négatifs il faut avoir recours à une PCR emboîtée ou à un enrichissement préalable du prélèvement .

V.2.2.2.Sérologie

Des techniques sérologiques (immunodiffusion en gel ,ELISA ...) ont été utilisées mais les tests ne sont pas disponibles dans le commerce et la réponse aux anticorps est négative aux premiers stades de l'infection .En ELISA,le seuil de positivité a été fixé à une densité optique de 0,3 et une densité supérieure à 0,9 serait corrélée avec une infection cliniquement grave et ou /en phase terminale

V.2.2.3 Radiologie

La radiographie pulmonaire objective une opacité non systématisée d'un ou de plusieurs lobes ou une image d'abcès classique et évocateur, mais des infiltrats diffus et bilatéraux , sans localisation préférentielle, voire une simple image pleurale pouvant être la seule oppression radiologique(Figure10)

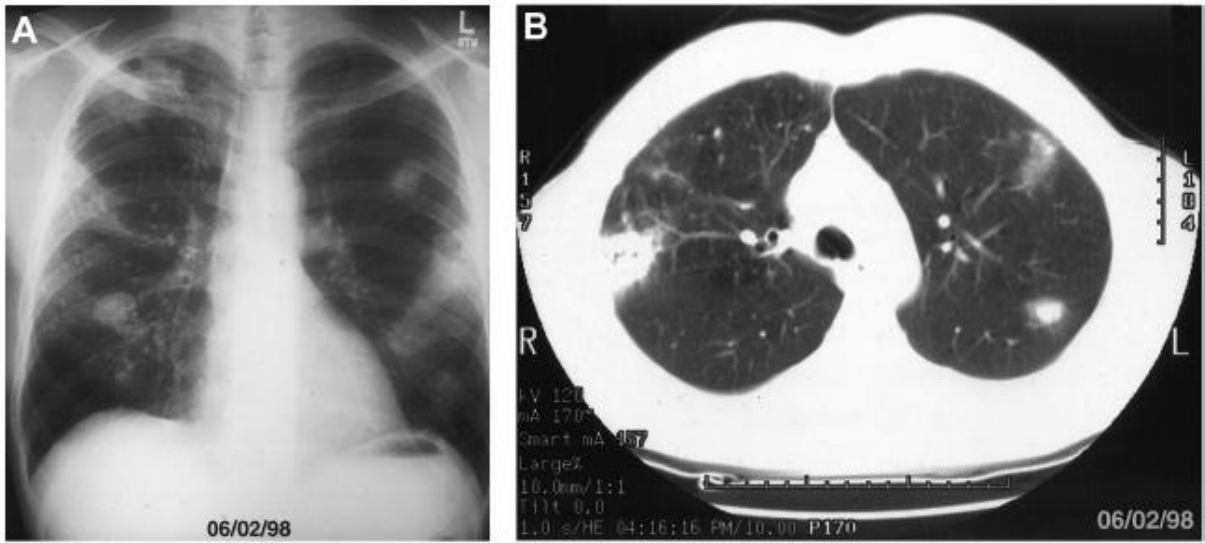


Fig10 : Image radiographique chez un patient atteint de *Rhodococcus equi*

*Diagnostic
différentiel*

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant une pneumopathie à *Rhodococcus equi* on aura soin d'éliminer entre autres :une tuberculose ,une mycobactériose,une histoplasmosse, une nocardiose ,une cryptococcose ou une pneumocytose.

V.1 Tuberculose pulmonaire

Sa symptomatologie est quasi identique à celle de la pneumopathie à *Rhodococcus equi* dans ses aspects cliniques et notamment radiologiques .Ce qui nous fait dire que sans doute beaucoup d'infection à *Rhodococcus equi* ont été prises pour une tuberculose pulmonaire(figure11) .Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire se fait après découverte de Bk à l'examen bactériologique des crachats , du tubage gastrique ou après culture sur milieu de LOWENSTEN -JENSEN.

Il s'agit de pneumopathie simulant la tuberculose pulmonaire et causées par des germes divers caractérisés par leur vitesse de croissance et la couleur de leur colonies .Leur diagnostic est essentiellement microbactériologique.

Tuberculose pulmonaire avec cavitation



Fig11 : poumon d'un homme atteint d'une tuberculose pulmonaire

V.2. Histoplasmose

Elle est due à *Histoplasma capsulatum* ; elle se développe chez les patients d'âge moyen présentant une pathologie bronchique sous jacente .Elle sera diagnostiquée par l'isolement de la levure sur le LBA ou les biopsies pulmonaires(.figur 12)

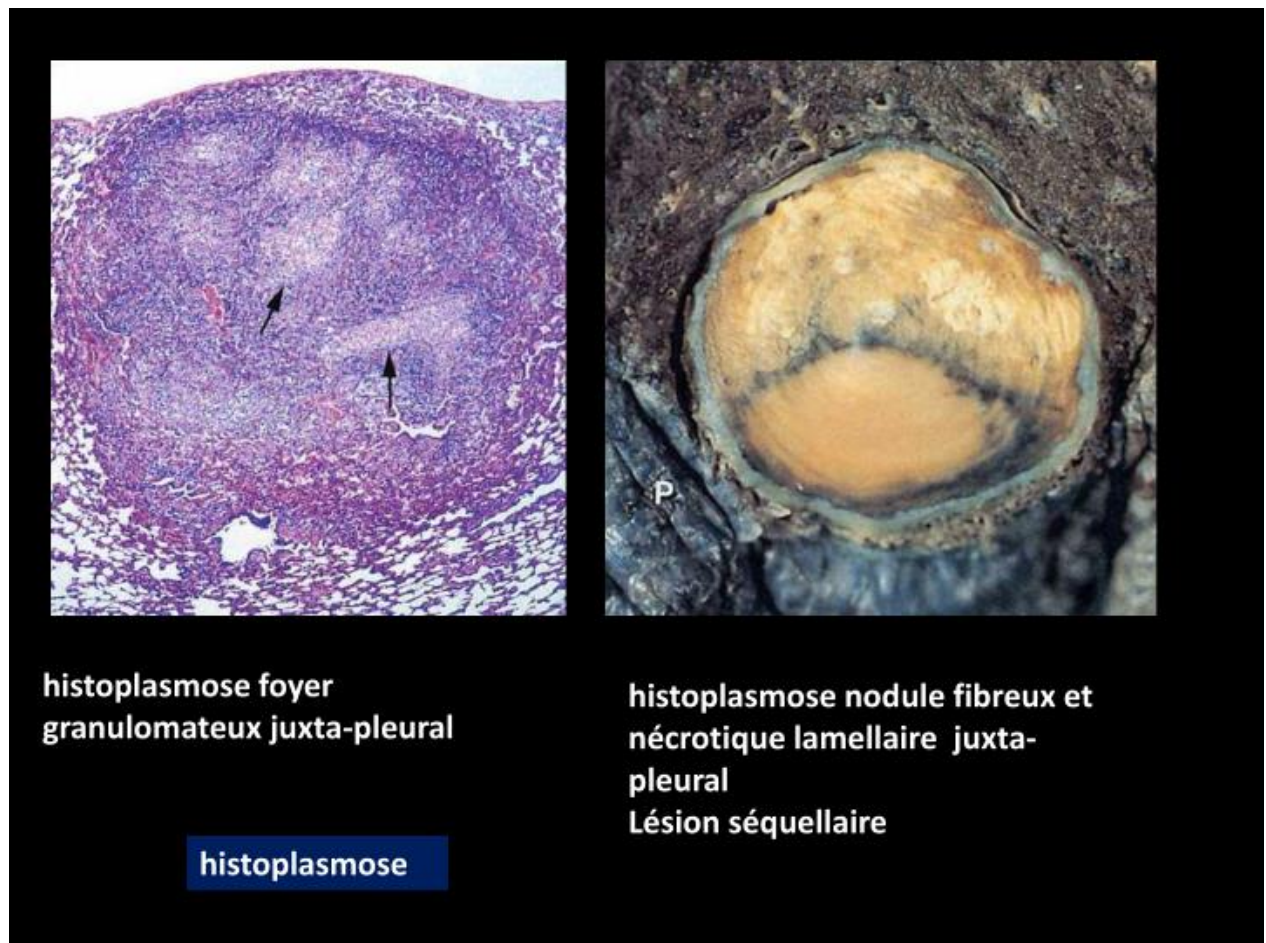


Fig12 : Histoplasmose pulmonaire anapath

V.3. Nocardiose

C'est une infection opportuniste rare, plus fréquemment retrouvée chez des sujets dont l'immunité à médiation cellulaire est déficitaire. Son incidence s'est accrue avec l'évènement du SIDA.

Le diagnostic est bactériologique après isolement de la bactérie dans divers prélèvements :LBA, sang ,crachats etc.

V.4. Cryptococcose

De plus ne plus fréquente avec l'évènement du SIDA, elle est due à *Cryptococcus neoformans* .La mise en évidence de levures encapsulées(figure 13) ou d'antigène circulants dans les expectorations , le LBA ,le sang ou le LCR ,permet le diagnostic.

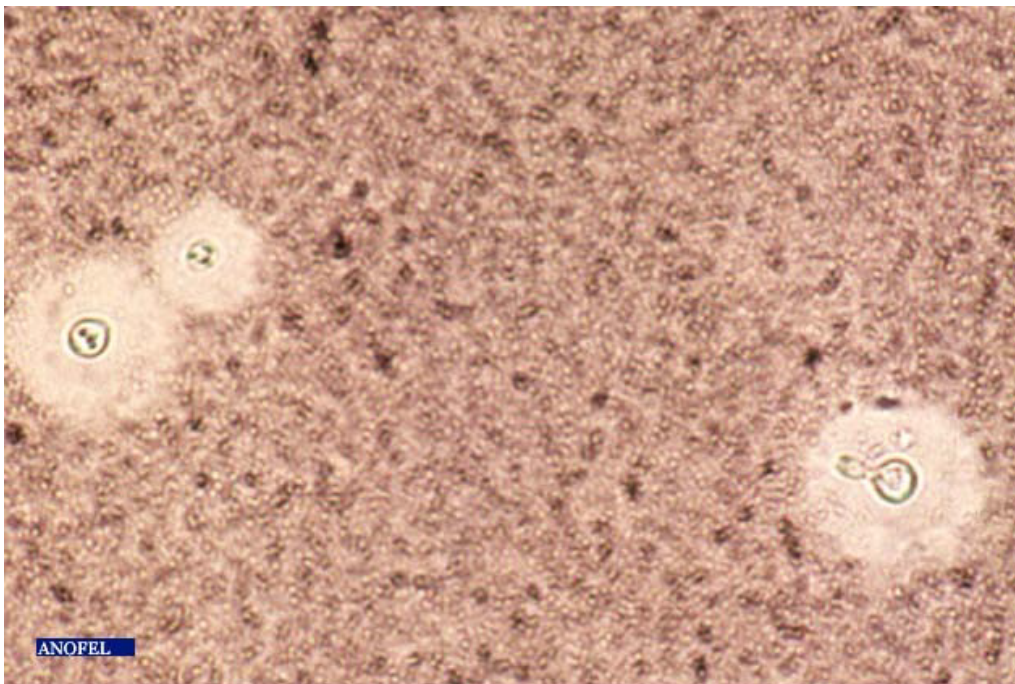


Fig 13 : Examen direct microscopique(encre de Chine) :levure encapsulée

V.5. Pneumocytose

IL s'agit d'une pneumopathie interstitielle due à pneumocystis carinii (figure14), survenant essentiellement chez les malades immunodéprimés .Son diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite essentiellement dans le LBA ,le brossage bronchique distal ou après biopsie transbronchique.

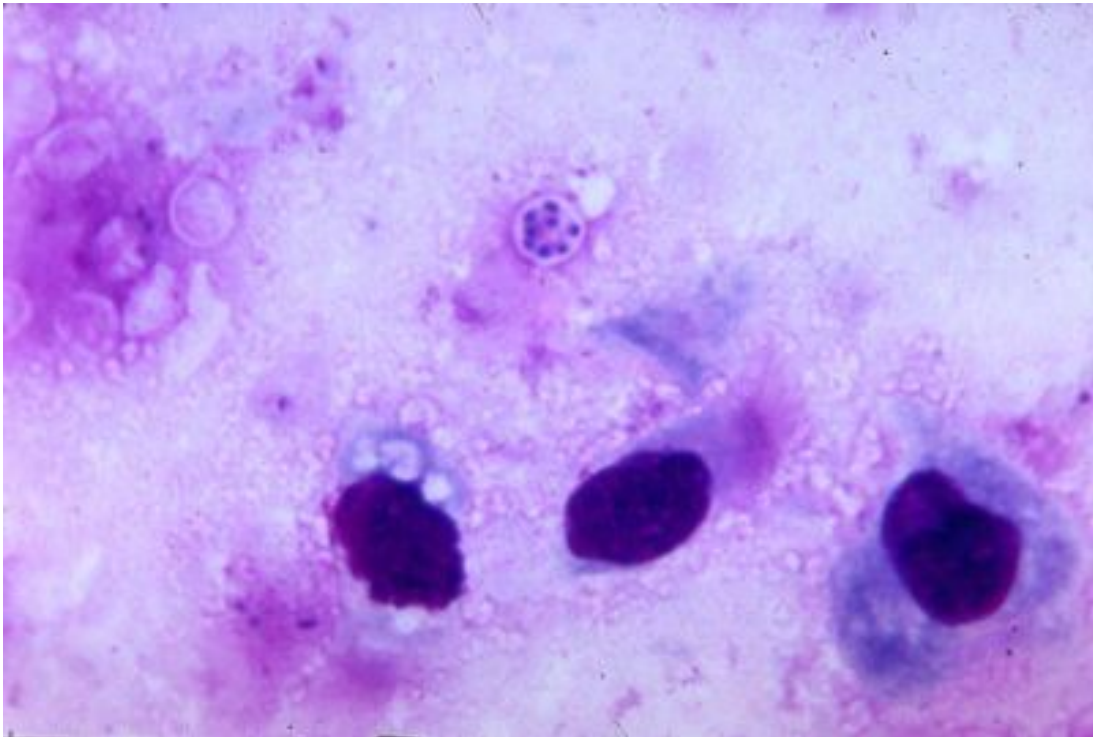


Fig 14 : pneumocystis carinii vu au microscope grossissement 400



*Actualités
thérapeutiques*

VI.ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement contre l'infection à *Rhodococcus equi* s'articule autour d'une antibiothérapie adaptée et d'une thérapeutique adjuvante complémentaire .le cout des spécialités disponibles, la durée du traitement le plus souvent longue et la perte de productivité due à la maladie sont autant de facteurs soulignant l'importance d'une thérapie appropriée, justifiée et optimale.

VI.1.Antibiothérapie

L'antibiothérapie constitue la pierre angulaire du traitement des infections à *Rhodococcus equi* .une sélection judicieuse de l'antibiothérapie repose sur plusieurs paramètres :

l'agent infectieux potentiel, la distribution et la posologie des médicaments choisis, leur mécanisme d'action, ainsi que leurs effets secondaires possibles .Une bonne connaissance de ces paramètres permet le succès thérapeutique

VI.1.1 Sensibilité bactérienne in vitro

Il est toujours préférable que la sélection de l'antibiotique soit basée sur une culture et antibiogramme .Néanmoins, si cela est impossible ou dans l'attente des résultats bactériologiques, une antibiothérapie probabiliste doit tout même être mise en place et dirigée contre les germes les plus isolés lors d'abcès pulmonaire chez le poulain.

Rhodococcus equi est sensible à la gentamicine , l'érythromycine, à la clarithromycine, à l'azythromycine ,à la tulathromycine ,à la ciprofloxacine , aux oxazolidinones, à la rifampicine ,à la doxycycline,aux glycopeptides .une

résistance est notée vis-à-vis des bêta -lactamines à l'exception des carbapénèmes et du ceftiofur dont l'activité est variable selon les souches .Le chloramphénicol, le florfénicol et la tilmicosine ont une activité modérée (19)

Toutefois, il est important de se rappeler que le résultat de l'antibiogramme ne tient pas compte du rôle du système immunitaire in vivo , de la distribution du médicament dans l'organisme ,de l'environnement infectieux , de l'activité microbienne différente en culture et in vivo ,et enfin des concentrations de médicaments pouvant être très élevées dans certains tissus. De même, la CMI obtenue in vitro ne représente pas nécessairement la CMI au site d'infection .voici pour mémoire le calcul des différentes CMI in vitro d'une vingtaine d'antibiotiques contre *Rhodococcus equi*.(tableau 3)

Tableau 3 :Calcul des CMI de l'azithromycine ,de la clarithromycine ,de l'érythromycine ainsi que quelques autres antimicrobiens contre *Rhodococcus equi*(d'après jacks et al.2003)

Antibiotique	CMI 90 % (en mg/L)	CMI 50 % (en mg/L)	Intervalle (mg/L)
Azithromycine	1	0,5	0,12-2
Clarithromycine	0,12	<0,06	0,06-0,25
Erythromycine	<0,25	<0,25	0,25-0,5
Amikacine	4	<2	2-8
Amoxicilline - Acide clavulanique	8	<2	2-16
Ampicilline	4	1	0,12-8
Céfazoline	16	<2	2-16
Ceftazidime	>32	>32	0,25-32
Ceftiofur	1	<0,5	0,5-2
Chloramphénicol	16	8	4-32
Clindamycine	>2	2	1-2
Doxycycline	1	0,5	0,12-2
Enrofloxacin	1	0,5	0,25-2
Florfenicol	>8	>8	2-8
Gentamicine	<1	<1	<1
Imipénème	<1	<1	<1
Nitrofurane	64	64	32-128
Oxacilline	>4	>4	2-4
Pénicilline G	1	0,25	0,12-2
Rifampicine	<0,5	<0,5	0,5-4
Tétracycline	8	4	2-16
Sulfadiazine- Triméthoprime	2	1	0,25-2

Par conséquent ,même de nombreux antibiotiques se sont révélés efficaces in vitro contre *Rhodococcus equi* , en raison de la localisation intracellulaire de la bactérie et de son développement dans les lésions pyogranulomateuses , certains sont inactifs in vivo.

VI.1.2 Caractéristiques du site d'infection et pénétration

La pathogénie de l'infection influence la distribution et l'activité des antimicrobiens .La formation d'abcès est toujours problématique dans le choix d'une antibiothérapie raisonnée .En effet ,sa paroi limite la pénétration de médicaments non –liposolubles .Ainsi ,les pénicillines et les aminoglycosides , du fait de leur faible volume de distribution et de leur liposolubilité, sont

inefficaces face aux affections pyogranulomateuses .Le milieu acide encourage l'accumulation de bases faibles dans l'abcès .De plus , le pH faible et la présence de débris cellulaires peuvent interférer avec l'activité de certains antibiotiques .Par exemple ,le pus et les débris nécrotique inactivent les sulfamides .Ce milieu fournit la quantité d'acides para-amino-benzoïques suffisante aux bactéries pour la synthèse d'acides folique , et donc , d'ADN . Le mécanisme d'inhibition compétitive mis en jeu par les sulfamides est alors dépassé.

Lors d'affections pulmonaires abcédatives , l'antibiotique administré doit être actif contre le germe pathogène ciblé ,bien pénétrer dans l'abcès ,et posséder le moins d'effets secondaires possibles , dans le cas où une antibiothérapie prolongée est envisagée .

Les tétracyclines , les macrolides , la rifampicine et les fluoroquinolones récentes s'avèrent être bien adaptés au traitement des abcès pulmonaires .Leur spectre ,leur mode d'action et leurs effets pharmacocinétiques en sont l'explication .Cependant les effets secondaires éventuels de chacun , les effets pharmacodynamiques ainsi que la facilité d'administration orientent le praticien dans le choix de l'antibiothérapie .

VI. 1.3.Choix raisonné de l'antibiothérapie.

VI.1.3.1 tétracyclines

❖ Spectre et mode d'action :

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéiques des bactéries en se liant à la sous –unité 30S de l'ARN ribosomal .Les tétracyclines sont généralement considérées comme des bactériostatiques .Elle possèdent un large spectre conte les bactéries GRAM+ET GRAM-

❖ pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Les tétracyclines sont très largement distribuées dans les tissus à l'exception du système nerveux central .A la différence des chevaux adultes .la biodisponibilité orale des tétracyclines chez les poulains est assez élevée La doxycycline est un analogue semi –synthétique de la tétracycline et offre plusieurs avantages par rapport à cette dernière ,incluant une meilleure disponibilité orale ,une pénétration pulmonaire et phagocytaire excellente, ainsi qu'une bonne activité in vitro contre *Rhodococcus equi*. Une étude de Womble et al .(2007)a déterminé la disponibilité orale de la doxycycline chez des poulains agés de 4 à 8 semaines .Après une administration intragastrique de doxycycline ,Les concentrations en doxy cyclines ont été évaluées dans le sérum d'urines , le liquide péritonéal, synovial ,le LCR ,l'exsudat et les cellules obtenus par LBA.

Il a été démontré que l'activité de la doxycycline était significativement plus élevée dans les urines et l'exsudat obtenu par LBA , mais aussi qu'une dose de 10 mg /kg PO à 12 heures d'intervalle permettait de maintenir les concentrations sériques et pulmonaires au-dessus de la CMI concernant la bactérie durant l'intervalle séparant deux administrations .Ces résultats suggèrent donc une bonne disponibilité orale de la doxycycline chez les poulains .

Son utilisation dans le traitement des pneumonies à *Rhodococcus equi* est donc possible .

VI.1 .3.2.Fluoroquinolones

-Spectre et mode d'action

Les fluoroquinolones sont bactéricides et bloquent la réplication et la transcription de l'ADN en inhibant principalement l'action de l'ADN gyrase des bactéries .Grace à leurs structures planes , les fluoroquinolones s'intercalent

entre les deux chaînes d'ADN et forment un complexe stable avec l'ADN et la gyrase ;l'effet bactéricide serait dû à l'absence de réparation de la coupure du double brin d'ADN .

Les fluoroquinolones récentes sont principalement actives contre les bactéries GRAM- aérobies et possèdent un spectre plus limité contre les germes GRAM+.Ce sont des bactéricides possédant une très haute liposolubilité .

-Antibiorésistance

Les fluoroquinolones récentes sont utilisées occasionnellement chez l'homme et expérimentalement chez le cheval. Les cas de résistance aux fluoroquinolones restent très rares, dans le but d'éviter l'apparition d'antibiorésistance , les fluoroquinolones récentes doivent rester une classe d'antibiotiques de seconde intention.

❖ Pharmacocinétique

Sa biodisponibilité orale est bonne (60-80 %, selon sa formulation)

❖ Effets secondaires

Les fluoroquinolones causent :

-Des arthropathies non inflammatoires chez les jeunes poulains et provoquent une distension articulaire, une boiterie ; elles agissent sur les collagénases ; ceci induit une dégradation du cartilage articulaire ; les poulains sont très sensibles à cet effet.

- un affaiblissement et une rupture des tendons à doses élevées , -une ataxie et autres troubles nerveux lors d'administration intramusculaire -des ulcérations gastriques ainsi que d'entéocolite lors d'administration per os. Ainsi , les fluoroquinolones , par leur toxicité potentielle sont à éviter dans le traitement des infections à *Rhodococcus equi*

VI.1.3.3 Erythromycine

❖ Spectre et mode d'action

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant de manière réversible à la sous-unité 50S de l'ARN ribosomal. Ils sont généralement considérés comme bactériostatiques , ils sont très actifs contre les bactéries GRAM+. En particulier l'érythromycine et ses dérivés de synthèse possèdent une excellente activité contre *Rhodococcus equi*

❖ Pharmacocinétique

L'érythromycine possède une très bonne liposolubilité et pénètre très bien dans les tissus et les cellules . ce dernier et ses dérivés sont des bases faibles diffusant de manière passive dans les compartiments acides intracellulaires tels que les lysosomes et les phagosomes .C'est pourquoi son utilisation lors d'affection pulmonaire abcédative comme la Rhodococcose est tout particulièrement recommandé. Une antibiothérapie combinée et le plus souvent considéré comme le traitement de choix lors de cas de pneumonie à *Rhodococcus equi* .l'érythromycine associée à la rifampicine se sont révélées efficaces face à ce germe pathogène capable de se répliquer dans les macrophages (51).Erythromycine et rifampicine sont très concentrées dans les cellules phagocytaires comme les macrophages .Cette association ,très lipophile ,pénètre assez bien dans les abcès .

❖ Dose

25mg /kg toutes le 6 heures

-effets secondaires

L'érythromycine est associée à de nombreux effets secondaires :

Des entérocrites à *Clostridium difficile* été rapportées sur des juments dont le poulains avaient été traités avec de l'érythromycine (47) .

L'érythromycine peut provoquer des entérocrites et des diarrhées sévères lors d'administration orale.

Si des troubles digestifs apparaissent au cours du traitement, il convient de l'arrêter immédiatement . Elle peut occasionner également, par temps chaud, une hyperthermie sévère souvent fatale, ainsi qu'une détresse respiratoire (17).

Une toxicité hépatobiliaire est possible mais reste rare.

Enfin, il a été rapporté dans une étude que 13 % des isolats de *Rhodococcus equi* identifiés étaient résistants à l'érythromycine (52). En raison de ses effets secondaires non négligeables et de son administration fréquente, de nombreuses études se sont penchées sur l'utilisation de dérivés de synthèse de l'érythromycine et ont évalué leur efficacité dans la gestion thérapeutique de la Rhodococcose

VI.1.3.4. Dérivés de synthèse de l'érythromycine.

Des études ont montré que la clarithromycine et l'azithromycine, dérivés de synthèse de l'érythromycine, possédaient une meilleure stabilité, une meilleure disponibilité et se concentraient mieux dans les tissus et les phagocytes que l'érythromycine (17). Ces dérivés de synthèse sont fréquemment utilisés chez l'homme contre les bactéries intracellulaires et pyogènes telles que *Rhodococcus equi*. Elles ne possèdent pas d'AMM chez les équidés.

VI.1.3.5 Rifampicine

❖ spectre, mode d'action, législation.

Son action est bactéricide sur les bactéries sensibles. Elle inhibe l'ARN polymérase bactérienne. Son spectre d'action est assez étroit et inclut les germes GRAM+ et quelques bactéries GRAM-. Son activité est excellente contre *Staphylococcus aureus*, *Rhodococcus equi*, *Mycobacterium*, *Streptococcus* et *Corynebacterium* (53)

La rifampicine associée à l'érythromycine se sont révélées efficaces contre *Rhodococcus equi*, germe capable de se répliquer dans les macrophages (51). Ainsi, la rifampicine en association avec l'érythromycine sont proposées dans le protocole thérapeutique contre la Rhodococcose

❖ -Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique

La rifampicine est très lipophile, possède un large volume de distribution et pénètre très bien dans les tissus et les cellules phagocytaires .Elle reste active à l'intérieur des cellules et dans les environnements acides .Elle possède une bonne biodisponibilité orale et se lie fortement aux protéines plasmatiques .Son métabolisme étant hépatique, elle peut induire une augmentation des enzymes hépatiques (53)

❖ Antibiorésistance

L'émergence de résistances à la rifampicine est très rapide lorsque celle-ci était utilisée seule .Récemment, fines et al (2001),ont démontré que plusieurs mutations dans le gène rpoB codant la sous -unité B de l'ADN polymérase de *Rhodococcus equi* étaient associées à la résistance à la rifampicine dans des souches isolées .

La rifampicine doit toujours être associée à une autre classe thérapeutique

Néanmoins, bien que la rifampicine soit souvent utilisée en association avec l'érythromycine afin de diminuer la sélection de double mutants résistants ,dans le traitement des infection à *Rhodococcus equi*, une étude a mis en évidence un niveau de résistance élevée obtenus chez 8 patients sidéens infectés par *Rhodococcus equi* en Thaïlande (54)

❖ Effets secondaires

L'administration de la rifampicine donne une couleur orange rouille aux urines, aux muqueuses, aux sécrétions et modifie légèrement la consistances des selles .Son gout amer per os , peut entrainer une anorexie. Elle peut entrainer une élévation des enzymes hépatique .

VI.1. 4 .Protocole thérapeutique de l' érythromycine ou dérivés chez le poulain(Tableau 4)

Le cout élevé du traitement ,l'intolérance à l'érythromycine ou ses dérivés ,pouvant causer des entérocolites sévère à mortelle ,l'existence de souche résistante et l'apparition d'infection à clostridium difficile chez les juments consommant de faible quantités d'érythromycine contenues dans les fèces des poulains traités sont des facteurs à prendre en compte.

Des recherches ont démontré que l'incidence d'apparition des effets secondaires liés à l'azithromycine et à la clarithromycine était significativement moins élevée que l'incidence d'apparition des effets secondaires liés à l'érythromycine ((52 ;55).Cependant ,aucune étude n'a pu évaluer de façon fiable la toxicité de l'érythromycine et de ses dérivés chez le poulain .

Ainsi, la mise en place du protocole thérapeutique contre *Rhodococcus equi* chez le poulain doit être réalisé avec une grande précaution .La surveillance des poulains traités et de leurs mères pendant toute la durée du traitement est primordiale.

D'autres alternatives ont été proposées à l'association rifampicine – érythromycine, les résultats sont cependant variable .On peut citer l'association enrofloxacin –ceftiofur, l'association enrofloxacin –rifampicine (utile en cas d'intolérance à l'érythromycine)l'association gentamicine –rifampicine (prévention des colites à Clostridium difficile) ou l'association triméthoprime – sulfamide (19)

Tableau 4 :Synthèse des différents antibiotiques envisageables
dans le traitement de la Rhodococcose chez le poulain

Antibiotique	Dose	Avantages	Inconvénients
Doxycycline	10 mg/kg PO toutes les 12 heures	-Bonne activité -Bonne diffusion dans le tissu pulmonaire	-Entérococolite dysentérique mortelle -Décoloration des dents et des os
Enrofloxacin	5-7,5 mg/kg PO toutes les 24 heures	Très bonne diffusion	-Arthropathie et dégradation du cartilage chez l'animal en croissance -Antibiotique de seconde intention
Estolate d'érythromycine	25-37,5 mg/kg PO toutes les 6 à 12 heures	Bonne activité au site d'infection	-Biodisponibilité orale variable -Administration fréquente -Effets secondaires non négligeables -Apparition de résistances
Azithromycine	10 mg/kg PO toutes les 24 heures	-Temps de demi-vie très long -Administration peu fréquente -Très bonne activité au site d'infection -Très bonne biodisponibilité orale	-Effets secondaires comparables à l'érythromycine -Utilisation récente, pas d'étude terrain réalisée pour l'instant - Traitement coûteux
Clarithromycine	7,5 mg/kg PO toutes les 12 heures	-Excellente activité au site d'infection -Très bonne biodisponibilité orale -Meilleur pronostic à court et long terme en association avec la rifampicine	-Effets secondaires comparables à l'érythromycine -Utilisation récente, pas d'étude terrain réalisée pour l'instant
Rifampicine	5-10 mg/kg PO toutes les 12 heures	Très lipophile Bonne biodisponibilité orale	-Apparition d'antibiorésistances si utilisée seule -Antituberculeux majeur chez l'homme

VI .1 .5 . Protocole thérapeutique chez l'homme

Chez les personnes immunocompétentes la monothérapie peut être suffisante avec un antibiotique à large spectre macrolide ou fluoroquinolone. Chez les personnes immunodéprimés ,deux ou plusieurs antibiotiques devraient être introduit ,dont au moins un devrait avoir la pénétration excellente dans les macrophage .La sélection de l'antibiotique doit être adaptée à la situation du patient et la clinique, utilisant des données in vitro quant à la sensibilité ,la synergie et l'antagonisme .Macrolide :Azithromycine(PO(poste)de 250mg une fois par jour)ou Clarithromycine (500mg deux fois par jours)ou stéarate érythromycine (500mg quatre fois quotidiennement).

Azithromycine est le plus commode en raison d'une fois par jour, aussi pour le dosage et les interactions médicamenteuses.

Fluoroquinolones : levofloxacin (500mg PO une fois par jour), ofloxacin(PO(poste)de 500mg deux fois par jour)ou ciprofloxacin (750mg PO(poste)).Levofloxacin a l'avantage d'une fois par jour pour le dosage .

Rifampicine (:600mg PO (post prandial) une fois par jour) au mois un du sus dit devrait être choisi pour la pénétration des macrophages.

Vancomycine :(1g IV, avec ajustement de la dose ultérieure basé sur le niveau de sérum .Imipenem :(500mg IV).

Quelques cliniciens ajouteraient aussi un aminoglycoside à ce régime pour la maladie pulmonaire vaste ou la maladie métastatique. l'aminoglycoside de premier choix serait gentamycine.

Si un patient infecté par le VIH est sur la thérapie d'inhibiteur de protéase, rifampicine devient contre indiqué .La substitution par le rifabutin dans une dose quotidienne réduite à 150 mg peut être utile avec certains inhibiteurs de protéases .Il faut choisir les antibiotiques qui ont une bonne pénétration dans le système nerveux central et éviter la survenue des interactions médicamenteuses. A titre d'exemple, la coadministration de rifampicine et des inhibiteurs de protéase de VIH devrait être évitée .D'après le contraste, les niveaux de ciclosporine peuvent devenir élevés quand le médicament est administré avec des macrocouvercles (particulièrement erythromycine et clarithromycine) .

La thérapie initiale chez les personnes immunodéprimés devrait durer au moins deux mois en raison de la fréquence des rechutes après des cures plus courtes, beaucoup de thérapies longues peuvent être prouvées par la persistance des signes cliniques ou radiologiques de l'infection .Si une bonne réponse clinique pour parapher la thérapie arrive, la conversion aux combinaison de médicaments orales peut être faisable tant que la durée totale de traitement est maintenue .

Les hôtes avec la fonction immunitaire normale peuvent généralement être guéris de *Rhodococcus equi* seulement avec l'antibiothérapie .beaucoup d'hôtes immunodéprimés peuvent être guéris aussi ,mais des cours fatals sont arrivés dans plus d'un tiers des cas.

VI .2 .Thérapeutique adjuvante

Le repos, le contrôle de la douleur et de la fièvre ainsi qu'un traitement de soutien sont également à réaliser en complément de l'antibiothérapie - Antinflammatoires non stéroïdiens

Un traitement anti-inflammatoire est souvent nécessaire, améliore le confort, diminue la fièvre et l'inflammation pulmonaire

❖ - Bronchodilatateurs et mucolytiques

L'utilisation des bronchodilatateurs est controversée chez le poulain atteint par la *Rhodococcus equi* .La dilatation des voies respiratoires dans les zones consolidées du poumon pourrait aggraver la disparité de distribution ventilation

❖ Oxygénothérapie

Si une hypoxémie est mise en évidence.

❖ Antioxydant

De nombreux praticiens utilisent une thérapie antioxydante en routine chez des patients présentant une inflammation de nature systémique ,néanmoins peu de données existent concernant le bénéfice d'un tel traitement (25)

❖ Traitement à base de surfactant

Un traitement à base de surfactant augmentent le taux de survie et limitent l'usage de la ventilation mécanique chez les enfants en détresse respiratoire.

❖ Nébulisation

La nébulisation d'antibiotiques, de bronchodilatateurs ou de mucolytiques est plus en plus développée .Il existe plusieurs types de nébulisateurs, à air comprimé , à ultrasons ,des inhalateurs à doses

❖ Chirurgie thoracique

La majorité des cas répondent bien au traitement médical seul si celui –ci est approprié et bien géré. Néanmoins un drainage chirurgical de l'abcès peut être nécessaire .dans ce cas l'abcès est adhérent à la paroi thoracique ou à proximité de la cavité pleurale.une échographie permet d'identifier le site adéquat pour l'insertion d'un drain ou la résection costale. L'utilisation de la TDM permet de localiser précisément l'abcès et de déterminer son caractère invasif. C'est un examen de choix avant toute chirurgie thoracique (56)

VI.3.Traitement des troubles extrapulmonaires

Un traitement à base de macrolides en association avec la rifampicine est indiqués lors de pyogranulomes intra-abdominaux ; néanmoins de nombreuses lésions semblent progresser en dépit de cette antibiothérapie pourtant efficace sur les pneumonies .Le pronostic pour les pyogranulomes abdominaux est généralement réservé.

Généralement, les lésions de polysynovite se résolvent très bien avec la prise en charge thérapeutique de la pneumonie qui les accompagne .Parfois, des corticoïdes à doses immunosuppressives peuvent être utilisés Un traitement approprié lors de conditions septiques, comme le drainage des abcès ou le curetage chirurgical de l'os lors d'ostéomyélite ,peut être également requis (57 ;30)

Avec le développement de la tomodensimétrie , des techniques de chirurgie intracrâniennes ,un cas d'abcès intracrânien traité avec succès par chirurgie a déjà été décrit(58).

D'autres manifestations, comme une uvéite ne répondant pas aux antibiotiques peut être résolue uniquement par le succès de la thérapie mise en place contre la pneumonie associée.

VI .4.Pronostic

VI .4.1.Pronostic à court terme

Une résolution des signes cliniques ,une normalisation des valeurs hématologiques ainsi qu'une résolution des images radiographiques ,témoignent d'une bonne réponse au traitement .Habituellement, la durée de traitement se situe entre 4 et 9 semaines .Plus l'affection est détectée précocement ,plus la durée du traitement est courte.En général ,lorsque des lésions radiographiques sont mises en évidence ,le poulain doit être traité au minimum 3 semaine .Une surveillance radiographique ou échographique des cas peut être utile dans l'établissement de la durée du traitement .Le traitement est poursuivi au moins quelques jours après résolution des images radiographiques et échographiques

.Evaluer la concentration leucocytaire et le fibrinogène sérique s'avère assez imprécis, il est recommandé d'interrompre le traitement au moins 2 semaines après la normalisation de tous les paramètres et la guérison clinique.

Le pronostic varie selon la sévérité et la localisation de l'infection, un dépistage précoce de la maladie et une prise en charge thérapeutique appropriée améliorent significativement le pronostic.

VI .4. 2 Pronostic à long terme

L'association érythromycine –rifampicine reste encore couramment utilisé contre *Rhodococcus equi* ,elle a permis d'améliorer significativement le pronostic .L'azithromycine, dérivé de synthèse de l'érythromycine ,a récemment gagné en popularité auprès des praticiens .Sa meilleure disponibilité orale et son temps de demi-vie assez long ses sont principaux atouts .L'utilisation de la

clarithromycine est également très récente et son efficacité semble supérieure .Le risque d'apparition d'antibiorésistance à la rifampicine et à l'érythromycine ainsi que les effets secondaires non négligeables des macrolides ont encouragé à la recherche de nouvelles spécialités ,antibiotiques ou adjuvants dans le but d'améliorer le protocole thérapeutique actuel.



*Actualités
préventives*

VII.ACTUALIÉS PRÉVENTIVES

Les stratégies de lutte contre *Rhodococcus equi* en matière de prophylaxie sont pour l'instant peu maîtrisée .Aucun vaccin efficace n'a été commercialisé et l'administration de plasma hyperimmun reste chère , d'une efficacité variable et demande beaucoup de temps .

Comprendre l'épidémiologie de *Rhodococcus equi* est indispensable à la mise en place de mesures prophylactiques efficaces.

Dans les élevages atteints par *Rhodococcus equi* , les mesures de contrôle et de prévention de la Rhodococcose se divisent en 3 axes :

- Traitement et isolement des poulains atteints
- dépistage précoce de l'infection au stade subclinique
- mesures prophylactiques

VII.1. Dépistage précoce de l'infection

La positivité d'un test de dépistage dans le but de détecter une infection à *Rhodococcus equi* Pourrait suffire à la mise en place d'un traitement .Néanmoins celui-ci ne représente pas un diagnostic de certitude .Un test de dépistage utile et pratique présente un résultat ayant une haute valeur prédictive positive dans un contexte où la prévalence de l'affection est élevée .

Par exemple, une leucocytose neutrophile devrait être interprétée différemment chez un poulain appartenant à un élevage où la Rhodococcose sévit régulièrement et chez un poulain appartenant à un élevage ne présentant pas d'historique .Dans le premier cas ,la mise en place rapide d'un traitement spécifique semble être justifiée.

VII.1.1 Examen clinique collectif

Un examen clinique visuel de tout les poulains est conseillé comme approche initiale dans le dépistage de la *Rhodococcose* , les pneumonies sont souvent insidieuses et les signes cliniques sont souvent absents dans les stades précoces de l'infection .Néanmoins ,une léthargie ,une augmentation des efforts respiratoires constituent des signes d'appel à surveiller de très près .

Une polysynovite peut être le premier signe visible associé à une pneumonie à *Rhodococcus equi*(25).Cet examen peut être réalisé aisément par l'éleveur .

La température rectale doit être prise deux fois par jour .En cas d'hyperthermie ;l'alerte doit être sonnée et on doit se tourner rapidement vers des méthodes de dépistages précises .Les résultats de l'auscultation thoracique restent controversés ,et ne semblent pas être un moyen fiable de dépistage précoce (25)

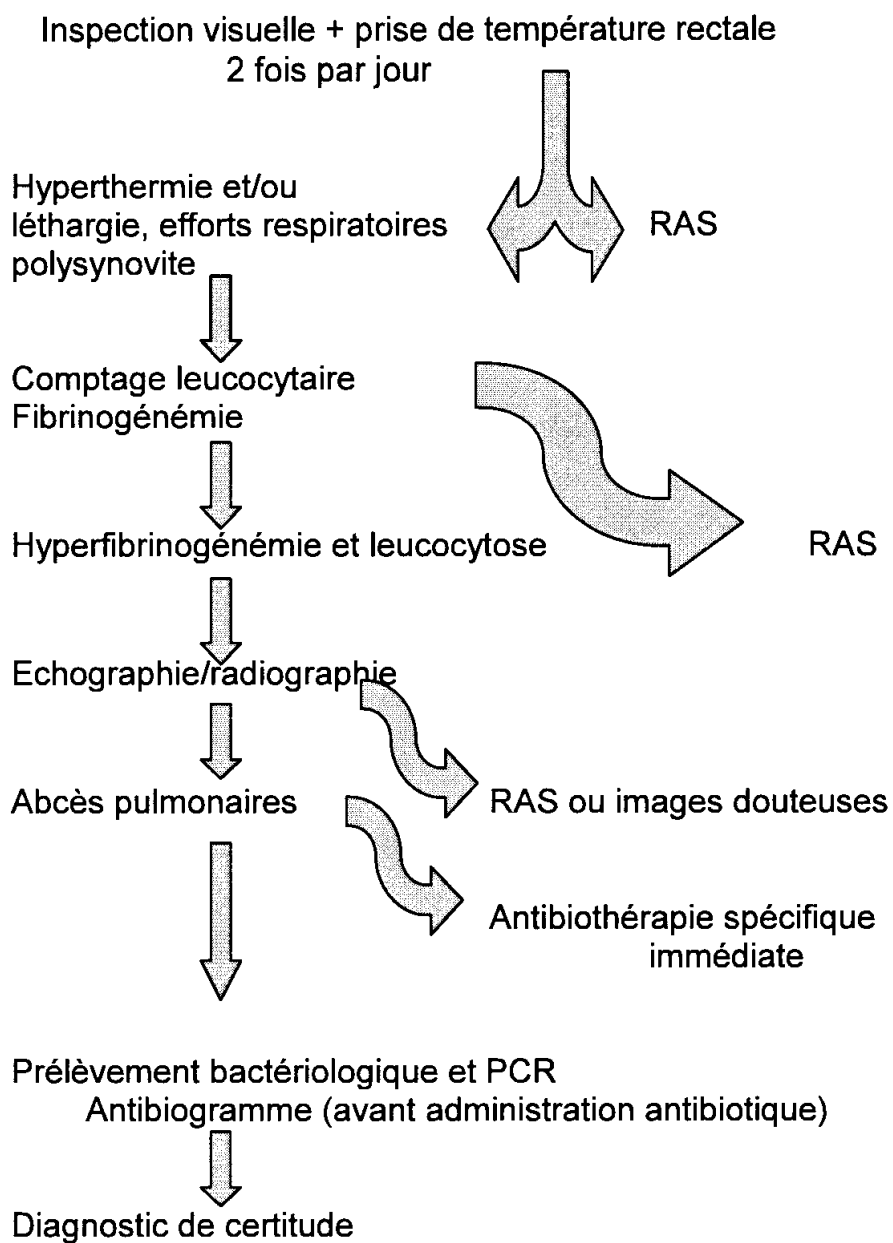
VI.1.2 Analyses hématologiques

Les résultats du comptage leucocytaire constituent la seconde étape dans le dépistage de la *Rhodococcose* . Ainsi , une leucocytose (plus de 13000 leucocytes / μ l)et une hyperfibrinogénémie (>500mg/dl) sont décisifs dans la poursuite des tests de dépistage.

VII.1.3 Imagerie.

La radiographie et l'échographie sont deux moyens de dépistage précoce efficace en phase subclinique de l'infection .La mise en évidence d'abcès pulmonaires est assez évocatrice d'une infection à *Rhodococcus equi*, dans un contexte endémique, et s'avère déterminante dans la mise en place d'un traitement spécifique.

Exemple de protocole de suivi des poulains dans élevage où l'infection est endémique



VII.2 .Prophylaxie sanitaire

VII.2.1 Contrôle des paramètres environnementaux : air et sol

Les poussières contaminées par *Rhodococcus equi* présentes dans les écuries constituant un facteur de risque ,une amélioration de la qualité de l'air ou une diminution du temps passé aux écuries pour les poulains , permettraient de réduire la prévalence de l'infection .La décontamination des litières et des box par des agents chimiques brumisateurs ou par l'utilisation de nouveaux matériaux pour les litières est une bonne stratégies de lutte pour réduire la concentration d'aérosol contenant des souches virulentes .Des matériaux pour litière moins fragiles que ceux utilisés habituellement génère

moins de poussières et pourraient donc réduire la prévalence de pneumonies. Ce sont par exemple, les litières en papier kraft .Ces matériaux sont également utilisés afin de diminuer de façon significative la concentration de spores dans les aérosols, responsables d'accès de pousse (59).une amélioration de la ventilation des écuries est un choix judicieux .

A l'inverse ,garder les poulains 4 semaines en box peut être bénéfique à leur naissance ,lorsque l'élevage se situe dans un pays au climat sec et ou les paddocks sont poussiéreux .

En Australie, l'irrigation intensive des paddocks est utilisée dans le but de réduire l'aérosolisation des particules de poussières pouvant contenir des souches virulentes .Il convient d'éviter les zones trop poussiéreuses et de garder une pâture bien couverte en herbe .Garder les poulains ensemble dans de grands troupeaux est un facteur de risque potentiel à l'aérosolisation des particules.De même, il peut être utile de limiter l'accumulation de crottins dans les paddocks et les écuries en les ramassant régulièrement et en évitant l'épandage de fumiers dans les paddocks.

VII.2.2 Contrôle des paramètres d'élevage

Il convient d'éviter une trop grande densité d'animaux, l'idéal étant des groupes de 2 à 5 couples de juments suitées dans les paddocks (16). De même, le nombre d'animaux transitant dans l'élevage doit être réduit au maximum, ces animaux devant être isolés du reste du troupeau. Prévoir un local de quarantaine est la solution idéale.

Malgré, la mise en œuvre d'un traitement précoce pour les animaux atteints, éviter la contamination des poulains sains est tout aussi importante dans la gestion de l'élevage touché.

Les isolats virulents peuvent être retrouvés dans le sol de tous les élevages avec ou sans antécédents de Rhodococcose (25) et la source de l'infection pour les poulains reste toujours incertaine. L'exposition au pathogène est très répandue dans les élevages atteints et a probablement déjà eu lieu pour un très grand nombre de poulains au moment où les premiers cas d'infection à *Rhodococcus equi* sont diagnostiqués dans l'élevage. La bactérie peut se multiplier dans le tube digestif des poulains et donc amplifier la contamination de l'environnement. Étant donné que cette contamination environnementale peut augmenter de façon considérable l'exposition à l'agent pathogène, il est tout de même conseillé d'isoler les animaux malades. Un nettoyage et une désinfection des lieux et du matériel ayant été en contact avec le poulain atteint est à effectuer. De même, la non utilisation des pâturages ayant été en contact avec l'animal atteint est recommandée. De plus un test PCR sur les fèces de tous les chevaux de l'élevage atteint est à réaliser afin d'isoler les animaux porteurs et de mettre en place les mesures prophylactiques adéquates (désinfection, nettoyage du matériel, des box etc.).

VII.3.Immunoprophylaxie

VII.3.1 Plasma hyperimmun

L'administration intraveineuse de plasma hyperimmun obtenu chez des chevaux vaccinés contre *Rhodococcus equi*, le vaccin étant constitué d'antigènes variés, a prouvé son efficacité relative en réduisant l'incidence des pneumonies chez les poulains , après inoculation expérimentale et naturelle (60).Néanmoins ,ceci reste très controversé en fonction des formulations commerciales utilisées.De plus l'efficacité de ses produits n'a jamais été évaluée de façon critique dans des conditions terrain, avec une charge bactérienne importante .

Le plasma hyperimmun fournit des ig G, les plus connues des opsonines ,qui agissent comme un déclencheur de la clairance du pathogène ,soutiennent les mécanismes effecteurs du système immunitaire, activent les cellules de l'hôte afin de relarguer des cytokines ,d'autres molécules chimiotactiques ,des prostaglandines ,créent un stress oxydatif et ainsi génèrent une réponse

inflammatoire (61).Le plasma hyperimmun contiendrait également des effecteurs non-spécifiques comme les cytokines ,les collectines ,les fibronectines ,ainsi que des composants du complément.

Giguère et al ,2002 ont déterminé l'efficacité d'un plasma hyperimmun commercialisé en Amérique du Nord dans la prévention de la Rhodococcose chez le poulain .Ainsi ,165 poulains ont été testés, divisés en 3 groupes : poulains non traités, poulains présentant un déficit en transfert d'immunité passive et traités. Le plasma hyperimmun était administré entre 1et 10 jours d'âge à la dose de 950 ml et entre 30 et 50 jours d'âge à la même dose.

Les résultats sont les suivants : bien que l'administration intra-veineuse de plasma hyperimmun soit sûre, bien tolérée et contenant une concentration élevée en anticorps, aucune différence significative dans l'incidence de la Rhodococcose n'a pu être détectée entre les 3 groupes .

Néanmoins, étant donné la population limitée de poulains, l'étude perdait de son pouvoir statistique.

Si le plasma hyperimmun est utilisé dans le contrôle de *Rhodococcus equi* dans les élevages endémiques , son administration doit toujours être combinée à des mesures complémentaires ,comme un diagnostic précoce et un traitement des animaux malades .

Celui –ci doit être de bonne qualité .Les anticorps anti –VapA et anti-VapC contenus dans le plasma étant considérés comme protecteurs (21),leurs titres doivent être évalués afin de connaître la qualité du plasma hyperimmun .

L'administration de plasma hyper-immun prend beaucoup de temps et reste assez chère .Le volume et le moment d'administration optimal ne sont pas connus mais les doses indiquées

dans cette étude correspondent au protocole recommandé.Bien que ce soit coûteux, les élevages endémiques présentant un budget de traitement important et un taux de mortalité élevé ont tout intérêt à tenter cette immunoprophylaxie ,car les frais de traitement et les pertes animales leur couteraient bien plus cher que l'administration de plasma hyperimmun.

De nombreuses études tentent de mettre en place un protocole vaccinal efficace .A ce jour, aucun vaccin contre la pneumonie à *Rhodococcus equi* chez le poulain n'a été commercialisé.

VII.3.2 Auto-vaccins.

Certains laboratoires proposent à leurs clients des auto-vaccins .Des prélèvements sont effectués sur les poulains malades de l'élevage demandeur et la souche virulente Vap A positive est identifiée par PCR.L'auto-vaccin est constitué d'une suspension de bactéries inactivées associées à un adjuvant .L'administration de l'auto-vaccin est effectuée en IM sur les juments en fin de gestation ou sur les poulains .Dans le premier cas ,l'efficacité d'une telle démarche dépend de la qualité du colostrum et de la prise colostrale ,dans le second cas ,cela dépend de la capacité des poulains à synthétiser des Ac .De plus ,la manipulation de ces derniers reste délicate .L'efficacité des auto-vaccins est relative.Le transfert passif d'anticorps par l'ingestion de colostrum ,l'administration de plasma hyperimmun et les auto-vaccins sont actuellement les seules méthodes de prévention médicale relativement capables de lutter contre l'apparition d'une infection à *Rhodococcus equi* (60).Ces mesures doivent obligatoirement être couplées avec une prophylaxie sanitaire .

VII .3.3 Vaccination de mères

L'intérêt potentiel des vaccins ADN a été récemment documenté(62).La mutagenèse permettrait la création de souches atténuées comme vaccin potentiel(63).

C'est dans ce contexte que l'on a évalué l'effet de l'immunisation de juments gestantes par un vaccin enrichi avec Vap A et adjuvanté avec des nanoparticules hydrophiles .Cette immunisation permettrait un transfert d'ig G spécifiques anti- rhodococcique au poulains ,via le colostrum et limiterait ainsi l'apparition de pneumonies .

Ainsi 48 juments ont été réparties en 3 groupes : juments vaccinées, juments vaccinées avec bactéries entières tuées, groupe contrôle .Les mesures ont été réalisées pendant la gestation et 45 jours après le part .

Les juments immunisées avec VapA ont développé un taux d'Ig G sériques et une activité d'opsonisation transférés aux poulains plus élevés par rapport au groupe contrôle et au groupe vacciné avec des *Rhodococcus equi* tuées .Aucun poulain n'a développé la Rhodococcose dans les groupes immunisés (Vap A et bactéries entières)Ces résultats encouragent donc des investigations futures pour ce vaccin candidat potentiel ,l'immunisation des mères résultant d'un transfert passif d'anticorps via le colostrum au poulain.

Ces observations, confirment les hypothèses faites par le passé sur le rôle protecteur anticorps dirigés contre Vap A .La protection des poulains par les Ig G spécifiques anti –Vap A et anti-Vap C contre une pneumonie à *Rhodococcus equi* induite expérimentalement indiquent que ceux-ci sont protecteurs (21).

L'adjuvant hydrophile utilisé dans cette étude est considéré comme déclencheur d'une réponse immunitaire de type Th1 prédominante chez les souris et les chevaux adultes ,contrastant avec les adjuvants comme l'hydroxyde d'aluminium et les ISCOM,ces derniers engendrant chez les souris une réponse de type Th2

VII.3.4.Chimioprophylaxie

Deux études se sont intéressées à l'effet chimioprophylactique de l'azithromycine dans des élevages endémiques (64 ;65)Les résultats sont assez mitigés .Il a été conclu dans l'étude de Chaffin ,qu'une administration d'azithromycine à 10mg/kg PO tous les 2 jours pendant 2 semaines diminuait de façon significative l'incidence cumulative des pneumonies dans les élevages endémiques ,hors ce n'était pas le cas dans l'étude de Venner .Aucune résistance à l'azithromycine n'a pu être détectée ,cependant ,celle –ci pourrait se développer lors d'un usage préventif de cet antibiotique .D'autres études doivent être menées avant de recommander l'azithromycine ou d'autres molécules comme mesures prophylactiques contre la Rhodococcose.

VII .4. Progrès concernant la vaccination

A ce jour ,les preuves manquent concernant l'efficacité de la vaccination des mères ou de l'administration orale de colostrum de mères immunisées contre la Rhodococcose .un vaccin même s'il induit une réponse immunitaire th1 peut tout de même s'avérer peu protecteur (66).De plus ,le vaccin peut être inefficace si les poulains sont infectés très tôt dans leur vie bien avant qu'une immunité effective se mette en place .Cependant ,de nouvelles stratégies de vaccination ,comme les vaccins ADN stimulant l'immunité des muqueuses ou de vaccins utilisant des protéines recombinantes s'avèrent prometteuses.

VII4.1 Les vaccins ADN

Les vaccins ADN présentent plusieurs avantages par rapport aux vaccins conventionnels .Ces derniers induisent une réponse immunitaire humorale ,alors que les vaccins ADN ont la capacité de stimuler l'immunité cellulaire et

humorale .En effet ,en induisant les gènes codant l'expression des cytokines au vaccin ,il est possible d'orienter la réponse immunitaire .Par exemple ,IL12,produite principalement par les cellules présentatrices d'antigènes ,induit une réponse immunitaire de type Th1.Introduire le gène IL12 associé au gène d'intérêt dans le vaccin peut être intéressant lorsqu'on lutte contre des pathogènes intracellulaires comme *Rhodococcus equi*. De même , ajouter le gène codant la protéine de choc thermique GROE12,permettrait également d'orienter la réponse immunitaire vers un type Th1

(67,68) .La protéine VapA est très immunogène et la plus communément utilisée lors des études sur les vaccins ADN.

Récemment, on a pu réaliser une immunisation par vaccin ADN contre *Rhodococcus equi* ciblant le gène VapA chez des souris (69).Le protocole incluait également un rappel à l'aide d'un vaccin utilisant une protéine recombinante de VapA .De plus , en associant au gène d'intérêt ,le gène IL12 ,on obtenait préférentiellement une réponse immunitaire orientée Th1.

Ainsi , les vaccins ADN s'avèreraient particulièrement adaptés aux nouveaux-nés par leur possibilité de provoquer une réponse Th1.

Une autre étude a développé un vaccin ADN exprimant également VapA et provoquant une réponse Ig G spécifique dans le sérum et le LBA ainsi qu'une prolifération de lymphocytes pulmonaires spécifiques contre Vap A sur des chevaux adultes (62). En revanche, chez les poulains, les réponses restaient encore peu marquées.

Les vaccins ADN possèdent donc un potentiel à exploiter non négligeable. Cependant, d'autres études sont encore à réaliser avant de pouvoir les commercialiser.

VII.4.2 Etude concernant les vaccins à peptides de synthèse

Des études récentes ont démontré que l'épitope B de VapA était particulièrement immunogène (40). Les peptides de synthèses semblent plus efficaces que les sous unités ou les organismes inactivés en tant que vaccins candidats et constituent une nouvelle génération de vaccin prometteur. Le peptide de synthèse de l'épitope B de Vap A associé à un adjuvant orientant vers une réponse Th1 a été testé en IM chez des souris et des chevaux adultes sains (70). Les résultats ont été encourageants et ont engendré une seconde étude (71) utilisant le même protocole mais ciblant les poulains nouveau-nés. Il a pu être conclu que ce peptide de synthèse utilisé comme vaccin était hautement immunogène et provoquait une augmentation significative des Ig G spécifiques de la souche de *Rhodococcus equi* utilisée, chez la majorité des poulains. D'autres études sont toutefois à mener avant de conclure quant à l'efficacité d'un tel vaccin.

VII.4.3 Vaccins vivants atténués et mutants auxotrophes

L'avantage d'utiliser une souche vaccinale vivante atténuée gardant tout de même le plasmide de virulence , réside dans le fait que la réponse au vaccin est suffisante pour induire une immunité ,et insuffisante pour déclencher la maladie.L'utilisation de mutants auxotrophes dans les souches vaccinales atténuées est une solution prometteuse.

Une étude rapporte qu'une souche de *Rhodococcus equi* mutante auxotrophe pour la riboflavine utilisée comme vaccin était immunogène ,protectrice ,capable d'induire une réponse INF γ chez des souris immunocompétentes, et restait sûre chez des souris immunodéficientes (72).En effet ,la riboflavine n'est pas synthétisée par les cellules des mammifères ,ainsi la réplication des mutants auxotrophes pour cette vitamine est compromise chez l'hôte ,la disponibilité de la riboflavine étant limitée dans l'environnement des mammifères .Bien que d'une excellente innocuité chez les poulains ,ce vaccin ne s'avérait pas protecteur contre l'infection à *Rhodococcus equi*.

Une étude de Hooper –McGrevy (2005) a tenté de déterminer si l'immunisation des poulains à 2 jours ,une semaine et 3 semaines d'âge à l'aide d'une souche *Rhodococcus equi* virulente administrée oralement permettait de développer une réponse immunitaire pulmonaire protectrice .Après inoculation intrabronchique à 3 semaines , tous les poulains immunisés restaient sains et aucune lésion pulmonaire n'a été observée en post-mortem

VII.4.4 Etude concernant l'utilisation de vecteurs vaccinaux

L'utilisation de souches atténuées de *Salmonella* en tant que vecteur permettant la libération d'antigènes hétérologues a déjà montré son efficacité en induisant une réponse immunitaire protectrice dans de nombreux modèles animaux. *Salmonella* est en fait un vecteur vaccinal de choix car il est capable de provoquer une immunité à la fois systémique et locale des muqueuses ainsi qu'une immunité humorale. La vaccination orale via un vecteur bactérien présente plusieurs avantages. Les vaccins oraux sont sûrs, facile à administrer, utilisables à grande échelle et stables sans réfrigération si lyophilisés.

Dans une étude récente (73), on a exprimé l'antigène VapA de *Rhodococcus equi* dans une souche de *Salmonella enterica* Typhimurium capable de coloniser et de se maintenir dans le tissu lymphoïde de souris.

Une immunisation orale par *S. enterica* Typhimurium était associée alors à une colonisation bactérienne des plaques de Peyer, des nœuds lymphatiques et de la rate de façon durable. L'administration orale de ce vaccin s'est révélée protectrice contre une inoculation de 10 *Rhodococcus equi* CFU chez les souris.

VII. 4.5 Etude concernant l'utilisation d'adjuvants

Les adjuvants sont de plus en plus associés aux vaccins ADN(70), le but étant d'induire et de stimuler une réponse Th1 contre les pathogènes intracellulaires, tels que *Rhodococcus equi*.

En introduisant les gènes codant l'expression des cytokines au vaccin, il est possible d'orienter la réponse immunitaire. Par exemple, il est établi depuis longtemps qu'IL12, produit principalement par les cellules présentatrices d'antigènes induit une réponse immunitaire de type Th1 contre *Mycobacterium*

sp. L'effet ,la dose ainsi que la voie d'administration d'IL12 recombinante ont déjà été évalués (74).Une réponse Th1a été induite mais les résultats restent variables et d'autres études sont à réaliser avant d'obtenir un vaccin ADN optimal induisant une réponse Th1.

D'autres pistes ont également été exploitées toujours dans le but d'induire une réponse Th1, c'est le cas des CpG(75).Les CpG présentes dans le génome bactérien sont reconnues spécifiquement par les TLR dans le compartiment cellulaire et déclenchent des signaux spécifiques .Des CpG synthétiques peuvent mimer ces effets immunostimulateurs et activer les cellules immunitaires telles que les macrophages ,les cellules dendritiques ,les cellules NK etc.

Ila été démontré que les CpG pouvaient induire l'expression de cytokines stimulant la réponse Th1 chez les poulains sains et les chevaux adultes .Elles pourraient donc servir d'immunomodulateurs ou d'adjuvants potentiels dans les vaccins visant à combattre *Rhodococcus equi* chez les poulains . Néanmoins, leur effet protecteur reste toujours à déterminer.

Les méthodes de prophylaxie médicale sont en pleine expansion mais restent encore actuellement au stade expérimental. L'unique spécialité disponible sur le marché pour l'instant est le plasma hyperimmun ,les auto-vaccins ne sont pas commercialisables .Une première administration d'1L dès les premiers jours de vie suivie d'une nouvelle perfusion d'1 L à environ un mois constituent le protocole recommandé dans la lutte contre l'infection à *Rhodococcus equi*. Cependant les résultats obtenus sont très variables en fonction des produits commerciaux utilisés .L'efficacité du plasma hyperimmun et des auto-vaccins contre *Rhodococcus equi* reste controversée .Ces mesures doivent obligatoirement être associées à une prophylaxie sanitaire.

Les progrès en biologie moléculaire ont permis l'essor de nombreux vaccins candidats potentiels dans la lutte contre la Rhodococcose .Les vaccins ADN ,l'association d'adjuvants spécifiques ,les vaccins utilisant des peptides de synthèse ou un vecteur vaccinal méritent une attention particulière .Ces vaccins ciblent la protéines VapA hautement immunogène et responsable de la virulence de la bactérie, le but étant d'induire une réponse Th1.Les résultats obtenus sur les chevaux sont très encourageantes .Néanmoins ,l'efficacité de la réponse immunitaire chez le poulain est pour le moment peu concluante .Ainsi ,les méthodes préventives actuelles concernant la lutte contre l'infection à *Rhodococcus equi* sont essentiellement sanitaires .Elles reposent sur un contrôle des paramètres d'élevage. Eviter les environnements poussiéreux, retirer les crottins accumulés dans les box et les paddocks sont des pratiques recommandées .De plus, les élevages ou le nombre et la densité d'animaux sont élevés, présentent un risque important d'apparition de la maladie. Dans ces cas – la, il conviendra d'isoler correctement les animaux malades mais également les animaux de passage dans l'élevage. Créer des petits groupes de juments suitées (2à5 couples) dans les paddocks, afin d'éviter une densité d'animaux trop élevée, est conseillée .Enfin, l'administration de plasma hyperimmun ou l'utilisation d'auto-vaccin peuvent être une mesure complémentaire dans les élevages ou la Rhodococcose sévit de façon endémique.



Conclusion

Rhodococcus equi reste à l'heure actuelle la première cause de bronchopneumonie potentiellement fatale chez les poulains âgés de 3 semaines à 5 mois.

Sa distribution mondiale ,sa nature zoonotique ainsi que la progression de l'épidémie du SIDA ces dernières années ,font de *Rhodococcus equi* un pathogène émergent d'intérêt en médecine .

L'avancée des connaissances actuelles ,l'acquisition de nouvelles techniques ,notamment en matière d'imagerie et de biologie moléculaire ont permis une caractérisation génomique précise du plasmide de virulence de *Rhodococcus equi*,l'établissement d'un diagnostic de certitude de plus en plus précoce ainsi que l'élaboration de protocoles de dépistage améliorés .Néanmoins, les résultats des tests diagnostiques restent parfois difficiles à interpréter.

L'étude de nouveaux antibiotiques et molécules de synthèse a pour objectif d'élargir l'éventail thérapeutique et de limiter l'apparition de résistances ou d'effets secondaires liés au traitement.

Des mesures de prévention, efficaces tant sur le plan sanitaire que vaccinal ne pourront voir le jour qu'à partir du moment où ces points seront éclaircis



Résumé

RESUME

Titre :impact de Rhodococcus equi sur la pathologie humaine

Auteur :Regeraji salma

Mots clé :pneumonie excavante, lipoprotéine VapA , ,antibiothérapie érythromycine-rifampicine.

Rhodococcus equi est un coccobacille à gram positif, intracellulaire facultatif, considéré comme pathogène chez l'homme et le poulain. Cette bactérie inhibe la fusion phagolysosomiale des macrophages et continue à se multiplier entraînant leur mort par nécrose ;ceci entraîne une réaction inflammatoire pyogranulomateuse conduisant à la formation d'abcès et des lésions des tissus avoisinants.

Ce pathogène entraîne principalement des infections pulmonaires sous forme de pneumonies excavantes notamment chez l'immunodéprimé. D'autres localisations infectieuses dues à une inoculation directe du germe ont été décrites.

Le diagnostic demande une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste .Après identification du germe par examen direct et culture,une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place avec deux antibiotiques de références. Ce traitement sera adaptée ultérieurement fonction des résultats de l'antibiogramme.Il faut signaler que le traitement reste difficile du fait que Rhodococcus est un germe résistant, nous pouvons néanmoins citer une association de référence à savoir Rifampicine –érythromycine.

Les mesures préventives sont essentiellement sanitaires .L'administration de plasma hyperimmun ou d'autovaccin peuvent être une mesure complémentaire dans les élevages ou la rhodococcose sévit de façon endémique.

ABSTRACT

Title: impact of Rhodococcus equi on human pathology

Author : Regeraji salma

Keywords :excavating pneumonia, Lipoprotein vapA , antibiotic therapy erythromycin-rifampicin

Rhodococcusequi is a gram positive, intracellular coccobacillus which is considered pathogenic in humans and foals. This bacterium inhibits the phagolysosomal fusion of macrophages and continues to multiply causing their death by necrosis, which leads to the formation of abscesses.

This pathogen mainly leads to lung infections in the form of excavating pneumonia, particularly in the immunocompromised. Other infectious sites due to direct inoculation of the germ have been described.

The diagnosis requires close collaboration between the clinician and the biologist. After identification of the organism by direct examination and culture, a probabilistic antibiotic therapy should be established with two reference antibiotics. This treatment will be adapted subsequently to the results of the antibiogram. It should be noted that the treatment remains difficult because Rhodococcus is a resistant germ, we can nevertheless cite a reference combination namely Rifampicin-erythromycin.

Preventive measures are essentially sanitary. The administration of hyperimmune plasma or autovaccine may be a complementary measure in rations or rhodococcosis is endemic.

المخلص

العنوان: تأثير المكورة الوردية الخيلية على الانسان

المؤلفة: الرجرجى سلمى

الكلمات الأساسية: التهاب الرئوي الحفري - 'البروتيين' VapA - المضادات الحيوية ايجيتوميسين-

غيفاميسين

تعتبر المكورة الوردية الخيلية عَصَوِيَّة مُكَوَّرَة إيجابية الغرام داخل الخلية اختيارية، كما تعتبر أيضا ممرضة للإنسان والمهر. تثبط هذه الجرثومة الدمج البلعمي اليحلولليلبلعميات، وتستمر في التكاثر وتسبب موتها بنخر، فيتكون الخَرَّاج.

يؤدي هذا الممرض أساس لتعفنات على شكل التهابات رئوية حفرية عند منقوصي المناعة. كما وصفت مواضع أخرى للتعفنات بسبب تلقيح مباشر للجرثومة.

يتطلب التشخيص تعاوننا مكثفا بين الطبيب السريري والاختصاصي البيولوجي. يجب بدأ علاج بمضادين حيويين احتماليين مرجعيين بعد تحديد الجرثومة بتشخيص مباشر والاستنبات (الزرع). سيعاد ضبط العلاج لاحقا حسب نتائج التقييم الضد حيوي. نؤكد على أن العلاج صعب لأن المكورة الوردية جرثومة مقاومة، لكن يمكن أن نذكر جميعا مرجعيا لمضادين حيويين ألا وهما الريفومبيسينو والإيريثروميسين.

تعتمد الوقائية أساسا على التدابير الصحية. يشكل إدخال البلازما المفرطة التمنيع أو ذات التلقيح الذاتي تدبيرا مكملا في تربية الخيول لتجنب هذا الداء بشكل توطني.



Bibliographie

- [1] TAKAI S., KAZUKO N., KIMIKO A., SHIRO T. (1986 b). Ecology of *Rhodococcus* (*Corynebacterium*) *equi* in soil on a horse-breeding farm. *Veterinary Microbiology*, **12**, 169-177.
- [2] COHEN N. et al. (2008). Association of soil concentrations of *Rhodococcus equi* and incidence of pneumonia attributable to *Rhodococcus equi* in foals on farms in central Kentucky. *American Journal of Veterinary Research*, **69**, 385-395
- [3] LETEK M., GONZALES P., MACARTHUR I., RODRIGUEZ H., FREEMAN T., VALERO-RELLO A., et al. (2010). The genome of a pathogenic *Rhodococcus*. cooptive virulence underpinned by key gene acquisitions. *PLoS Genetics*, **6**(9)
- [4] FERNANDEZ-MORA E., POLIDORI M., LÜHRMANN A., SCHAIBLE U., HAAS A. (2005). Maturation of *Rhodococcus equi*-containing vacuole is arrested after completion of the early endosome stage. *Traffic*, **6**, 635-653.
- [5] Toyooka K., Takai S. et Kirlkae T. (2005)
Rhodococcus equi can survive a phagolysosomal environment in macrophages by suppressing acidification of the phagolysosome.
J. Med. Microbiol. 2005; 54: 1007-1015.
- [6] BENOIT S., BENACHOUR A., TAOUJI S., AUFRAY Y., HARTKE A. (2002). H₂O₂, which causes macrophage-related stress triggers induction of expression of virulence-associated plasmid determinants in *Rhodococcus equi*. *Infection and Immunity*, **70**(7), 3768-3776.

- [7] LETEK M., GONZALES P., MACARTHUR I., RODRIGUEZ H., FREEMAN T., VALERO-RELLO A., et al. (2010). The genome of a pathogenic *Rhodococcus*. cooptive virulence underpinned by key gene acquisitions. *PLoS Genetics*, **6**(9)
- [8] PRESCOTT J. (1981). Capsular Serotypes of *Corynebacterium equi*. *Canadian Journal of Comparative Medecine*, **45**, 130-134.
- [9] SYDOR T., VON BARGEN K., BECKEN U., SPUERCK S., NICHOLSON V., PRESCOTT J., et al. (2008). A mycolyl transferase mutant of *Rhodococcus equi* lacking capsule integrity is fully virulent. *Veterinary Microbiology*, **128**(3-4), 327-341.
- [10] MACARTHUR I., GONZALEZ P., VALERO-RELLO A., PRESCOTT J., VASQUEZ-BOLAND J. (2012). Polysaccharide capsule and *Rhodococcus equi* virulence. 5th Havenmayer Workshop on *Rhodococcus equi*, Deauville Juillet 2012.
- [11] PEI Y., DUPONT C., SYDOR T., HAAS A., PRESCOTT J. (2006). Cholesterol oxidase (ChoE) is not important in the virulence of *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*, **118**(3-4), 240-246.
- [12] WADA R., KAMADA M., ANZAI T., NAKANISHI A., KANEMARU T., TAKAI S., et al. (1997). Pathogenicity and virulence of *Rhodococcus equi* in foals following intratracheal challenge. *Veterinary Microbiology*, **56**, 301-312.
- [13] MUSCATELLO, G. (2011 a). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal - Part 1: Pathogenesis and epidemiology. *The Veterinary Journal*, **192**(1), 20-26.

- [14] TAKAI S., HINES S., SEKIKAZI T., NICHOLSON V., ALPERIN D., OSAKI M., et al. (2000). DNA sequence and comparison of virulence plasmid from *Rhodococcus equi* ATCC 33701 and 103. *Infection and Immunity*, **68**(12), 6840-6847.
- [15] Rahal K., Vaissaire J., Collobert-laugier C., et al. (1993)
Etude de la contamination des élevages équiens par *Rhodococcus equi* (*Corynebacterium equi*), en France et dans les DOM-TOM.
Bull. Soc. Vét. Prat. 1993; 77: 375-386.
- [16] Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J. et al. (2003c)
Foal-related risk factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia on farms with endemic infection.
J. Am. Vet. Med. Assac. 2003; 223: 1791-1799.
- [17] Heidmarm P., Madigan J.E., Watson J.L (2006)
Rhodococcus equi Pneumonia: Clinical Findings, Diagnosis, Treatment and Prevention.
Clin. Tech. Equine Pract. 2006; 5:203-210.
- [18] Cohen N.D., Chaffin M.K., Vandenplas M.L., et al. (2005a)
Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia.
Equine vet. J. 2005; 37: 212-216.

- [19] Euzéby J.P. (2002)
(Page consultée le 19 avril 2009). Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire [en ligne]. Adresse URL: <http://www.bacterio.cict.fr/>
- [20] Horowitz ML, Cohen N.D., Takai' S., et al. (2001)
Application of Sartwell's Model (Lognormal Distribution of Incubation Periods) to Age at Onset and Age at Death of Foals with *Rhodococcus equi* Pneumonia as Evidence of Perinatal Infection.
J. Vet. Intern. Med. 2001;15:171-175.
- [21] Hooper-McGrevy K.E., Giguère S., Wilkie B.N., et al. (2001)
Evaluation of equine immunoglobulin specific for *Rhodococcus equi* virulence-associated proteins A and C for use in protecting foals against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia.
Am. J. Vet. Res. 2001; 62: 1307-1313.
- [22] Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J. et al. (2004)
Hematologic and immunophenotypic factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals at equine breeding farms with endemic infection.
Vet. Immunol. Immunopathol 2004; 100: 33-48.
- [23] Darrah P.A., Monaco M.C.G., Jain S., et al. (2004) Innate Immune Responses to *Rhodococcus equi*.
J. Immunol. 2004; 173: 1914-1924.

- [24] Muscatello G., leadon D.P., Klay M., et al. (2001b) Rhodococcus equi infection in foals: the science of 'raffles'. Equine vet. J. 2007; 39: 470-478
- [25] Cohen N.D., Martens R.J. (2007) Rhodococcus equi foal pneumonia.
In McGorum B., Dixon P.M, Robinson NE, Schumacher J. Equine respiratory medicine and surgery.
Saunders Elsevier 2007; 335-367.
- [26] Bohn A.A., Rothschild C. (2002) Peritoneal Fluid from a Febrile Foal. Vet. Clin. Pathe!. 2002; 31: 189-191.
- [27] Vaidez A. et Johnson J.R. (2005)
Septic pleuritis and abdominal abscess formation caused by Rhodococcus equi in a foal.
J. Am. Vet Med. Assoc. 2005; 227: 960-963.
- [28] Davis E.(2008)
Clinical Commentary Rhodococcus equi in adult horses. Equine vet. Educ. 2008; 20: 72-73.
- [29] Waldridge B.M., Morresey P.R., Loynachan A.T., et al. (2008) Case report: Rhadocaccus equi pneumonia in an adult harse. Equine Vet. Educ. 2008; 20: 67-71.
- [30] Clark-Priece S.C., Rush B.R., Gaughan E.M., et al. (2003)
Osteomyelitis of the pelvis caused by Rhodococcus equi in a two-year-old horse.
J. Am. Vet. Mad. Assac. 2003; 222: 969-972.

- [31] Alward A.I., Pease A.P., Jones S.I. (2007)
Thoracic discospondylitis with associated epaxial muscle atrophy in a Quarter Horse gelding.
Equinevet. Educ. 2007; 19: 67-71.
- [32] Szeredi I., Molnar T., Glavits R, et al. (2006)
Two Cases of Equine Abortion Caused by *Rhodococcus equi*. Vet Pathol
2006;43:208-211.
- [33] Roy M.F., Lavoie J.P. (2002)
Diagnosis and management of pulmonary abscesses in the horse. Equine
vet. Educ. 2002; 14: 322-327.
- [34] Giguère S., Hernandez J., Gaskin J., et al. (2003a)
Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen
concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early
identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 2003; 222: 775-781
- [35] Hulten C. et Demmers S. (2002)
Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious
disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil
count and fibrinogen. Equine vet. J. 2002; 34: 693-698.

- [36] Pusterla N., Wilson W.C., Mapes S., et al. (2007)
Diagnostic evaluation of real-time PCR in the detection of *Rhodococcus equi* in faeces and nasopharyngeal swabs from foals with pneumonia
Vet. Record 2007; 161: 272-275.
- [37] Se 110 Il D.C., Sesser T.E., Vivrette S.L., et al. (2001)
Comparison of Nucleic Acid Amplification, Serology, and Microbiologic Culture for Diagnosis of *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals.
J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 1289--1293.
- [38] Muscatello G., Gilkerson J.R., Browning G.r. (2001a)
Comparison of two selective media for the recovery, isolation, enumeration and differentiation of *Rhodococcus equi*.
Vet. Microbiol. 2007; 119: 324-329.
- [39] Giguère S., Hernandez J., Gaskin J., et al. (2003b)
Performance of Five Serological Assays for Diagnosis of *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals.
Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2003; 10: 241-245.
- [40] Vanniasinkam T., Barton M.D. et Heuzenroeder M.W. (2001)
B-Cell Epitope Mapping of the VapA Protein of *Rhodococcus equi*: Implications for Early Detection of *R. equi* Disease in Foals.
J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 1633-1637.
- [41] Phumoonna T., Barton M.D., Heuzenroeder M.W. (2005)

Recognition of a B-cell Epitope of the VapA Protein of *Rhodococcus equi* in Newborn and Experimentally Infected Foals.

J. Vet. Med. B 2005; 52: 291-295.

- [42] Phumoonna T., Muscatello G., Chickens C., et al. (2006)

Clinical Evaluation of a Peptide-ELISA based upon N-terminal B-cell Epitope of the VapA Protein for Diagnosis of *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals.

J. Vet. Med. B 2006; 53: 126-132.

- [43] Hooper-McGrevy K.E., Wilkie B.N., Prescott J.F. (2003)

Immunoglobulin G Subisotype Responses of Pneumonia and Healthy, Exposed Foals and Adult Horses to *Rhodococcus equi* Virulence-Associated Proteins. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2003; 10: 345-351.

- [44] Szeredi I., Makrai I., Denès B. (2001)

Rapid Immunohistochemical Detection of *Rhodococcus equi* in Impression Smears From Affected Foals on Postmortem Examination.

J. Vet. Med. B 2001; 48: 751-758.

- [45] Russel D.A., Syne GA, O'Connell E.P., et al. (2004)

The LysR-Type Transcriptional Regulator VirR Is Required for Expression of the Virulence Gene *vapA* of *Rhodococcus equi* A TCC 33701.

J. Bacteriol. 2004; 186: 5576-5584.

- [46] Hodgson D. (2001)
Bain-fallon memorial lectures - 23'd proceedings. Respiratory and gastrointestinal medicine.
Aus. Equine Vet. Assoc. 2001; 152p.
- [47] Barr 13.5. (2003) Pneumonia in weanlings.
Vet Clin. Equine 2003; 19: 35-49.
- [48] Reef V.B., Whittier M., Griswold-Allam I. (2004) Thoracic Ultrasonography.
Clin. Tech. Equine Pract. 2004; 3: 284-293.
- [49] Ramirez S., Lester G.D., Roberts G.R. (2004)
Diagnostic contribution of thoracic ultrasonography in 17 foals with *Rhodococcus equi* pneumonia.
Vet. Radiol. Ultrasound. 2004; 45: 172-176.
- [50] Wion L., Perkins G., Ainsworth D.M., et al. (2001)
Use of computerised tomography to diagnose a *Rhodococcus equi* mediastinal abscess causing severe respiratory distress in a foal.
Equine vet. J. 2001; 33: 523-526.
- [51] Sweeney C.R., Sweeney R.W. et Divers T.J. (2001)
Rhodococcus equi pneumonia in 48 foals: response to antimicrobial therapy. Vet. Microbiol. 1987; 14: 329-336.
- [52] Jacks S., Giguère S., Gronwall R.R., et al. (2002) Disposition of oral clarithromycin in foals.

J. vet. Pharmacol. Therap. 2002; 25: 359-362.

[53] Haggett E.F. et Wilson W.D. (2008)

Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses.

Equine vet. Educ. 2008; 20: 433-448.

[54] Asoh N., Watanabe H., Fines-Guyon M., et al. (2003)

Emergence of Rifampin-Resistant *Rhodococcus equi* with Several Types of Mutations in the *rpoB* Gene among AIDS Patients in Northern Thailand.

J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 2337-2340.

[55] Davis J.L., Gardner S.Y., Jones S.L., et al. (2002) Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i. v. and oral dose and disposition to phagocytes.

J. vet. Pharmacol. Therap. 2002; 25: 99-104.

[56] StUes S.M., Isaacs R.B., Daniel T.M., et al. (2002)

Role of Surgery in *Rhodococcus equi* Pulmonary Infections. J. Infect. 2002; 45: 59-61.

[57] Kelleher M. et McDenald D. (2007)

Cortical Osteitis of The Humeral Diaphysis Caused by *Rhodococcus equi*. J. Equine Vet Science 2007; 27: 317-319.

- [58] Janicek J.C., Kramer J., Coates J.R, et al. (2006)
Intracranial abscess caused by *Rhodococcus equi* infection in a foal. J. Am. Vet Med. Assoc. 2006; 228: 251-253.
- [59] Muscatello G., Gerbaud S., Kennedy C., et al. (2006b)
Comparison of concentrations of *Rhodococcus equi* and virulent *R.equi* in air of stables and paddocks on horse breeding farms in a temperate climate.
Equine vet. J. 2006; 38: 263-265.
- [60] Giguère S., Gaskin J.M., Miller C., et al. (2002)
Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 2002; 220: 59-63.
- [61] Demmers S., Johannisson A., Grondahl G., et al. (2001) Neutrophil functions and serum IgG in growing foals. Equine Vet. J. 2001; 33: 676-680.
- [62] Lopez MA, Hines M.T., Palmer G.H., et al. (2003)
Analysis of anamnestic immune responses in adult horses and priming in neonates induced by a DNA vaccine expressing the vapA gene of *Rhodococcus equi*.
Vaccine 2003; 21: 3815-3825

- [63] Ashour J et Hondaius M.K. (2003)
Phenotypic Mutants of the Intracellular Actinomycete *Rhodococcus equi*
Created by *in Vivo* Himar1 Transposon Mutagenesis.
J. Bacteriol. 2003; 185: 2644-2652.
- [64] Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens FU. (2008)
Chemoprophylactic effects of azithromycin against *Rhodococcus equi*-
induced pneumonia among foals at equine breeding farms with endemic
infections.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 2008; 232: 1035-1047.
- [65] Venner M., Reinhold B., Beyerbach M., et al. (2007b)
Efficacy of azithromycin in preventing pulmonary abscesses in foals.
Vet. J. 2007 doi:10.1016/j.tvjl.2007. 10.002.
- [66] Vanniasinkam T., Barton M.D. et Heuzenroeder M.W. (2005)
Immune response to vaccines based upon the VapA protein of the horse
pathogen, *Rhodococcus equi*, in a murine model.
International J. Med. Microbiol. 2005; 294: 437-445
- [67] Phumoonna T., Barton M.D., Vanniasinkam T., et al. (2008)
Chimeric vapA/groEL2 DNA vaccines enhance clearance of
Rhodococcus equi in aerosol challenged C3H/He mice.
Vaccine, 2008; 26: 2457-2465.

- [68] Vanniasinkam T., Sarton M.D. et Heuzenroeder M.W. (2004)
The immunogenicity of *Rhodococcus equi* GroEL2-based vaccines in a murine model.
Vet. Immunol. Immunopathol. 2004; 98: 91-100.
- [69] Haghghi H.R. et Prescott J.F. (2005)
Assessment in mice of vapA-DNA vaccination against *Rhodococcus equi* infection.
Vet. Immunol. Immunopathol. 2005; 104: 215-225_
- [70] Taouji S., Nomura I., Giguère S., et al. (2004)
Immunogenicity of synthetic peptides representing linear B-cell epitopes of VapA of *Rhodococcus equi*.
Vaccine 2004; 22: 1114-1123
- [71] Cauchard J., Taouji S., Sevin C., et al. (2006)
Immunogenicity of synthetic *Rhodococcus equi* virulence-associated protein peptides in neonate foals.
International J. Med. Microbiol. 2006; 296: 389-396.
- [72] Lopez M.A., Townsend H.G.G., Allen A.L., et al. (2008)
Safety and immunogenicity of a live-attenuated auxotrophic candidate vaccine against the intracellular pathogen *Rhodococcus equi*.
Vaccine 2008; 26: 998-1009.

[73] Oliveira A.F., Ferraz LC., Brocchi M., et al. (2001)

Oral administration of a live attenuated *Salmonella* vaccine strain expressing the VapA protein induces protection against infection by *Rhodococcus equi*. *Microb. Infect.* 2007; 9: 382-390.

[74] Mealey R.H., Stone D.M., Hines M.T., et al. (2001)

Experimental *Rhodococcus equi* and equine infectious anemia virus DNA vaccination in adult and neonatal horses: Effect of IL-12, dose, and route. *Vaccine* 2007; 25: 7582-7597.

[75] Liu T., Nerren J., Murrell J., et al. (2008)

CpG-Induced Stimulation of Cytokine Expression by Peripheral Blood Mononuclear Cells of Foals and Their Dams.

J. Equine Vet. Science 2008; 28: 419-426.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 354

سنة: 2017

تأثير المكورة الوردية الخيلية على الإنسان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: سلمى الرجرجي

المزودة في: 15 غشت 1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب رئوي حفري - البروتين VapA - مضادات حيوية إيغيتروميسين-ريفامبيسين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية