

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 64

**LES PRINCIPAUX FACTEURS FAVORISANTS  
LA TUBERCULOSE PULMONAIRE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Hamza KASSIMI**

*Né le 21 Avril 1988 à Ben Ahmed*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Alcool – Malnutrition – Susceptibilité génétique – Tuberculose – VIH.

**JURY**

<b>Mr. M. ZOUHDI</b> Professeur de Microbiologie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. EL HAMZAOUI</b> Professeur de Microbiologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. S. TELLAL</b> Professeur de Biochimie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. A. GAOUZI</b> Professeur de Pédiatrie		
<b>Mr. S. MRANI</b> Professeur de Virologie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا  
ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

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

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

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

**Novembre 1983**

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

**Décembre 1984**

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

Novembre et Décembre 1985

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



**Janvier, Février et Décembre 1987**

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

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

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas  
Février Avril Juillet et Décembre 1991  
Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1994**

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

Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



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

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

### **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 Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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

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



### **Novembre 1998**

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

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

### **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. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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



### **Novembre 2000**

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

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

## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUCHE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie

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 BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloibab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*

Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia

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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie



Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale



Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KADI Said \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Microbiologie

**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  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam

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  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation



Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

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

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

### **Février 2013**

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

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



Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. 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 Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

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

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





*Dédicaces*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*A*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général*

*des Forces Armées Royales.*

*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*BENNANI Abdelaziz*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

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

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*MOUDENE Ahmed*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*DIMOU M'barek*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MAHMOUDI Abdelkarim*

*Professeur de Réanimation.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*ISMAILI Hassan*

*Professeur de traumatologie orthopédie*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA Abdelhamid*

*Professeur de Cardiologie.*

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

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel*

*BOUSNANE Abdelaziz*

*Commandant du groupement de formation et d'instruction*

*A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,  
la source de tendresse et l'exemple du dévouement  
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours  
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente  
pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices  
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,  
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour  
que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie  
et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver  
et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## *A Mon Père*

*Un grand homme, qui a toujours été un exemple pour ses enfants,  
qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que je réalise,  
qui m'a transmis la rage de vaincre et la soif de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions,  
celui qui m'a appris à devenir un homme,  
et à qui revient le mérite de tout ce que j'ai réussi dans ma vie.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie,  
pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as supporté pour moi  
à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois.*

*Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement  
et je te le dédie tout particulièrement.*

*A Mon frère Simohammed*

*et son épouse Aziza*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu*

*de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie.*

*A mes chères sœurs :*

*Nabila et Amina*

*Chacune de vous possède dans ma vie une place originale,  
l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.*

*Je suis très heureux de pouvoir vous présenter  
par ce travail le témoignage de mon profond amour  
et les liens de fraternité qui nous unissent.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années  
et notre fraternité demeure toujours intacte.*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

*A mes neveux: Taha et abdellah*

*A ma belle nièce :Inas*

*Vous êtes drôles*

*Je vous dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères*

*de succès et de réussite*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

*A mon professeur*

*EL Hamzaoui Sakina*

*Nous vous remercions pour la gentillesse  
avec laquelle vous avez dirigé ce travail.*

*Vous nous avez accordé votre attention, et guidé de vos conseils  
pour réaliser ce travail, en nous consacrons avec beaucoup  
d'amabilité une partie de votre précieux temps.*

*Une personne extraordinaire, toujours présente, disponible et  
surtout sincère, préparer ce travail avec vous était un pur moment  
de joie, je ne vous remercierai jamais assez pour le temps  
que vous m'avez accordé .Merci*

*Veillez trouver ici, cher Maître,  
l'expression de ma haute considération  
et de ma profonde reconnaissance.*

*A Haj Mahjoub Tadaout*

*Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie,  
de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle.*

*A mes amis*

*Amine, Issam, Hamza, Zoulati, Simo, Ibtissam, Hicham,  
Oussama, Zakaria Chaibi, Amine Ennouali, Med Amine benrabiaa,  
Makhlouk, Fouad, Zakaria Esslaoui, Kawter...*

*Notre amitié est pour moi, le plus beau cadeau du ciel,  
cette expression ne saurait traduire mon amour  
et mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.*

*A tous mes maîtres*

*A tous ceux qui m'ont aidé  
dans la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux qui me sont trop chers  
et que j'ai omis de citer.*



*Remerciements*

*A notre maître et Président de Jury*  
*Monsieur le Professeur : M. ZOUHDI*  
*Professeur de Microbiologie*

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

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités  
humaines ont suscité en nous une grande admiration,  
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre  
estime et notre profond respect.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Madame le Professeur : S. EL HAMZAOUI  
Professeur de Microbiologie*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi  
votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens  
du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour toutes  
vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner  
notre profonde gratitude*

*A notre maître et Juge de Thèse  
Madame le Professeur : S.TELLAL  
Professeur de BIOCHIMIE.*

*Nous avons été touchés par la bienveillance  
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.  
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

*A notre maître et Juge de thèse  
Monsieur le Professeur : A. GAOUZI  
Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse  
et à votre accueil très aimable.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer  
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments  
les plus respectueux.*

*A notre maître et Juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur : S. MRANI*  
*Professeur de Virologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous  
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage  
de notre respect et notre gratitude.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ARV</b>	: Antirétroviraux
<b>ATP</b>	: Adénosine Triphosphate
<b>BAAR</b>	: Bacille acido-alcool-résistant,
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guérin
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>CMH II</b>	: Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe II
<b>DOTS</b>	: Directly Observed Treatment Short-Course
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>HLA-DR2</b>	: Human Leukocyte Antigen D Related 2
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IL-1</b>	: Interleukin 1
<b>IL 1Ra</b>	: Antagoniste du récepteur de l'interleukin 1
<b>IL-12</b>	: Interleukin 12
<b>IL12B</b>	: Interleukin 12 Beta gene, coding for the p40
<b>IL12RB1</b>	: Interleukin 12 receptor beta1 gene
<b>IL23</b>	: Interleukin 23
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	: Interféron gamma

**INFGR1** : Interferon gamma receptor 1 gene

**INFGR2** : Interferon gamma receptor 2 gene

**MBL** : Mannose-Binding Lectin

**MNT** : Mycobactérie non tuberculeuse

**NK** : Natural Killer

**NRAMP1** : Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé

**PNLAT** : Programme National de Lutte Antituberculeuse

**PVVIH** : Personnes Vivant avec le VIH

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise

**STAT1** : Signal Transducer and Activator of Transcription 1

**TB** : Tuberculose

**TTF** : Tuberculose Toutes Formes

**UBE3A** : Ubiquitin Protein Ligase E3A

**UNAIDS** : Joint United Nations Programme on HIV and AIDS

**VDR** : Récepteur de la Vitamine D

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Robert Koch.

**Figure 2** : Le spectre d'une tuberculose invincible en Inde.

**Figure 3** : La tuberculose maladie n'est que la partie visible de l'iceberg.

**Figure 4** : L'émission de microgouttelettes d'eau lors de l'éternuement.

**Figure 5** : Estimation de nouveaux cas de tuberculose pour 100 000 habitants dans le monde (OMS) , 2009.

**Figure 6** : Nouveaux cas de tuberculose déclaré, Maroc 2009.

**Figure 7** : Physiopathologie de la tuberculose pulmonaire.

**Figure 8** : L'évolution du granulome tuberculeux.

**Figure 9** : Récapitulatif de la physiopathologie de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

**Figure 10** : L'axe IL12/IL23-IFN $\gamma$  et la coopération entre macrophages/cellules dendritiques et lymphocytes NK/T.

**Figure 5** : Physiopathologie de la co-infection : cercle vicieux.

**Figure 6** : Effets de l'alcoolisme sur l'immunité innée.

**Figure 13** : Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Classement de cas avec le cas tuberculeux.

**Tableau II** : Récapitulatif des effets de la malnutrition sur le système immunitaire.

**Tableau III** : Influence de l'état nutritionnel sur l'apparition des maladies infectieuses.

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. HISTORIQUE</b> .....	6
<b>III. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	10
III.1- Agent étiologique .....	10
III.2- Réservoir .....	13
III.3- Transmission .....	14
III.4- Réceptivité .....	17
III.5- Aspect épidémiologique .....	17
III.6- Répartition géographique au Maroc .....	19
<b>IV. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	22
<b>V. PRINCIPAUX FACTEURS FAVORISANTS LA TUBERCULOSE</b> ....	30
<b>VI. COMMENT AGISSENT CES FACTEURS FAVORISANTS ?</b> .....	32
VI.1- Tuberculose et susceptibilité génétique .....	32
1. Génétique de la tuberculose .....	34
2. Spectre continu de prédisposition génétique aux infections mycobactériennes .....	38

VI.2- Tuberculose et VIH.....	41
1- Co-infection TB/VIH.....	42
2-Physiopathologie de la co-infection TB/VIH .....	43
VI.3- Tuberculose et alcool .....	45
1- Effets de l'alcool sur les cellules phagocytaires .....	46
2- Effets de l'alcool sur la fonction des cellules T.....	48
VI.4- Tuberculose et malnutrition .....	49
VI.5- Tuberculose et précarité .....	53
<b>VII. RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>62</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>70</b>



*Introduction*

## **I. INTRODUCTION**

La tuberculose est une maladie contagieuse, transmissible, connue depuis la nuit du temps. C'est une maladie inhérente à plusieurs facteurs favorisant entre autre la pauvreté, la malnutrition, la promiscuité, l'alcool, la contamination par le virus d'immunodéficience humaine (*VIH*) et essentiellement à la susceptibilité génétique de l'individu.

Avec actuellement 30 millions de cas dans le monde, plus de 8 millions de nouveaux cas par an et 3 millions de décès, la tuberculose demeure une maladie sociale préoccupante. Parmi toutes les maladies infectieuses, la tuberculose est celle qui provoque le plus de décès chez les adultes en pleine activité. Le nombre de décès causés par cette maladie est supérieur à celui engendré par le SIDA et le paludisme réunis, et compte pour 25% des décès évitables dans les pays en développement, qui enregistrent 95% des cas de tuberculose et 98% des cas de décès. La tuberculose constitue une cause majeure de mortalité chez les femmes en âge de procréer dépassant toutes les causes de mortalité maternelle [1].

La tuberculose sévit dans 95 % des cas dans les régions déshéritées du globe, avec recrudescence récente en Europe de l'Est et en Russie. La tuberculose survient également dans les pays occidentaux, et se présente sous forme de petites épidémies, de caractère souvent familial, mais survient essentiellement parmi les populations pauvres, chez les immigrants d'Amérique latine, Haïti, Sud-est asiatique et Europe de l'Est [2].

En France, l'épidémiologie de la tuberculose est marquée depuis plusieurs années par une décroissance régulière de l'incidence (nombre de nouveaux cas rapportés à la population générale sur une période de temps donnée). Dans le même temps, les cas sont plus souvent identifiés dans les zones urbaines où se trouvent les populations les plus vulnérables. Par ailleurs, l'incidence reste élevée pour les personnes originaires de régions où l'endémie tuberculeuse est importante comme l'Afrique sub-saharienne, et pour les personnes en situation de précarité économique et sociale [3].


Au pays du Maghreb la tuberculose demeure encore une préoccupation sanitaire, avec difficulté de vaincre ses facteurs favorisants, malgré l'existence de programmes de lutte contre la tuberculose depuis les années 1960 et la généralisation du programme vaccinal par le BCG.

Le Maroc n'échappe malheureusement pas à cette tendance ; avec une incidence de 82 nouveaux cas pour 100000 habitants par an (25662 nouveaux cas en 2008), contre 61 cas pour 100000 habitants en Algérie et 20 nouveaux cas pour 100000 habitants par an en Tunisie [4].

En raison de sa forte incidence, de sa gravité potentielle et de son coût socioéconomique élevé, la tuberculose constitue un problème majeur de santé publique au Maroc de part sa fréquence et sa gravité. Elle affecte aussi bien les femmes que les hommes ; tous les groupes d'âge sont concernés et plus particulièrement les adultes jeunes. En effet, dans notre pays, 65% des tuberculeux ont un âge compris entre 15 et 45 ans, c'est à dire la tranche d'âge la plus productive de la population d'où le risque de pertes de potentialités sur le plan économique et social [1].

Les principaux objectifs de notre travail s'articulent autour de deux points :

- Déterminer lequel des facteurs favorisant de la tuberculose à prendre en considération.
- Analyser la susceptibilité génétique à la tuberculose pulmonaire.



*Historique*

## **II. HISTORIQUE**

Les origines de la tuberculose semblent remonter à celle du genre humain et de la vie en société. Connue sous les noms de phtisie, de peste blanche ou de consommation (il ou elle se consume), elle était très bien caractérisée par une fièvre modérée mais continue, une perte progressive des forces, une toux, des crachats sanglants et un aspect final d'un cadavre vivant avec les pommettes décolorées et saillantes, les yeux enfoncés et brillants. Au début du XIX siècle Laennec en donne une description scientifique. En 1882 ROBERT KOCH a isolé le bacille de la tuberculose qui est alors considérée plus endémique qu'épidémique et responsable de 10 % des décès. Mais son statut social évolue; C'est d'abord une maladie sociale, de grands romantiques comme Musset, Chopin ou Paganini ou encore «la Dame aux Camélias » de Dumas fils meurent de poumons tuberculeux. Elle devient bientôt une maladie sociale, liée à la médiocrité de l'environnement des classes populaires : Le danger public c'est l'ouvrier ; la mortalité par tuberculose était, à Paris en 1816, de 350 pour 100000 habitants. En 1820, 20% des décès hospitaliers étaient dus à la tuberculose [5].

Les Grandes dates de l'histoire [6] :

- Avant 1882, Laennec décrit les lésions anatomiques et l'atteinte multifocale, mais il nie la contagiosité.

- En 1865, Jean Antoine Villemin a découvert au Val De Grace (VDG) l'inoculabilité de la tuberculose et pressenti son origine bactérienne, cette découverte capitale le place au rang des bienfaiteurs de l'humanité.
- En 1882 Robert Koch découvre le bacille (figure1). C'est aussi en 1882 que Forlanini (1847-1918) fit une première proposition de collapsothérapie, mais c'est en 1912 qu'il constate peu avant sa mort que la méthode s'est répandue dans toute l'Europe : la rapidité de la diffusion est caractérisée par l'absence de toute opposition, et par l'évidence et la grandeur des résultats obtenus.



**Figure 7** : Robert Koch [7].

- En 1947, le premier médicament efficace, la streptomycine, est découvert par Waksman ; elle a été responsable des premières guérisons de la méningite tuberculeuse et la surdité définitive.
- En 1952, découverte du rimifon hydrazide de l'acide isonicotinique, premier médicament bactéricide.
- En 1965, la rifampicine qui, nous l'avions espérés tous, allait faire de la tuberculose une maladie de l'histoire. Nous en sommes loin !

Au cours des dernières décennies et jusqu'à très récemment, la décroissance progressive et générale de la mortalité tuberculeuse s'est poursuivie, au moins dans les pays développés. Elle dépend certes du niveau d'hygiène, du niveau de développement, mais aussi des moyens thérapeutiques utilisés, la chimiothérapie antituberculeuse ayant bien évidemment accéléré le déclin de la maladie tuberculeuse. Si le traitement de la tuberculose ne pose le plus souvent que des problèmes d'observance, le développement de l'infection par le *VIH*, la recrudescence de la pauvreté et les bacilles multi résistants voire ultra résistants suscitent un renouveau d'intérêt.



*Epidémiologie*

### **III. EPIDEMIOLOGIE**

#### **III.1- Agent étiologique : *Mycobacterium tuberculosis***

L'identification de *Mycobacterium tuberculosis* repose sur l'examen direct et la culture. *Mycobacterium tuberculosis* est un bacille immobile de 2 à 5 µm de long, très sensible à la chaleur et à la lumière solaire ; il résiste au froid et à la dessiccation. La coloration de Ziehl-Neelsen est spécifique des seules mycobactéries : sous l'action de la fuschine chaude, le bacille se colore en rouge et n'est décoloré ni par l'acide nitrique, ni par l'alcool (bacille acido-alcoolorésistant, BAAR). Avec  $10^4$  à  $10^5$  bacilles par millilitre, la probabilité d'un examen positif est de 95 % ; 300 champs doivent être observés, ce qui nécessite environ 15 à 20 minutes, avant de considérer une recherche de BAAR comme négative. Cette recherche peut être réduite à 2-3 minutes par la recherche en microscopie à fluorescence de BAAR devenus fluorescents après coloration par l'auramine. Le bacille tuberculeux se cultive en aérobie strict, entre 35 et 37 °C, sur milieux enrichis. Le plus employé des milieux est celui de Löwenstein-Jensen. Des colonies opaques de couleur crème, rugueuses et eugoniques , apparaissent en 15 et 60 jours. L'étude des caractères biochimiques n'est habituellement pas nécessaire pour identifier le BK. La culture ne peut être considérée comme négative qu'à la fin du deuxième mois [8,9].

Les lipides de membrane de *Mycobacterium tuberculosis* sont reliés à des arabinogalactanes et des peptidoglycanes sous-jacents, ce qui confère aux parois une très faible perméabilité, et de ce fait une absence d'efficacité de la plupart des antibiotiques. D'autres composants sont impliqués dans la virulence des mycobactéries et dans leur résistance aux mécanismes de défense [10].

*Mycobacterium tuberculosis* ne libère aucune toxine et la maladie résulte essentiellement de la prolifération des mycobactéries et de leur interaction avec les cellules de l'hôte [11].

Les techniques de biologie moléculaire permettent de distinguer les bacilles tuberculeux des mycobactéries non tuberculeuses ainsi que les résistances aux principaux antituberculeux. L'acide désoxyribonucléique (ADN) chromosomique et l'acide ribonucléique (ARN) ribosomique des mycobactéries est identifiable par des sondes complémentaires de cADN ou de cARN spécifiques des acides nucléiques des mycobactéries. Si l'acide nucléique est en quantité suffisante dans le prélèvement qui est étudié, le cADN ou le cARN en se liant avec lui sera à l'origine d'un signal détectable. Un des avantages théoriques d'un tel système est la grande spécificité ; mais les mycobactéries doivent être en quantité suffisante, puis lysées pour que l'acide nucléique soit accessible aux sondes ; l'ARN ribosomal étant à des concentrations plus grandes que l'ADN chromosomique, les sondes les plus souvent utilisées sont dirigées contre l'ARN ribosomal. Pour obtenir suffisamment d'acide nucléique des mycobactéries,  $10^5$  bacilles doivent être présents, ce qui justifie souvent que les prélèvements soient préalablement cultivés pendant quelques jours ou quelques semaines. L'amplification génique nécessite que l'ADN mycobactérien contenu

dans le prélèvement soit isolé, puis que les fragments amorces (*primers*) d'acide nucléique s'attachent aux formes complémentaires d'ADN spécifique d'une mycobactérie [8]. En présence d'ADN polymérase et des substrats appropriés, l'ADN identifié par les amorces se multiplie, ce qui permet d'obtenir de grandes quantités d'ADN comparable au brin d'ADN initial. Il est ensuite possible d'identifier la présence de mycobactéries en 48 heures [12]. Cette technologie reste néanmoins peu sensible et peu spécifique, et ne précise pas si les bacilles sont vivants ou morts.

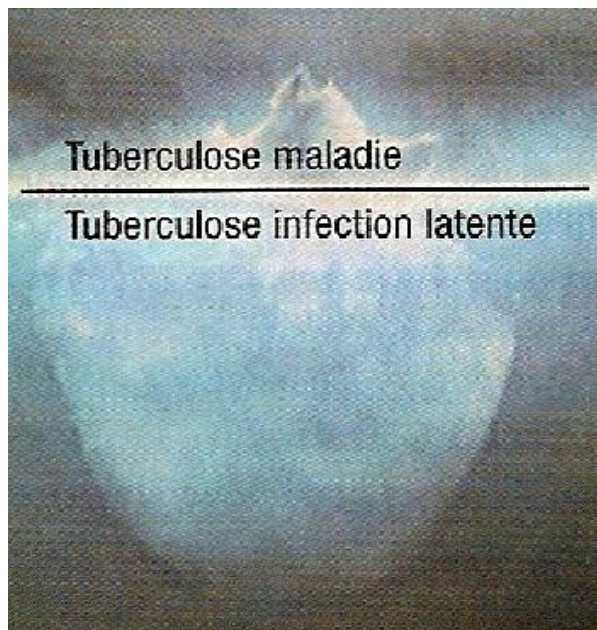
### III.2- Réservoir :

Le réservoir est exclusivement humain (figure 2).



**Figure 8 :** Le spectre d'une tuberculose invincible en Inde [13].

La tuberculose maladie n'est que la partie visible de l'iceberg (figure 3).



**Figure 9 :** La tuberculose maladie n'est que la partie visible de l'iceberg [14].

### **III.3- Transmission**

La transmission de *Mycobacterium tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine, souvent par voie aérienne à d'autres personnes par un patient atteint de tuberculose pulmonaire maladie. Les lésions cavitaires, richement bacillifère, sont le plus souvent en cause, les lésions pulmonaires de primo-infection n'étant pratiquement pas contagieuses. La plupart des infections proviennent de cas méconnus de tuberculose ou encore de sujets asociaux, tuberculeux avérés, se soustrayant volontairement à la thérapeutique et aux mesures prophylactiques.

Les bacilles tuberculeux sont donc le plus souvent émis dans de microgouttelettes d'eau (gouttelettes de PFlügge) (figure 4), surtout lors de la toux, mais aussi de l'éternuement ou de la conversation. Ces petites gouttelettes chargées de bacilles s'évaporent rapidement ; les plus petites - moins de 5 à 10  $\mu\text{m}$  - peuvent rester sous forme de micro aérosol en suspension dans l'air plusieurs heures avant d'être inhalées par l'entourage, transmettant ainsi l'infection dans les régions le mieux ventilées du poumon. Les bacilles desséchés restent eux-mêmes infectieux pendant de longs mois. Une ventilation adéquate réduit donc le risque de contagion, tout comme la lumière du jour, les mycobactéries étant sensibles à l'irradiation ultraviolette [10].



**Figure 10** : L'émission de microgouttelettes d'eau lors de l'éternuement [15].

Le nombre de bacilles émis lors de la toux, de l'expectoration ou de la conversation, tout comme la fréquence de ces émissions, sont corrélés avec le degré de contagiosité. Une chimiothérapie antituberculeuse adéquate supprime en général cette contagiosité en 2 semaines, en diminuant à la fois le nombre des bacilles et la fréquence de la toux. Une toux peut ainsi produire 3000 germes, et une expectoration jusqu'à 100000 germes par millilitre de crachat, un à trois germes sont suffisants pour infecter un individu au niveau de l'alvéole pulmonaire [2].

La proximité des personnes en contact avec le cas de tuberculose contagieuse, et le temps passé au contact de ce cas, permettent de classer les contacts en trois catégories (tableau I) :

- contact étroit : personnes habitant sous le même toit ou personnes partageant la même pièce pendant de nombreuses heures par jour ;
- contact régulier : personnes partageant régulièrement le même lieu fermé ;
- contact occasionnel : personnes partageant occasionnellement le même lieu fermé.

Les membres de la famille vivant dans le même foyer que le cas contagieux sont toujours classés dans la catégorie des contacts étroits et c'est parmi eux que le dépistage sera conduit en priorité. Quelques exemples de classement sont donnés ci-dessous à titre indicatif (tableau I) [16].

Tableau I : Classement de cas avec le cas tuberculeux [16].

Contact	Ecole	Entreprise	Prison
<b>Etroit</b>	Elèves (professeur) de la même classe	Partageant le même bureau	Partageant la même cellule
<b>Régulier</b>	Fréquentant régulièrement le même gymnase ou la même cantine	Partageant régulièrement ses repas avec le cas	Fréquentant régulièrement le même atelier
<b>Occasionnel</b>	Autres (ex. : élèves de la même section)	Autres (ex. : bureaux au même étage)	Autres (ex. : s'étant trouvé à l'infirmerie avec le cas)

### III.4- Réceptivité

Comme toute infection bactérienne l'immunité est éphémère et donc la réceptivité est totale si les conditions sont favorables.

### III.5- Aspect épidémiologique

- **Dans le monde**

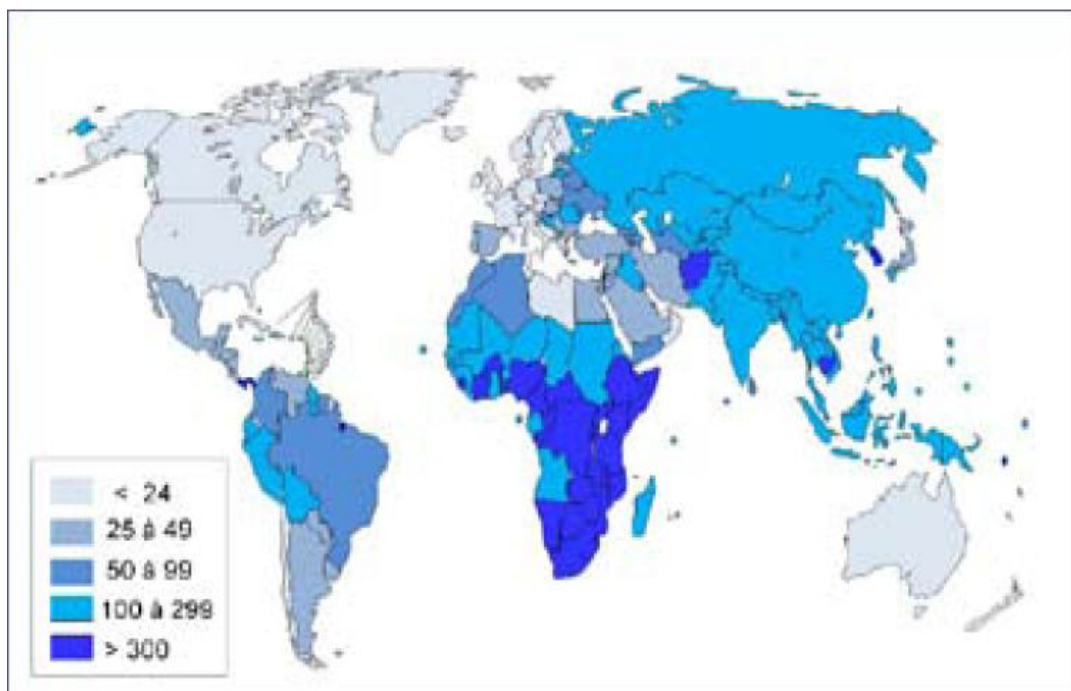
Plus du tiers de la population mondiale est infectée par le bacille de la tuberculose ; plus de 9 millions de nouveaux cas sont enregistrés chaque année dont 50 % sont contagieux.

La tuberculose est une maladie de la misère et de la pauvreté, plus de 50% des cas enregistrés dans le monde le sont dans 6 pays: Bangladesh, Chine, Inde, Indonésie, Pakistan et Philippines. Sur l'ensemble des cas enregistrés, plus de 15% étaient VIH- positifs ; la tuberculose pulmonaire a pris un regain d'intérêt avec *VIH* :

- 79% des cas VIH-positifs provenaient de la Région africaine
- 11% de la Région de l'Asie du Sud-Est.

La tuberculose touche principalement les jeunes adultes dans leurs années les plus productives. La majorité des décès par tuberculose sont dans les pays en voie de développement.

Le nombre total de nouveaux cas augmente en valeur absolue, le nombre de nouveaux cas est passé de 6,6 millions en 1990 à 9,4 millions en 2009. Le nombre de cas pour 100 000 habitants diminue en rapport avec la croissance démographique. La diminution est lente avec presque 1 point par an (figure 5) [17].



**Figure 5** : Estimation de nouveaux cas de tuberculose pour 100 000 habitants dans le monde (OMS) , 2009 [17].

- **Au Maroc**

La tuberculose est un problème de santé publique au Maroc, 26 000 à 27 000 nouveaux cas de tuberculose toutes formes sont dépistés annuellement depuis quelques années. L'incidence cumulée de la tuberculose toutes formes (TTF) était toujours supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants. Ce n'est qu'à partir de 2000 que cette incidence est inférieure à 100 cas pour 100 000 habitants. Actuellement elle est en moyenne de 82 nouveaux cas pour 100 000 habitants. L'incidence de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive est en moyenne de 38 pour 100 000 habitants [17].

### **III.6- Répartition géographique au Maroc**

Plus de 70% des cas sont identifiés dans les régions les plus urbanisées et les plus peuplées du pays. Six régions totalisent les deux tiers des cas de l'ensemble des cas enregistrés (Grand Casablanca, Rabat-Salé-Zemmour- Zaër, Fès-Boulemane, Tanger-Tétouan, Gharb-Chrarda-Beni-Hssen et Souss-Massa-Daraâ). (Figure 6) Les grandes villes sont particulièrement affectées, par exemple, 20% des nouveaux cas de tuberculose sont notifiés à Casablanca où l'incidence peut dépasser 160 nouveaux cas pour 100.000 par an dans certaines de ses préfectures. Les populations les plus touchées des grandes villes sont celles concentrées dans les quartiers pauvres et périurbains où les facteurs de transmission de la maladie sont favorables : habitat insalubre, précarité sociale, forte promiscuité humaine, alcoolisme et malnutrition.

Les données de la surveillance montrent que l'incidence de la tuberculose dans les grandes villes peut être supérieure à 300 nouveaux cas pour 100.000 dans certains quartiers, particulièrement à Casablanca (Derb Soltan , Hay Mohamadi) et Fès (Ain Qadous) [17].

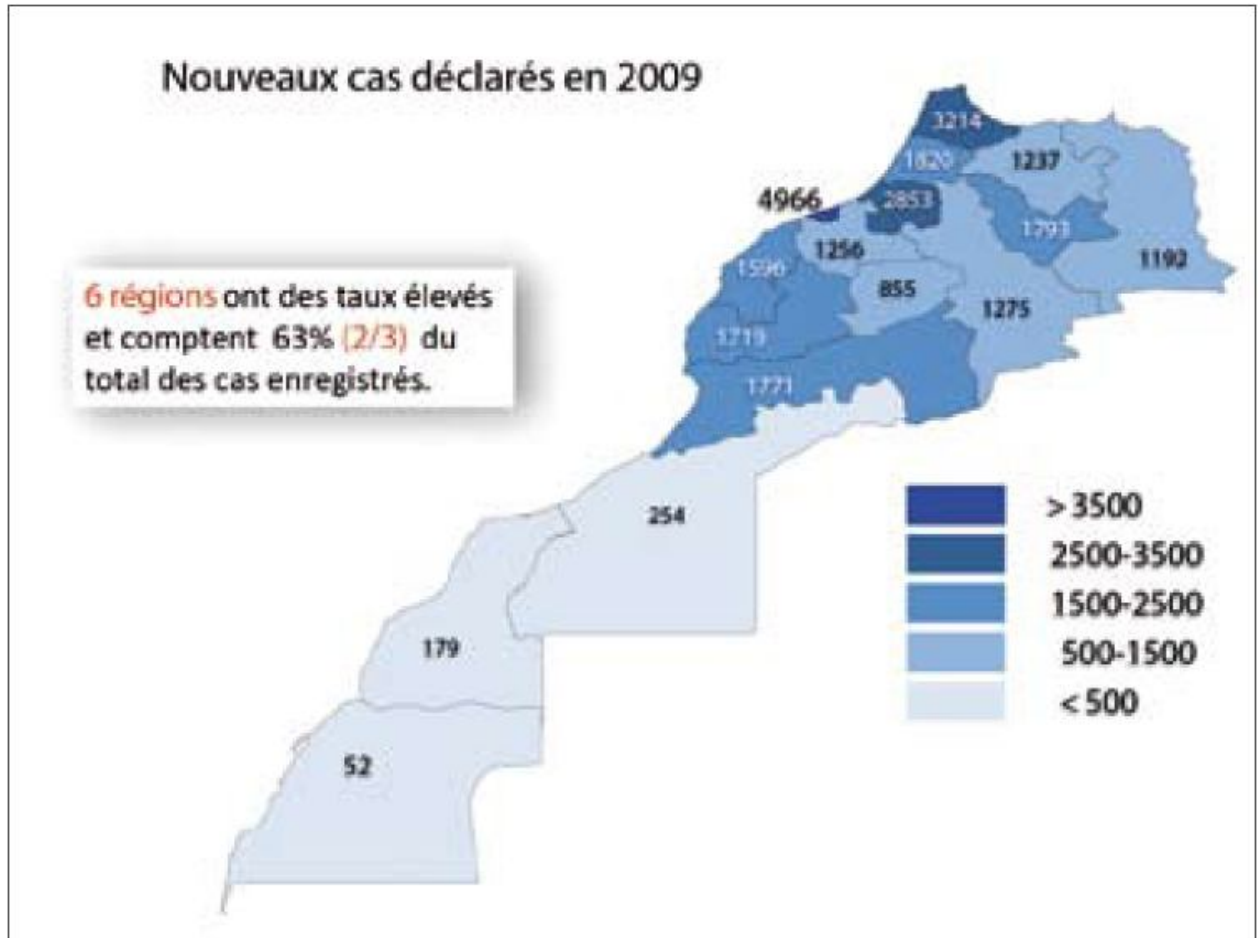
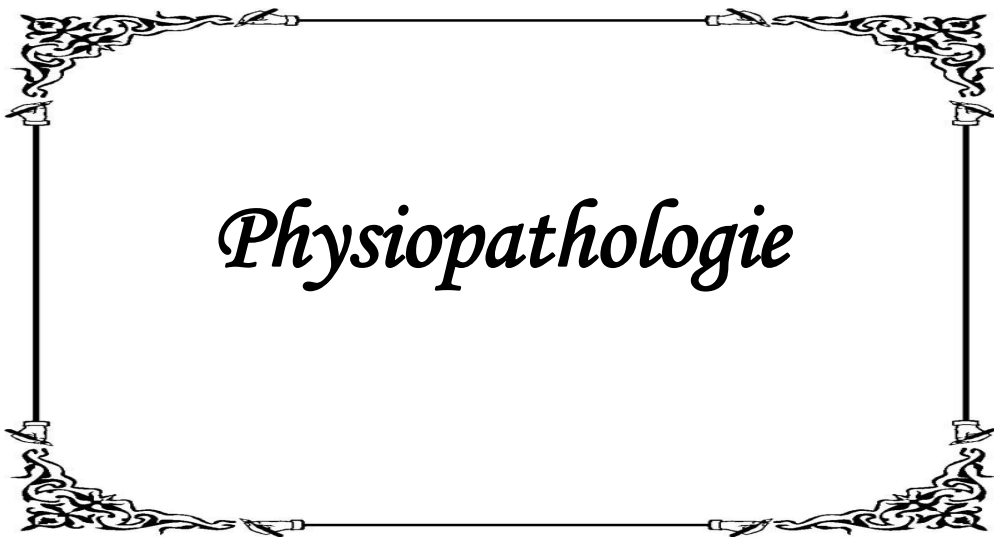


Figure 6 : Nouveaux cas de tuberculose déclaré , Maroc 2009 [17].



#### **IV. PHYSIOPATHOLOGIE**

Alors que la majorité des bacilles inhalés sont retenus dans les voies aériennes supérieures et éliminés par les cellules muqueuses ciliées, moins de 10% de ceux-ci atteignent l'alvéole pulmonaire. A ce niveau, les macrophages, activés non spécifiquement, les phagocytent. A ce stade, l'interaction est non spécifique, soit que la multiplication des bacilles phagocytés reste contenue par des enzymes protéolytiques et des cytokines, soit que les bacilles commencent à se multiplier, finissent par lyser le macrophage, ce qui attire par divers facteurs chimiotactiques des monocytes sanguins non activés. Ces monocytes phagocytent les bacilles libérés lors de la lyse du macrophage. Ces phases initiales d'infection sont en général asymptomatiques. Les facteurs qui permettent à la mycobactérie de pénétrer dans les macrophages et d'y persister impliquent des gènes du bacille impliqués dans la synthèse de lipides de la paroi, ce qui montre l'importance de la surface du bacille dans la pathogénie.

Deux à quatre semaines après cette infection primaire, alors que les bacilles continuent leur multiplication intracellulaire, deux réponses nouvelles apparaissent. La première est une réaction tissulaire d'hypersensibilité retardée à divers antigènes du bacille limitant la croissance des bacilles dans les macrophages non activés, finissant par détruire ces macrophages infectés. La deuxième est une réaction cellulaire caractérisée par la présentation des antigènes bactériens immuno-dominants (> 20 protéines majeures) aux lymphocytes CD4 par les macrophages chargés de bactéries intracellulaires ; ces macrophages produisent de IL-1 qui stimule la prolifération des cellules CD4 productrices d'INF- $\gamma$  ; et l'activation des macrophages bactéricides et le recrutement des monocytes activés par les cytokines.

L'importance relative de ces deux réactions détermine le cours ultérieur de la tuberculose. Ces deux réactions déterminent l'apparition de lésions granulomateuses, les «tubercules», constitués de lymphocytes et macrophages activés, comme les cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Au centre du tubercule, se développe une zone de nécrose secondaire à la réaction tissulaire. Cette nécrose modifie le microenvironnement des bacilles survivants et inhibe leur croissance. Autour de cette zone de nécrose d'aspect caséux, s'agrègent des macrophages locaux activés qui neutralisent les bacilles du tubercule sans provoquer de nouvelle destruction tissulaire. La formation d'un granulome est importante pour empêcher la dissémination de l'infection. A ce stade, certaines lésions guérissent par fibrose puis calcification tardive, tandis que d'autres peuvent éventuellement poursuivre leur évolution (figure 7).

Le bacille peut rester vivant et dormant dans ces lésions guéries du parenchyme pulmonaire et des ganglions hilaires, pendant des années, voire toute une vie.

La réaction cellulaire d'activation des macrophages locaux lors de l'infection primaire peut être trop faible dans une minorité des cas, et seule une réaction d'hypersensibilité retardée intense peut inhiber la croissance du bacille, avec destruction tissulaire. La lésion tend alors à s'élargir, avec liquéfaction et cavitation du centre caséux, riche en bacilles, et déversement dans une bronche.

La paroi de la cavité est elle-même riche en bacilles qui se multiplient et passent dans les expectorations (figure 8).

Aux stades initiaux de l'infection, les bacilles sont habituellement transportés par les macrophages aux ganglions satellites. Si la dissémination bactérienne n'est pas contenue à ce niveau, les bacilles passent alors dans la circulation sanguine et une large dissémination s'ensuit dans beaucoup d'organes et de tissus. Ces bacilles disséminés peuvent ensuite se développer, surtout dans les territoires où les conditions sont plus favorables à leur croissance (champs pulmonaires supérieurs, parenchyme rénal et cortex cérébral); d'autres organes se défendent bien contre la multiplication du bacille (foie, rate et moelle osseuse) ces lésions de tuberculose disséminée peuvent suivre la même évolution que les lésions pulmonaires, mais cicatrisent en général, bien qu'elles constituent des foyers potentiels de réactivation ultérieure. La dissémination peut aussi conduire d'emblée à une tuberculose méningée ou miliaire, surtout chez le nourrisson et le jeune enfant à immunité naturellement plus faible, avec une morbidité et une mortalité potentiellement importantes [10,18].

Cette réponse immunitaire est remarquablement efficace puisque la guérison après contact avec *Mycobacterium tuberculosis* survient dans près de 97 % des cas (avec enkystement des bactéries qui peuvent rester quiescentes des années).

La maladie tuberculose ne se développe que dans 3 % des cas : soit une dissémination d'emblée avec tuberculose aiguë et peu de granulomes, soit une constitution d'une cavité tuberculeuse avec des granulomes évoluant vers la nécrose caséuse et le drainage du caséum vers l'extérieur [19].

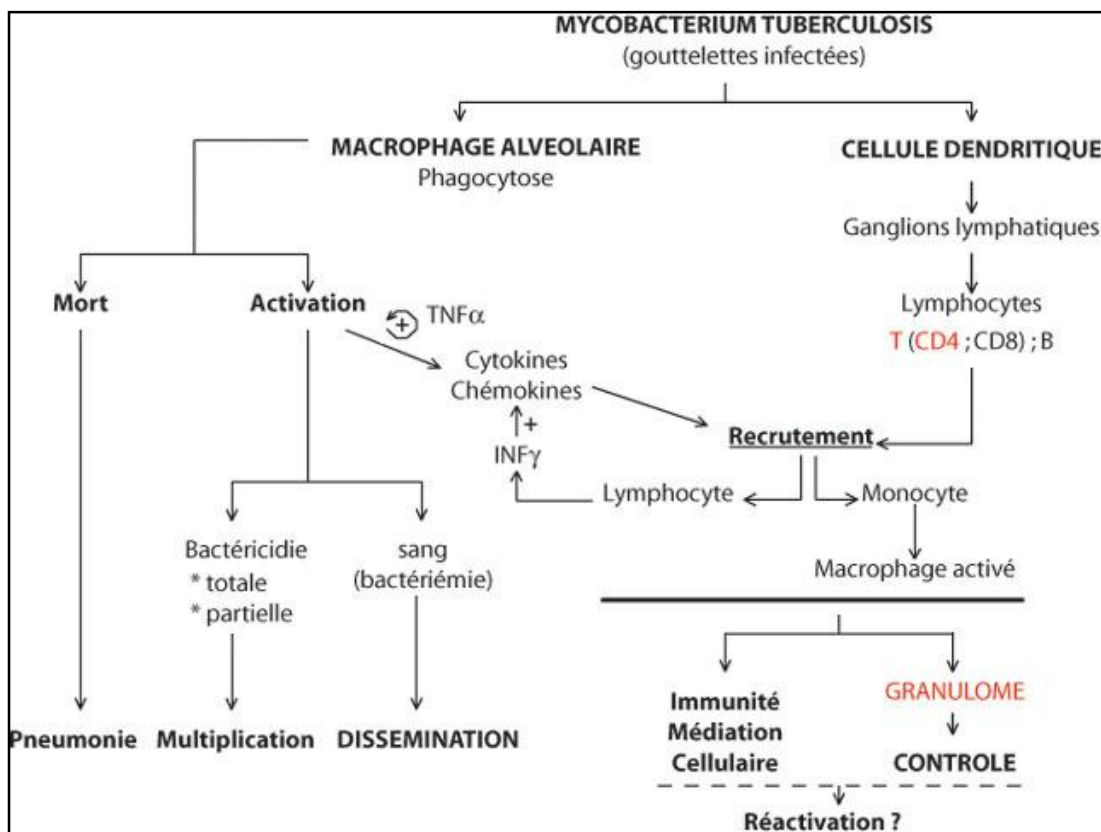


Figure 7 : Physiopathologie de la tuberculose pulmonaire [20,21,22].

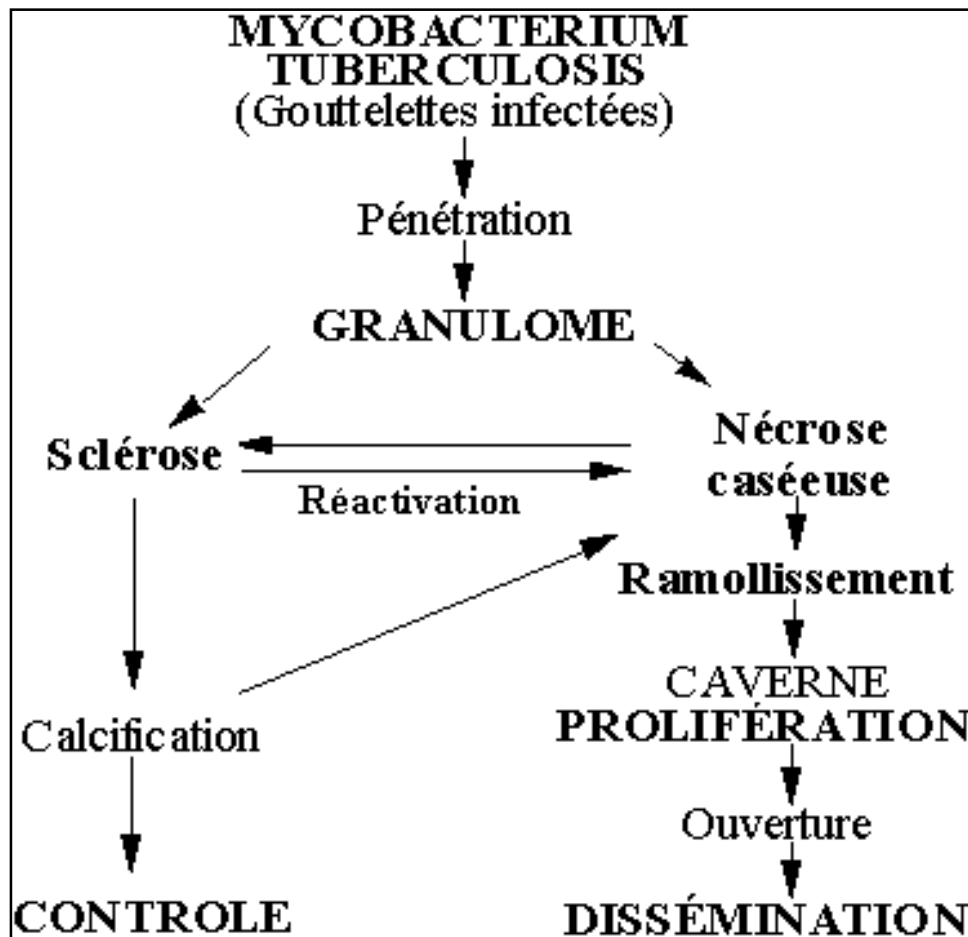
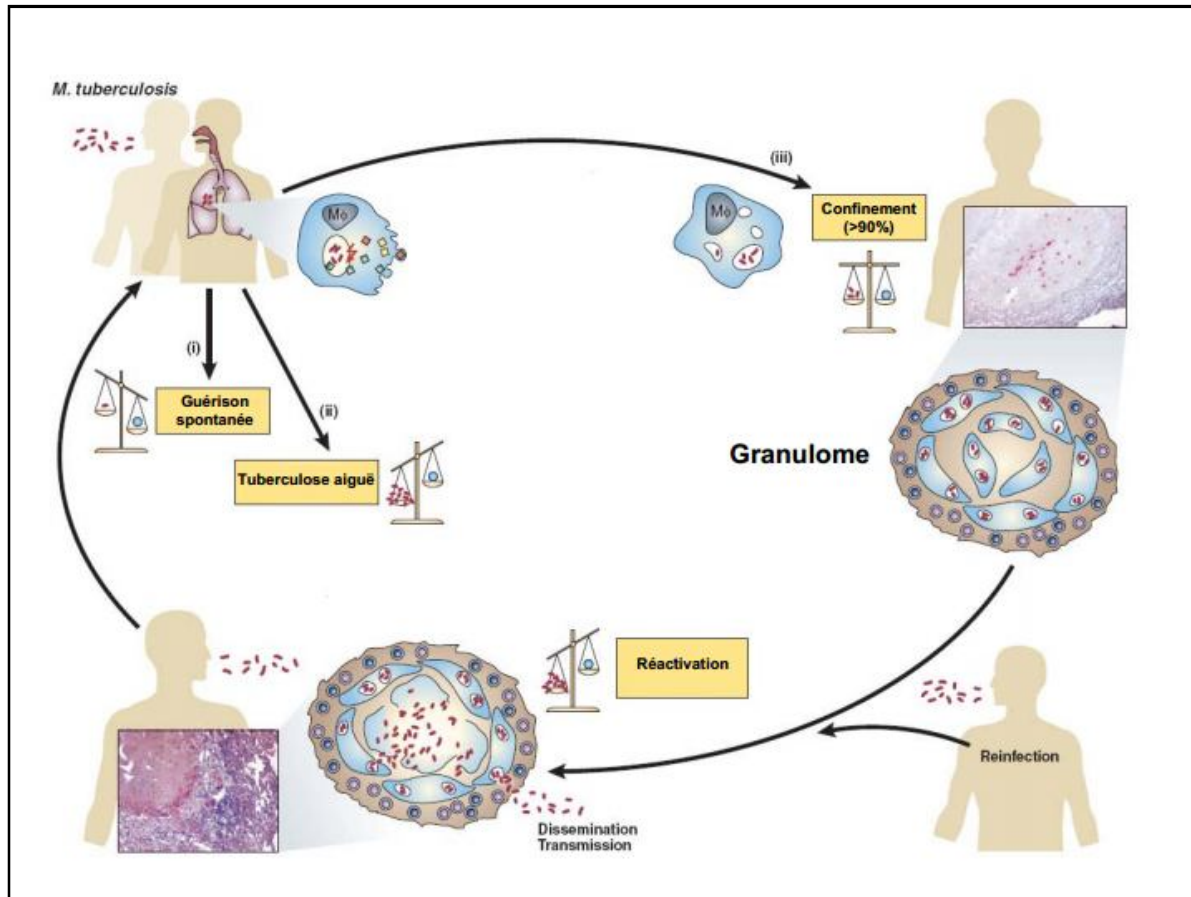


Figure 8 : Evolution du granulome tuberculeux [20,21,22].

Pour récapituler, le bacille de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, infecte l'homme par inhalation de gouttelettes contenant des bacilles. Trois cas de figures sont envisageables : (figure 9)

- i. le bacille est éradiqué par le système immunitaire (très rare, voire inexistant).
- ii. le système immunitaire est débordé par l'infection, la tuberculose se déclare chez l'individu infecté (cas des sujets immunodéprimés).
- iii. L'infection ne se déclare pas, elle est contenue par le système immunitaire dans des structures complexes multicellulaires «les granulomes ». L'équilibre entre la charge bactérienne et le système immunitaire peut être déplacé par des facteurs comme une immunodépression passagère, la tuberculose se déclare, c'est la phase de réactivation.



**Figure 9 :** Récapitulatif de la physiopathologie de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

(d'après Kaufmann et McMichael 2005) [23].



*Principaux facteurs  
favorisant  
la tuberculose*

## **V. PRINCIPAUX FACTEURS FAVORISANTS LA TUBERCULOSE**

On distingue des facteurs favorisant endogènes : la susceptibilité génétique et l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (*VIH*), ainsi que des facteurs favorisant exogènes : la malnutrition, l'alcool et la précarité.



*Comment agissent  
ces facteurs favorisants ?*

## **VI. COMMENT AGISSENT CES FACTEURS FAVORISANTS ?**

### **VI.1- Tuberculose et susceptibilité génétique**

L'expression de la maladie résulte d'interactions complexes entre le bacille, les facteurs de milieu, et les facteurs propres à l'hôte [24,25]. Il est assez remarquable de noter que la grande majorité (~ 90 %) des individus infectés ne présentera jamais de symptomatologie clinique [26]. Parmi les 10 % qui développent la maladie, environ la moitié le fera dans les 2 années suivant l'infection, ce qui est en général considéré comme une forme primaire de tuberculose et c'est le cas de la majorité des formes pédiatriques [27]. Les autres patients présenteront leur maladie à distance de l'infection primaire, parfois plusieurs dizaines d'années, et sont souvent définis comme des formes de réactivation. La distinction entre ces 2 formes est parfois difficile, mais il est clair que cette grande variabilité de réponse à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*, et en particulier le fait que la majorité des individus peut être considérée comme résistant au développement de la tuberculose clinique, est un argument très fort en faveur du rôle de facteurs génétiques de l'hôte dans cette maladie infectieuse [24,27,28].

Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques comme la mise en évidence de fortes différences inter-ethniques montrant en particulier une prévalence de la maladie plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasienne [29]. De même, une incidence particulièrement élevée de la tuberculose a été observée lors d'épidémies dans des populations n'ayant pas une

longue histoire d'exposition au bacille, comme les populations amérindiennes [30]. Une autre illustration dramatique de l'importance des facteurs d'hôte dans la variabilité de réponse à l'infection a été fournie par l'injection accidentelle d'une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis* en 1926 à Lubeck [31]. Sur les 251 enfants qui reçurent la même dose de mycobactéries, 77 décédèrent, 127 eurent des signes radiologiques de la maladie, tandis que 47 restèrent asymptomatiques. Les études de jumeaux ont souligné l'importance des facteurs génétiques en montrant un taux de concordance pour la maladie, plus grand chez les jumeaux monozygotes (~ 60 %) que chez les dizygotes (~ 35 %) [32]. Les modèles animaux ont également montré le rôle majeur des facteurs génétiques de l'hôte dans la réponse aux infections mycobactériennes [33], avec en particulier l'identification du gène NRAMP1 (Natural resistance associated macrophage protein 1) contrôlant la résistance naturelle de la souris aux différents agents infectieux intracellulaires dont le bacille de Calmette et Guérin (BCG) et *Mycobacterium lepraemurium* [33,34].

Chez l'homme, la stratégie générale pour identifier les gènes (annexe 1) prédisposant à une maladie multifactorielle comme la tuberculose repose sur les méthodes de la génétique épidémiologique avec deux grands types d'études, les analyses de liaison génétique et les études d'association [35]. Les analyses de liaison sont des études familiales utilisées pour localiser une région chromosomique contenant un ou quelques gène(s) d'intérêt. Elles ont l'avantage de pouvoir explorer l'ensemble du génome par criblage complet (Genome-wide screen) et de détecter l'effet de gènes dont le rôle était a priori inconnu. Pour

identifier les gènes dans les régions d'intérêt, les étapes suivantes consistent à tester directement, par des études d'association, le rôle de polymorphismes de gènes candidats situés dans les régions ainsi localisées (gènes candidats « par expérience »). Ces études d'association, dont le principe général est de comparer la fréquence des polymorphismes entre des sujets malades et des sujets sains, peuvent également être réalisées en première intention en testant le rôle de gènes candidats « par hypothèse » (par exemple des gènes impliqués dans la réponse immunitaire antimycobactérienne). Dans tous les cas, le rôle d'un polymorphisme ne peut être validé que par des études fonctionnelles, soulignant la complémentarité des études de génétique épidémiologique et de génétique moléculaire.

### **1. Génétique de la tuberculose**

Dans la tuberculose, un seul criblage (méthode permettant de rechercher facilement un gène d'intérêt dans une banque d'ADN génomique, notamment à l'aide de techniques d'hybridation moléculaire avec une sonde marquée et complémentaire du gène recherché) complet du génome a été publié jusqu'à présent sur 2 populations adultes, atteintes de tuberculose pulmonaire, originaires de Gambie et d'Afrique du Sud. Les résultats suggéraient l'existence d'une liaison avec deux régions localisées sur les chromosomes 15q et Xq [36], mais à un niveau de signification qui ne permettait pas une conclusion formelle dans un contexte d'exploration complète du génome. Dans la région du chromosome 15q, une association modérée a ensuite été rapportée avec des polymorphismes du gène UBE3A (Ubiquitin protein ligase E3A) jouant un rôle dans l'ubiquitination et la dégradation de certaines protéines [37]. De façon

générale, très peu d'analyses familiales ont été réalisées jusqu'à présent dans la tuberculose, ce qui contraste avec le grand nombre d'études de ce type menées dans l'autre maladie mycobactérienne commune, la lèpre. Dans cette pathologie, de nombreuses études de liaison génétique ont montré l'implication de la région HLA [38] et plus récemment deux criblages complets du génome ont mis en évidence le rôle d'une région en 10p pour la lèpre paucibacillaire [39], et celui d'une région en 6q pour la lèpre dans son ensemble [40,41].

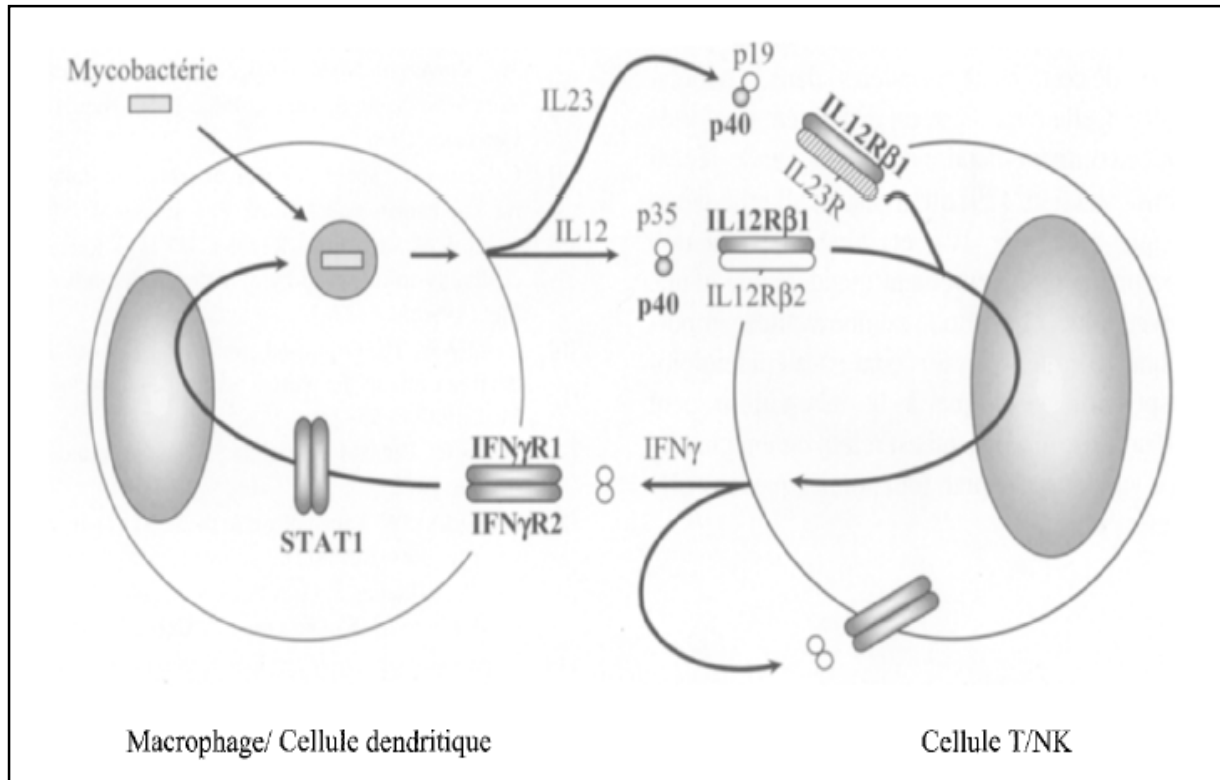
Dans cette dernière région, le rôle de 2 gènes impliqués dans le mécanisme d'ubiquitination vient récemment d'être mis en évidence [41].

La grande majorité des recherches génétiques réalisées jusqu'à présent dans la tuberculose sont donc des études d'association avec certains gènes candidats par hypothèse. Parmi ceux-ci, les polymorphismes du système HLA ont fait l'objet de très nombreuses études, et les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec certains antigènes de classe II [24,38]. Plusieurs travaux ont montré une fréquence plus élevée de l'antigène HLA-DR2 chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire d'origine indonésienne et indienne avec des risques relatifs (estimés par l'intermédiaire d'odds ratio) entre 1,8 et 2,7. Cependant, d'autres études avec le même phénotype clinique, n'ont pas reproduit ces résultats dans des populations chinoises, mexicaines et indiennes. En plus d'interprétations classiques comme l'hétérogénéité ethnique, la définition précise du phénotype et le manque de puissance, ces résultats peuvent être dus à l'utilisation dans ces études de techniques sérologiques. Des études plus récentes utilisant des techniques de typage moléculaire ont retrouvé une fréquence plus élevée de l'antigène DRB1\*1501 (un allèle DR2) chez des patients d'origine

indienne [42,43] et mexicaine [44]. Enfin, une association entre tuberculose pulmonaire et 2 antigènes DQ1 a été décrite dans des populations cambodgiennes (DQB1\*0503) [45] et mexicaine (DQB1\*0501) [44]. Le gène NRAMP1 est un excellent gène candidat par hypothèse, car il est l'orthologue humain du gène murin NRAMP1 déjà mentionné [34]. L'influence de certains variants du gène NRAMP1 sur la tuberculose pulmonaire a été mise en évidence dans une population gambienne, où deux polymorphismes du gène étaient indépendamment associés à la tuberculose pulmonaire [46]. De plus, les sujets hétérozygotes pour ces deux variants avaient un risque plus élevé (risque relatif d'environ 4) de tuberculose. Cette association a été partiellement reproduite dans des études réalisées sur des populations originaires de Corée [47] et de Guinée-Conakry [48], et le rôle d'un autre polymorphisme situé dans le promoteur du gène a été retrouvé dans plusieurs études [49,50]. Néanmoins, dans une large étude au Maroc, aucune association n'a été retrouvée entre la tuberculose pulmonaire de l'adulte et plusieurs polymorphismes de NRAMP1 [51]. L'hétérogénéité de ces résultats et l'absence de rôle fonctionnel établi pour les polymorphismes testés suggèrent l'effet possible d'un autre polymorphisme non encore identifié en déséquilibre de liaison avec les allèles testés et/ou un certain degré d'hétérogénéité génétique dans le contrôle de la tuberculose. Le rôle de NRAMP1 a également été exploré par analyse de liaison génétique dans un contexte particulièrement intéressant [52]. Cette étude réalisée sur une grande généalogie d'Amérindiens du Canada après une épidémie de tuberculose a mis en évidence le rôle d'un gène localisé dans la région chromosomique 2q35 qui contient NRAMP1 (l'analyse de liaison ne permet pas d'établir que ce gène

correspond formellement à NRAM1). L'effet de ce gène peut être considéré comme majeur, puisque le risque relatif de développer la tuberculose pour les sujets porteurs de l'allèle de susceptibilité, qui est dominant, est de l'ordre de 10. Plusieurs autres gènes candidats potentiels ont été testés par des études d'association. Dans la population gambienne déjà mentionnée, le rôle d'un polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D (VDR), qui pourrait influencer la maturation des cellules dendritiques, a été suggéré [53]. Une association entre la tuberculose et certains polymorphismes des gènes de l'interleukine-1  $\beta$  (IL 1), une cytokine pro-inflammatoire, et de l'antagoniste de son récepteur (IL 1Ra), a été rapportée chez des patients asiatiques d'origine Gujarati vivant en Angleterre [54]. Les études du gène codant pour la protéine Mannose-binding lectin (MBL), un activateur du système du complément, ont apporté des résultats assez controversés. En Inde, un polymorphisme, lié à un taux bas de la protéine, a été associé à la tuberculose pulmonaire chez les adultes [55], tandis que ce type de polymorphisme était associé à un effet protecteur de la méningite tuberculeuse de l'enfant en Afrique du Sud [56], et de la tuberculose pulmonaire au Danemark [57]. D'autres associations ont été récemment décrites, en particulier avec des polymorphismes du gène de l'interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) [58,59], de l'interleukine(IL)-8 [60], du récepteur de P2X7 dans la réponse des macrophages à l'ATP [61] et de celui de la matrix métalloprotéinase-1 [62], une collagénase interstitielle, et nécessitent d'être explorées dans d'autres études.

## 2. Spectre continu de prédisposition génétique aux infections mycobactériennes



**Figure 10** : L'axe IL12 (Interleukin 12) /IL23 (Interleukin 23)-IFN $\gamma$  (Interferon gamma) et la coopération entre macrophages/cellules dendritiques et lymphocytes NK (Natural killer)/T ( Lymphocyte T) [63].

Après infection par une mycobactérie, les cellules de la réponse primaire de l'hôte, comme les macrophages, produisent différentes cytokines, incluant l'IL12 et l'IL23, qui stimulent la production d'IFN $\gamma$  par les cellules T et NK. L'IL23 semble stimuler principalement les cellules T mémoire, tandis que l'IL12 peut aussi stimuler les cellules NK et T naïves. L'IFN $\gamma$  active la destruction des pathogènes intracellulaires par les macrophages et stimule la différenciation des cellules T helper produisant de l'IFN $\gamma$ . L'IFN $\gamma$  active également les lymphocytes car son récepteur est ubiquitaire. Les molécules mutées des patients porteurs du syndrome mendélien de susceptibilité aux maladies mycobactériennes sont indiquées en gris. Les cytokines IL12 et IL23 partagent la sous-unité p40. Les récepteurs de l'IL12 et de l'IL23 partagent la sous-unité  $\beta$ 1. L'hétérogénéité allélique des cinq gènes morbides conduit à la définition de neuf défauts génétiques. Les patients porteurs d'un de ces neuf défauts sont extrêmement susceptibles aux mycobactéries (figure 10).

Une relation causale a été démontrée entre certaines mutations rares de 5 gènes intervenant dans l'immunité médiée par l'IFN $\gamma$  (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12RB1, IL12B), schématisée dans la figure 10, et le syndrome de prédisposition sélective à des infections par des mycobactéries peu virulentes comme le BCG et les mycobactéries environnementales dites non tuberculeuses (MNT) [24,63]. L'IFN $\gamma$  est une des principales cytokines activatrices des macrophages et agit grâce à un récepteur qui se compose de deux chaînes (IFN $\gamma$ R1 et IFN $\gamma$ R2) et induit par l'intermédiaire de STAT1 (Signal transducer and activator of transcription), la transcription de gènes cibles. Différentes mutations des gènes codant pour ces 3 molécules (IFNGR1, IFNGR2, STAT1)

détériorent ainsi les réponses cellulaires à l'IFN $\gamma$ . La sécrétion d'IFN $\gamma$  est induite après la fixation de l'IL12 ou de l'IL23, des hétéro dimères composés de deux sous-unités p40 et p35, et p40 et p19, respectivement, sur leurs récepteurs, qui comportent 2 chaînes, IL12R $\beta$ 1 et IL12R $\beta$ 2 ; et IL12R $\beta$ 1 et IL23R, respectivement. Le défaut d'IL12R $\beta$ 1 ou d'IL12p40 causé par des mutations dans les gènes IL12RB1 [64] et IL12B [65], entraîne une production diminuée d'IFN $\gamma$ , et est également responsable d'une prédisposition aux infections mycobactériennes.

Il est très intéressant de noter que dans ce syndrome, il existe une forte corrélation entre le génotype et le phénotype clinique. Les défauts complets de réponse à l'IFN $\gamma$  sur les gènes IFNGR1, IFNGR2, et STAT1 sont responsables d'infections disséminées et en général fatals dans la petite enfance, alors que les défauts partiels de ces mêmes gènes ou les défauts portant sur les gènes IL12RB1 et IL12B sont responsables de phénotypes plus atténués (infections locales et récurrentes) se révélant parfois à l'âge adulte. De plus, la pénétrance pour les défauts complets en IL12RB1 est incomplète, et a été estimée autour de 40 % dans une large étude dans les familles des patients [64]. Enfin, plusieurs sujets porteurs de ces déficits génétiques ont présenté une tuberculose clinique, ce qui représente les premiers cas de prédisposition Mendélienne confirmée. Un enfant avec un défaut complet d'IFN $\gamma$ R1 (mutations du gène IFNGR1) [66], et un autre avec un défaut d'IL12p40 (mutations de IL12B) [65] ont développé une tuberculose clinique, après avoir été atteints d'infections par BCG/MNT. De plus, plusieurs patients ont présenté une tuberculose clinique comme seul phénotype. Deux de ces patients présentant respectivement un défaut partiel

d'IFN $\gamma$ R1 [67] et un défaut complet d'IL12R $\beta$ 1 (mutations de IL12RB1) [64,68], étaient des germains (frères/ sœurs) d'enfants ayant des infections par BCG/MNT. Cependant, 3 patients (2 germains espagnols et 1 enfant turc) avec un défaut d'IL12R $\beta$ 1 [64,69] ont développé une tuberculose sans aucune histoire personnelle ni familiale d'infections par BCG/MNT.

La recherche des facteurs génétiques prédisposant à la tuberculose est fondamentale sur le plan cognitif et médical. Elle permettra une meilleure compréhension des mécanismes biologiques intervenant dans la réponse immunitaire aux mycobactéries et dans l'expression clinique de la maladie. Les applications seront importantes non seulement pour définir une meilleure stratégie de contrôle de la tuberculose (identification des sujets à risque des formes les plus graves) mais également pour offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques orientées vers la restauration d'une réponse immunitaire partiellement déficiente.

## **VI.2- Tuberculose et VIH [70] :**

La pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (annexe 2) revêt une gravité particulière dans les pays en voie de développement, ébranlant les politiques sanitaires fragiles et s'ajoutant encore aux problèmes de santé publique préexistants dans ces régions [71].

Le syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA) découvert en 1981, est le stade ultime de l'infection par le VIH [72] ; ce syndrome est responsable d'une diminution progressive de l'immunité, source d'infections opportunistes parmi lesquelles, la tuberculose est la plus fréquente.

L'impact de l'infection à *VIH* sur l'endémie tuberculeuse par l'intermédiaire du déficit immunitaire acquis, semble, le plus souvent lié dans les pays à haute prévalence de tuberculose à la réactivation d'infections quiescentes par le bacille de Koch. Les individus Co-infectés aient un risque élevé de voir apparaître et se développer une tuberculose-maladie [73].

Le nombre de nouveaux cas de tuberculose a triplé dans les pays à forte prévalence d'infection à *VIH*, au cours des deux dernières décennies. On estime à 710 000 le nombre de séropositifs traités pour la tuberculose dans le monde parmi lesquelles 230 000 personnes sont décédées en 2006. Environ 70% de ces patients vivent en Afrique sub-saharienne [74].

Au moins un tiers des 33,2 millions de personnes vivant avec le *VIH* dans le monde sont infectées par le B.A.A.R selon une estimation de l'UNAIDS/OMS en 2008 [75].

### **1- Co-infection TB/*VIH***

La progression spectaculaire de l'épidémie de *VIH* au cours des vingt dernières années, en particulier en Afrique Subsaharienne, s'est accompagnée d'une progression significative de la tuberculose.

Le *VIH* et la tuberculose forment à eux deux une combinaison mortelle en se renforçant mutuellement. Le *VIH* affaiblit le système immunitaire, et une personne à la fois porteuse du *VIH* et infectée par le bacille de la tuberculose sera vingt fois plus susceptible de développer la maladie qu'une personne séronégative. Le *VIH* favorise l'évolution des infections récentes et latentes en tuberculose déclarées. L'épidémie de *VIH* a entraîné une progression notable du pourcentage de cas de tuberculose à frottis pulmonaire et extra pulmonaire négatifs.

## **2-Physiopathologie de la co-infection TB/*VIH* (figure 11) [76,77]**

La tuberculose est une complication fréquente de l'infection par le *VIH*. Les altérations des défenses de l'hôte contre les mycobactéries (altération dues au *VIH*) contribuent à l'ampleur de la gravité de cette maladie. L'infection directe des cellules exprimant l'épitope CD4 entraîne des défauts de la fonction des lymphocytes T, ce qui a pour conséquence de limiter sévèrement la production des cytokines activant les macrophages qui sont capables d'induire un état d'anti- mycobactérie dans les cellules de la lignée monocytaire. D'autre part les macrophages sont eux-mêmes sensibles à l'infection par le *VIH* et deviennent déficients dans diverses fonctions de défense de l'hôte. Les lymphocytes T4 et les macrophages infectés par le *VIH* sont tous deux présents dans le tractus respiratoire des individus infectés par *VIH*. Ce contexte est vraisemblablement à la base de susceptibilité par le *VIH* chez les personnes *VIH* positifs, dont la fonction immunologique à médiation cellulaire est altérée. L'immunodéficience provoquée par le *VIH* accentue le risque de tuberculose par deux mécanismes possibles :

- Soit en augmentant la susceptibilité à de nouvelles infections, ce qui permet à l'infection de progresser rapidement jusqu'à la maladie clinique.
- Soit en permettant à une infection tuberculeuse latente préexistante de progresser vers une maladie apparente sur le plan clinique.

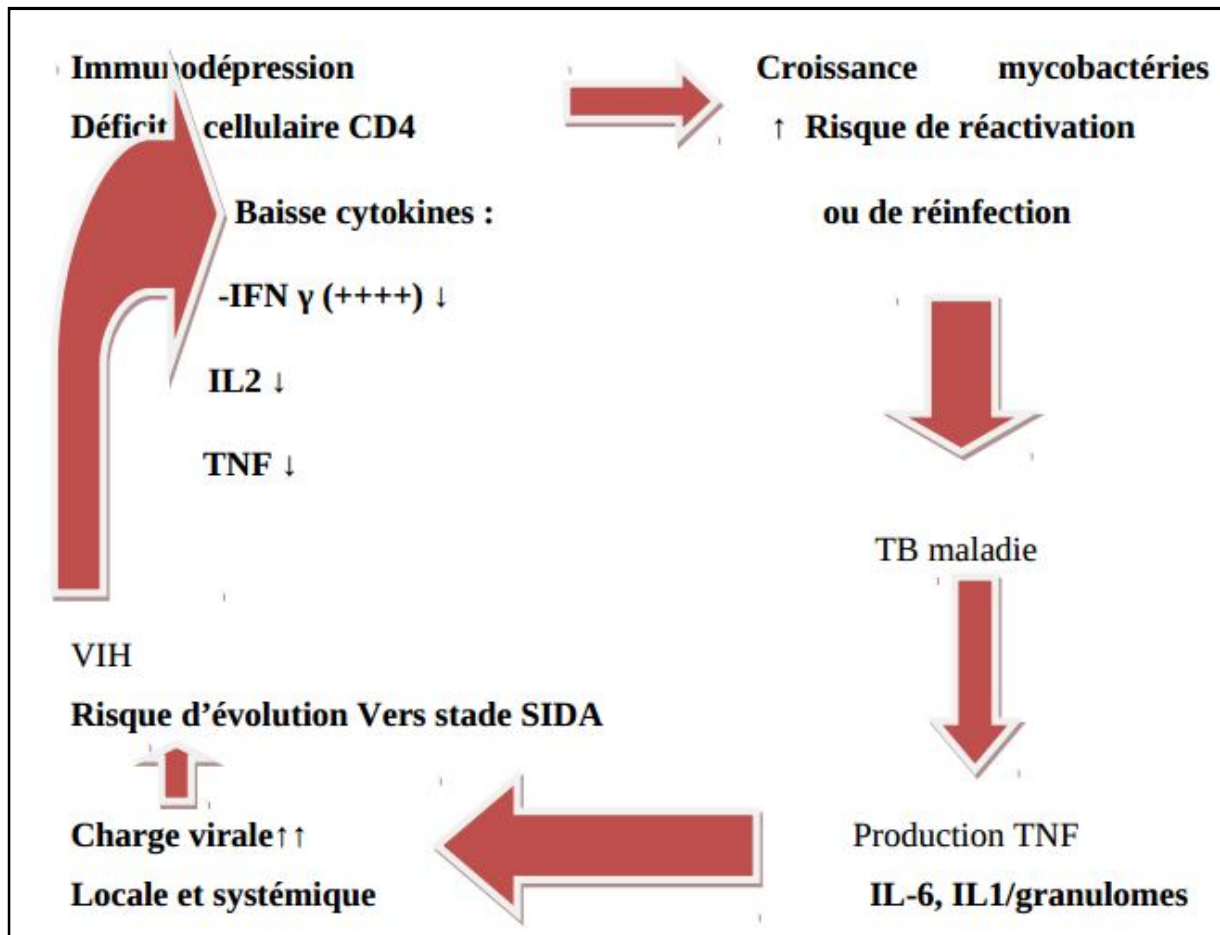


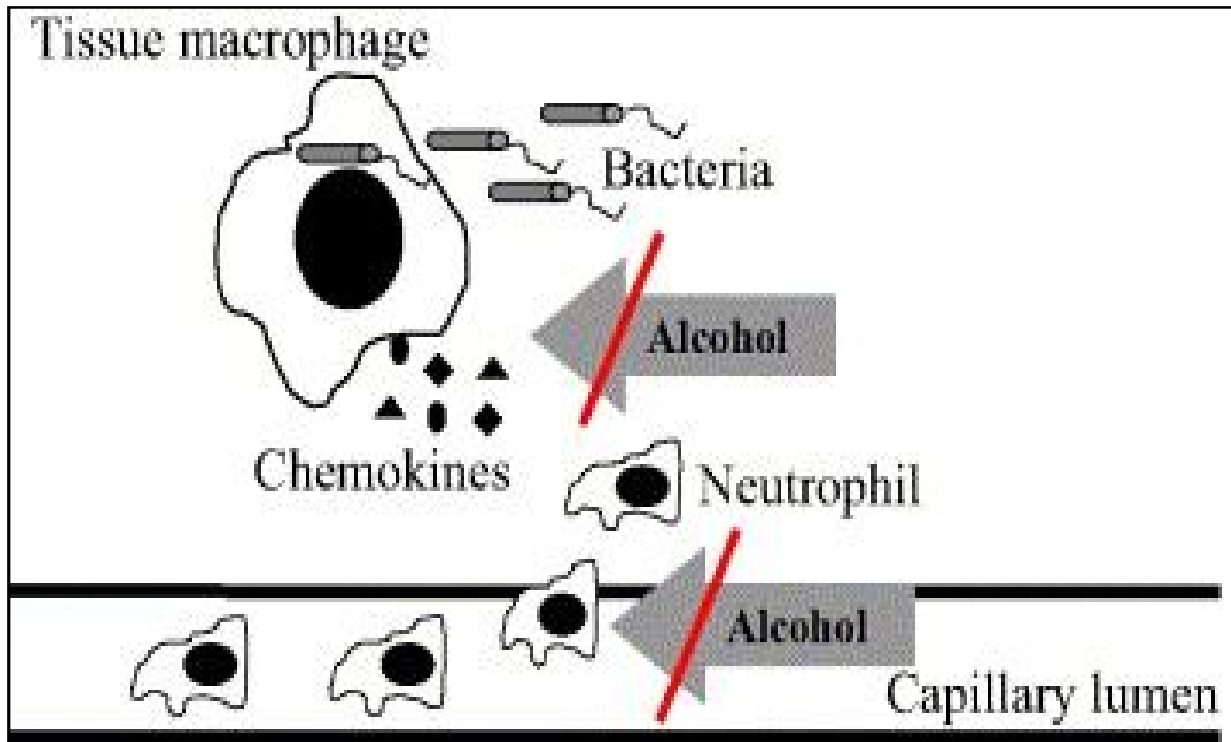
Figure 11 : Physiopathologie de la co-infection : cercle vicieux [78].

### **VI.3- Tuberculose et alcool**

L'altération de la fonction immunitaire chez les patients consommateurs d'alcool a longtemps été décrite dans la littérature médicale. Dès 1785, Benjamin Rush [79] figurant la tuberculose et la pneumonie comme « séquelles infectieuses de l'alcoolisme ». Plus tard, Sir William Osler [80] a fait remarquer que l'abus d'alcool était « peut-être le facteur prédisposant le plus puissant de pneumonie lobaire ». Ensuite Capps et Coleman ont étudié l'influence de l'alcool sur le pronostic de la pneumonie chez un groupe de patients hospitalisés et ont montré que le taux de mortalité de pneumonie était deux fois plus élevé chez les alcooliques par rapport aux non-alcooliques [81]. Plus récemment, Fernandez-Sola et al. [82] ont rapporté une étude en deux phases dans un groupe de patients d'âge moyen. Parmi les facteurs de risque analysés dans cette étude, une forte consommation d'alcool était le seul facteur de risque indépendant de la pneumonie acquise dans la communauté. Les Alcooliques sont considérés comme des hôtes immunodéprimés parce que l'incidence et la gravité des infections sont augmentées chez ces patients. L'hôte consommateur d'alcool est particulièrement vulnérable aux infections pulmonaires, y compris la pneumonie bactérienne et la tuberculose.

### **1- Effets de l'alcool sur les cellules phagocytaires :**

Pendant la réponse inflammatoire à un stimulus infectieux, des cellules phagocytaires incluant les macrophages et les neutrophiles jouent un rôle clé dans la localisation, l'isolement, l'ingestion, et la destruction des organismes envahisseurs. Alors que les macrophages sont des cellules résidentes et présentes dans les tissus, les monocytes sanguins et les neutrophiles sont recrutés dans les sites concernés en réponse à des signaux chimiques. L'alcool affecte la fonction de ces cellules phagocytaires de nombreuses façons. Il est bien documenté que la fonction des macrophages est affectée par l'alcool. L'effet le plus notable de l'alcool sur les macrophages est l'inhibition de la phagocytose [83,84]. La destruction intracellulaire dans les macrophages est également affectée par l'alcool. Une étude a montré que la diminution observée de la destruction intracellulaire est due, au moins en partie, à l'effet suppressif de l'alcool sur la génération de radicaux d'oxygène à l'intérieur du macrophage [85]. En plus de ses effets sur les macrophages tissulaires, l'alcool a un impact négatif sur de nombreuses fonctions des neutrophiles. Au cours d'une réponse inflammatoire, les médiateurs chimiques libérés au niveau du site de l'infection induisent des cellules phagocytaires telles que les neutrophiles et les monocytes sanguins de quitter le système vasculaire et de migrer dans les sites des tissus infectés. Ce processus, connu sous le nom chimiotactisme, est affecté par l'alcool (Figure 12).



**Figure 12** : Effets de l'alcoolisme sur l'immunité innée [84].

L'alcoolisme entraîne une phagocytose amoindrie des macrophages tissulaires et une baisse de leur activité intracellulaire. Les gradients chimiotactiques sont aussi amoindris et il en va de même pour l'adhérence des neutrophiles et la chimiotaxie des zones infectées (figure 12).

## 2- Effets de l'alcool sur la fonction des cellules T

L'alcool affecte la fonction des cellules T, entraînant une perturbation de la réponse immunitaire adaptative à l'infection. Roselle et al. [86] ont rapporté que le nombre de lymphocytes T circulants auxiliaires et cytotoxiques ou cellules T suppressives est diminué chez les alcooliques. Ainsi la consommation d'alcool a démontré une diminution du poids du thymus et une réduction du nombre de cellules présentes dans le thymus des animaux de laboratoire [87,88]. La prolifération des cellules T est inhibée par l'alcool quoique le mécanisme représentant cette observation reste peu clair. On suppose que, en présence d'alcool, les cellules T sont incapables d'utiliser l'interleukine-2 (IL-2), la cytokine responsable pour induire la prolifération des lymphocytes T.

L'activation des lymphocytes T nécessite une interaction complexe du récepteur des cellules T avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). De nombreux chercheurs ont observé une diminution de l'expression de CMH II sur les lymphocytes des alcooliques chroniques et des animaux exposés à l'alcool chronique [89,90].

En effet, l'incidence de la tuberculose pulmonaire est significativement plus élevée chez les alcooliques que dans la population générale. Au moment du diagnostic les alcooliques ont une forme grave de la tuberculose pulmonaire et ont un risque plus élevé de décès pendant l'hospitalisation initiale. L'impact de l'alcool sur le statut socio-économique et de ses effets immunitaires augmente la sensibilité de ces patients à la tuberculose pulmonaire. En outre, l'hôte alcoolique est moins capable de contrôler l'infection initiale par cette bactérie. Des études ont démontré que la survie intracellulaire de *Mycobacterium tuberculosis* à l'intérieur du macrophage alvéolaire est renforcée par l'alcool [91]. Les travaux récents de Mason et al. [92] ont également montré que la consommation d'alcool est associée à une diminution du contrôle de l'infection pulmonaire par *Mycobacterium tuberculosis*, qui est accompagnée d'altérations de la réponse spécifique des lymphocytes T CD4+ et T CD8 + et la formation d'un granulome pulmonaire défectueux.

#### **VI.4- Tuberculose et malnutrition :**

De nombreux travaux ont démontré que la malnutrition protéino-énergétique accroît le risque d'infections, en particulier pulmonaires. Les mécanismes en cause sont multiples et font intervenir essentiellement une altération des défenses immunitaires [93, 94,95] caractérisée par :

- Une atteinte prédominante de l'immunité à médiation cellulaire : lymphopénie circulante avec une diminution marquée des lymphocytes T 4 et une diminution modérée des lymphocytes T 8 ; diminution de la taille des organes lymphoïdes ; déplétion des organes lymphoïdes en lymphocytes T ; diminution ou suppression des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée ; diminution de la prolifération des lymphocytes T en présence de mitogènes.
- Une atteinte moins marquée de l'immunité humorale : diminution des IgA sécrétoires chez l'enfant ; diminution de la synthèse d'anticorps après vaccination.
- Une atteinte de la fonction des cellules phagocytaires : diminution de la phagocytose et de la bactéricidie des polynucléaires et des macrophages, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des neutrophiles.
- Une diminution de l'activité du système du complément, en particulier de la voie alterne.
- Une diminution de la production de certaines cytokines telles que l'interféron et interleukine I. Certaines carences en vitamines (en

particulier vitamines A et E) et oligo-éléments (zinc, fer, cuivre, sélénium) peuvent, de façon isolée ou en association avec une malnutrition protéino-énergétique, entraîner une altération des défenses immunitaires [93,95]. D'autres mécanismes, non immunitaires, peuvent également favoriser la survenue d'infections respiratoires chez les patients dénutris :

- Augmentation de l'adhérence bactérienne à la muqueuse trachéale [95,96].
- Diminution de l'efficacité de la toux liée à une diminution de la force des muscles expiratoires [95,97] et une diminution des mouvements ciliaires.

L'ensemble de ces processus correspond à une immunodéficience acquise secondaire à la malnutrition qui entraîne une chute du potentiel de défense et donc une moindre résistance aux infections (tableau II). Le tableau III présente le degré d'influence de l'état nutritionnel sur la plupart des maladies infectieuses [98,99].

**Tableau II** : Récapitulatif des effets de la malnutrition sur le système immunitaire [99]

Organes lymphoïdes	Thymus	↘ ↘ ↘
	Amygdales	↘
	Plaques de Peyer	↘
Peau	Hypersensibilité retardée (HSR)	↘ ↘
Immunité humorale	Complément (fraction C3)	↘
	Immunoglobulines	⇒
	Immunoglobulines sécrétoires	↘
	Autres substances (lysozyme...)	↘
Immunité cellulaire	Phagocytose	⇒
	Bactéricidie	↘
	Lymphocytes B	⇒
	Lymphocytes T (T4 ou helpers)	↘
	Lymphocytes T immatures	↘ ↘
Hormones thymiques	Thymuline (FTS-Zn)	↘
Cytokines	Interféron (IFN)	↘
	Interleukine 1	↘
	Interleukine 6	↘
	Interleukine 2	⇒
	Facteurs de migration (MIF)	⇒
	Facteur cytotoxique (TNF ou cachexine)	↘

**Tableau III** : Influence de l'état nutritionnel sur l'apparition des maladies infectieuses [98,99]

Influence	Majeure	Variable	Légère
Bactériennes	Tuberculose Diarrhée Coqueluche Infect. respiratoire Choléra Lèpre	Diptérie Staphylococcie Streptococcie	Typhoïde Tétanos Toxi-infections
Virales	Rougeole Diarrhée à rotavirus Infect. respiratoire Herpès VIH ?	Influenza	Fièvre jaune Variole Arbovirose Poliomyélite Encéphalite
Parasitaires	Pneumocystose Parasit. intestinales Trypanosomiase Leishmaniose Schistosomiase	Giardiase Filariose	Paludisme
Mycosiques	Candidose Aspergillose		

## **VI.5- Tuberculose et précarité :**

La précarité se définit comme l'absence d'une ou plusieurs des sécurités permettant aux personnes d'assumer leurs obligations professionnelles, familiales et sociales, et de jouir de leurs droits fondamentaux [100,101]. En l'occurrence, dans le domaine de la santé, l'absence de sécurité et de droits sociaux réduit le droit à la santé et l'accès aux soins. Les sans domicile, groupe hyper vulnérable au sein du groupe des personnes en situation de précarité, regroupent, selon les Nations unies, ceux qui n'ont pas d'abri et ceux qui ont un abri qui ne satisfait pas aux critères de base de la santé et de la sécurité, tels que l'accès à l'eau, la sécurité et la protection contre les éléments naturels [101]. Il s'agit majoritairement d'enfants et d'adolescents, de femmes se prostituant et de personnes atteintes de pathologies psychiatriques. La précarité et le nombre de personnes sans domicile fixe augmentent régulièrement, partout dans le monde, en même temps que la pauvreté.

La pathologie infectieuse constitue la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients en situation de précarité.

La tuberculose a deux profils épidémiologiques : une forme endémique, dont le taux d'incidence varie selon le niveau d'accès aux soins, de nutrition et d'hygiène des populations et une forme épidémique, au sein de populations à risque : immunodéprimés acquis, prisonniers et sujets placés en institution.

L'infection par le VIH favorise d'une part le passage de la primo-infection tuberculeuse à la tuberculose maladie et, d'autre part, la diffusion de cette dernière, dont témoigne la recrudescence particulièrement forte de la tuberculose dans les régions où les incidences de la tuberculose et de l'infection à VIH sont les plus élevées. Dans les pays du tiers monde, où surviennent 90 % des infections à VIH, la tuberculose est la première infection opportuniste [102]. Aux Etats-Unis, un accroissement de cas de tuberculose a été observé entre 1985 et 1992 (respectivement 22200 et 26700 cas déclarés) [103]. Cette augmentation concernait essentiellement les étrangers en provenance des pays à forte endémie, les patients infectés par le VIH et les plus démunis [104].

En Grande-Bretagne, où l'exhaustivité des déclarations obligatoires est estimée à 70 %, une augmentation de 12 % des déclarations de tuberculose a été observée entre 1988 et 1992 (respectivement 5 200 et 5 800) [105]. La crise économique serait responsable d'un tiers des nouveaux cas observés. Les conditions de précarité les mieux corrélées à la maladie sont la promiscuité dans des logements insalubres et l'origine des patients de pays à forte endémie. Ainsi, l'analyse des 344 cas de tuberculose déclarés à Liverpool de 1985 à 1990 montre une forte corrélation entre la prévalence de la tuberculose et l'indice de Jarman [106]. Cet indice de pauvreté est calculé dans un secteur géographique donné en fonction de critères socioéconomiques : nombres d'habitants âgés isolés, d'enfants de moins de 5 ans dans des familles monoparentales, de chômeurs non qualifiés et de personnes vivant à plus de un dans une pièce [107].

En France, la progression de 3 % du nombre de nouveaux cas déclarés de 1989 à 1992 (respectivement 8 900 et 9 200) a été rapportée à cette date au vieillissement de la population. En 1992, 25 % des cas déclarés, surtout chez les

autochtones, ont plus de 65 ans [108]. Une enquête même à Paris en 1994 a trouvé 36 tuberculoses, dont 18 contagieuses, parmi 4 160 résidents de foyers de migrants en provenance d'Afrique noire, soit une incidence de 830 pour 100 000 habitants [109]. La co-infection à *VIH* apparaît dans 10 à 20 % des déclarations obligatoires de tuberculose, mais la recherche systématique du *VIH* ne semble proposée aux patients que dans 50 % des cas déclarés. Le taux d'exhaustivité de la déclaration obligatoire n'atteint que 60 %, mais il semble stable en France grâce aux déclarations effectuées par les médecins conseil de la Sécurité sociale à la réception des demandes de prise en charge à 100 %. Les fiches de déclaration obligatoire ne mentionnent aucune information à caractère social. Il n'existe donc que très peu de données concernant la tuberculose chez les patients en situation de précarité [110], et il est donc fort probable que les patients non assurés sociaux fassent l'objet d'une sous-déclaration spécifique. Une étude réalisée dans deux hôpitaux du nord-est parisien (Saint-Louis et Saint-Antoine) a mis en évidence une incidence de la tuberculose six fois supérieure chez les patients accueillis à la consultation de précarité que chez les assurés sociaux reçus à la consultation Porte. Parmi 63 patients tuberculeux suivis dans les services de médecine interne de ces deux hôpitaux en 1994-95, 63 % étaient sans travail, 59 % célibataires isolés et 17 % sans domicile fixe.

La tuberculose est principalement une maladie de la pauvreté. Sa transmission est grandement favorisée par des conditions de vie précaires (insalubrité, confinement et sur-occupation des logements). Le risque de primo-infection dépend de l'endémicité de la tuberculose. Ce risque est d'autant plus faible que l'incidence de la tuberculose est faible.



*Recommandations*

## **VII. RECOMMANDATIONS :**

Les espoirs, les difficultés et les limites de notre étude inspirent quelques recommandations pour la prévention de la tuberculose pulmonaire.

La prévention de la tuberculose pulmonaire repose d'abord sur l'amélioration des conditions de vie : lutte contre la pauvreté, habitat sain, lutte contre le surpeuplement, la malnutrition et essentiellement l'arrêt de la consommation d'alcool.

Pour la co- infection Tuberculose-*VIH* il faut :

- Améliorer la coordination entre les unités *VIH* et tuberculose dans tous les centres de santé afin d'améliorer le suivi des patients.
- Étendre le dépistage et l'accès aux soins du *VIH* à tous les centres de traitement de la tuberculose.
- Créer des programmes continus de formation à la prise en charge des patients co-infectés par le *VIH* et la tuberculose.
- Pérenniser la politique de subvention des antirétroviraux (ARV) et anti bacillaires et l'étendre à tous les examens complémentaires de routine.
- Soutenir les associations de personnes vivantes avec le *VIH* et tuberculose.
- Renforcer les campagnes de sensibilisation à travers les médias (radios, télévisions, vidéo).

- Améliorer l'application du DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course) au niveau des centres de santé conformément aux directives du PNLT (Programme National de Lutte Antituberculeuse).
- Renforcer la collaboration entre les acteurs de la PEC (prise en charge) des PVVIH (personnes vivant avec le VIH) et de la tuberculose.
- Améliorer la relation soignant/soigné afin de fidéliser les patients, améliorer leur adhésion au traitement et cultiver leur vigilance par rapport à tous les événements pouvant mettre le pronostic vital en jeu.
- Sensibiliser et informer continuellement les patients lors des consultations et pendant la période d'hospitalisation.

La prévention de la transmission aérienne repose sur l'isolement de tous les sujets suspects ou ayant une tuberculose active. Cet isolement consiste à placer les sujets en chambre isolée, en maintenant la porte fermée et en veillant à un renouvellement rapide de l'air. L'idéal serait des chambres à pression négative. Les déplacements des malades doivent être réduits avec port d'un masque adapté à changer toutes les 3 heures. Ce port du masque est également indispensable pour le personnel soignant ou les visiteurs entrant dans la chambre. Les manœuvres faisant tousser le malade doivent être évitées comme les aérosols, et les courants d'air.

Une surveillance de la transmission de la tuberculose doit être effectuée dans le cadre de l'hôpital et chez les sujets contacts ainsi que pour le personnel soignant.

Enfin, pour les enfants à risque de tuberculose, la prévention repose sur l'administration d'un vaccin antituberculeux, le BCG. Pour les adultes, l'efficacité du BCG est variable selon les personnes.



*Conclusion*

Au terme de ce qui précède, on insiste sur le fait que la tuberculose est l'infection mycobactérienne la plus commune dans le monde et demeure un problème de santé publique.

Elle a deux profils épidémiologiques : une forme endémique, dont le taux d'incidence varie selon le niveau d'accès aux soins, de nutrition et d'hygiène des populations et une forme épidémique, au sein des populations à risque : immunodéprimés acquis, prisonniers et sujets placés en institution.

Ainsi la susceptibilité génétique à la maladie étant la pierre angulaire, elle explique la variabilité de contracter la tuberculose pulmonaire au sein d'une famille ou d'un groupe, pourtant soumis aux mêmes conditions de vie.

La compréhension des principaux facteurs favorisant la tuberculose pulmonaire inspire quelques recommandations pour la prévention de cette maladie, qui repose essentiellement sur l'amélioration des conditions de vie.



## **RESUME**

**Titre :** Les principaux facteurs favorisant la tuberculose pulmonaire.

**Auteur :** Mr HAMZA KASSIMI encadré par le Pr S. EL HAMZAOUI.

**Mots clés :** Alcool - Malnutrition - Susceptibilité génétique - Tuberculose - VIH.

La tuberculose est une maladie ancienne et pourtant elle demeure d'actualité, elle pose un problème majeur de santé publique de part sa fréquence et sa gravité. Nous avons réalisé cette étude pour déterminer les principaux facteurs favorisant la tuberculose pulmonaire.

La susceptibilité génétique à la maladie étant la pierre angulaire, elle explique la variabilité de contracter la tuberculose pulmonaire au sein d'une famille ou d'un groupe, pourtant soumis aux mêmes conditions de vie.

La pandémie invincible du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a donné un regain d'intérêt à la tuberculose qui figure parmi les premières infections opportunistes inaugurant le sida.

L'altération de la fonction immunitaire chez les consommateurs d'alcool, les malnutris, et les sujets en situation de précarité est un autre facteur favorisant la tuberculose.

Les espoirs, les difficultés et les limites de notre étude inspirent quelques recommandations pour la prévention de la tuberculose pulmonaire qui repose essentiellement sur l'amélioration des conditions de vie.

## **ABSTRACT**

**Title :** The main favoring factors of the pulmonary tuberculosis.

**Author :** Mr **HAMZA KASSIMI** supervised by Professor

**S. EI HAMZAOUI.**

**Keywords :** Alcohol - Malnutrition - genetic susceptibility - Tuberculosis - HIV.

The Tuberculosis is an old disease and nevertheless it be left by current events, it raises a major problem of public health of part its frequency and severity. We made this study to determine the main favoring factors of the pulmonary tuberculosis.

The Genetic susceptibility in the disease is the cornerstone, it explains the variability of contracting the pulmonary tuberculosis within a family or within a group, nevertheless subjected to the same living conditions.

The invincible pandemic of the virus of human immunodeficiency (HIV) has given a renewed interest to the tuberculosis which appears among the first opportunist infections inaugurating the AIDS.

The impaired immune function in alcohol consumers, malnourished and people in precarious situations is another favoring factor of the tuberculosis.

The hopes, the difficulties and the limits of our study inspire some recommendations for the prevention of the pulmonary tuberculosis based mainly on the improvement of living conditions.

## ملخص

**العنوان:** العوامل الرئيسية المساهمة في داء السل الرئوي.

**المؤلف :** حمزة قاسمي بإشراف الأستاذة سكينه الحمزاوي

**الكلمات الأساسية :** الكحول - سوء التغذية - قابلية جينية - داء السل -

فيروس نقص المناعة البشرية.

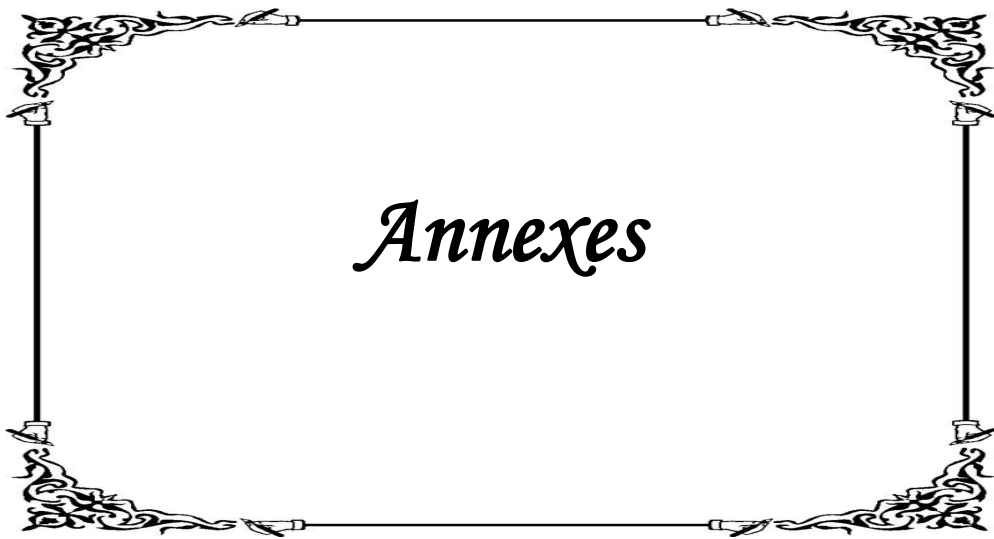
داء السل مرض قديم، و حتى الآن لا يزال مرض العصر، وهو يؤثر مشكلة رئيسية للصحة العامة بسبب تردها و خطورتها. لقد أجرينا هذه الدراسة لتحديد العوامل الرئيسية المساهمة في داء السل الرئوي.

القابلية الجينية لهذا المرض هو حجر الزاوية، وهذا ما يفسر التباين في الإصابة بداء السل الرئوي في أسرة أو مجموعة تخضع لنفس الظروف المعيشية.

وقد أعطى الفيروس الوبائي لنقص المناعة البشرية الذي لا يقهر اهتماما متجددا لداء السل الذي يظهر بين الإصابات الإنتهازية الأولى التي تفتتح السيدا.

ضعف المناعة لدى مستهلكي الكحول، و الذين يعانون من سوء التغذية، و في وضعية هشّة، هو عامل آخر مساهم في داء السل .

الآمال والصعوبات و حدود دراستها توحى ببعض التوصيات للوقاية من داء السل الرئوي و التي تقوم أساسا على تحسين الظروف المعيشية .



## ANNEXE 1

Le gène est constitué d'une séquence de nucléotides, fragments unitaires de l'ADN. Cette séquence peut être modifiée d'une manière naturelle et (surtout) aléatoire au niveau d'un ou plusieurs nucléotides, on parle de mutation. Une mutation introduit une variation par rapport à la séquence de départ : la séquence modifiée est un allèle du gène de départ.

Dans une cellule diploïde, il y a deux allèles présents pour chaque gène autosomique, un allèle transmis par chaque parent. Les allèles transmis par les parents peuvent être identiques ou non. Chez l'être humain, chaque gène situé sur un autosome est présent en double exemplaire, l'un provenant du père, l'autre de la mère, dans les cellules dites somatiques qui sont diploïdes (c'est-à-dire toutes les cellules à l'exception des cellules reproductrices ou gamètes, spermatozoïdes et ovocytes). Dans les cellules reproductrices ou gamètes qui sont haploïdes, un seul allèle est présent (loi de Mendel dite de ségrégation ou pureté des gamètes) puisqu'au cours de la méiose il y a eu séparation des deux allèles portés par les deux chromosomes homologues.

En ce qui concerne les chromosomes sexuels X et Y, les gènes ne correspondent pas d'un chromosome à l'autre et ne sont représentés qu'en un exemplaire chez le garçon (XY) et en deux exemplaires chez la fille (XX).

Dans une population, on peut avoir plusieurs allèles d'un gène, représentant plusieurs formes alternatives du même gène.

Si les allèles apportés par chaque parent sont identiques dans leur séquence nucléotidique, l'individu est homozygote pour ce gène. S'ils sont différents, l'individu est hétérozygote. Dans ce dernier cas, deux possibilités sont envisageables quant au phénotype résultant de l'expression du gène. Si l'un des deux allèles s'exprime et l'autre reste « sourd », on dit que le premier est dominant et l'autre récessif. Dans une population, un gène peut donc exister sous plusieurs variantes, le locus et la fonction restant constants. On dit qu'un gène est polyallélique ou polymorphe s'il est représenté par plus de deux allèles, ceux-ci étant reconnus en tant que tels s'ils se retrouvent à plus de 1 % dans une population [111].

## **ANNEXE 2**

### **1-Définition : VIH/SIDA [112,113]**

Le virus de l'immunodéficience humaine (*VIH*) est un rétrovirus de la famille des lentivirus responsable d'une infection chronique se traduisant par un déficit progressif des lymphocytes TCD4. La pathologie liée au *VIH* et à ce déficit immunitaire est le SIDA.

Le SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) est le stade ultime de l'infection causée par le virus de l'immunodéficience humaine (*VIH*), qui mine progressivement la capacité de l'organisme de se protéger contre les infections responsables d'apparitions d'infection opportunistes.

### **2-Structure du VIH [114]**

Le *VIH* est un rétrovirus du genre des lentivirus. Il est d'un aspect globalement sphérique, pour un diamètre variant de 90 à 120 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de glycoprotéines : la première est la gp41 qui traverse la membrane, la seconde est la gp120 qui recouvre la partie de la gp41 qui sort de la membrane.

Une très forte liaison existe entre la gp120 et le récepteur des marqueurs CD4 présent à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le *VIH* n'infecte que des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes CD4+.

À l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et, encore à l'intérieur, la capsidie composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec gp41 et gp120, sont utilisés dans les tests VIH western blot. La nucléocapsidie est composée, quant à elle, de protéines p6 et p7.

### 3-Cycle de réplication du VIH [114]

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi, les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales cérébrales peuvent être infectées par le VIH. Ainsi, la réplication virale a lieu dans plusieurs tissus.

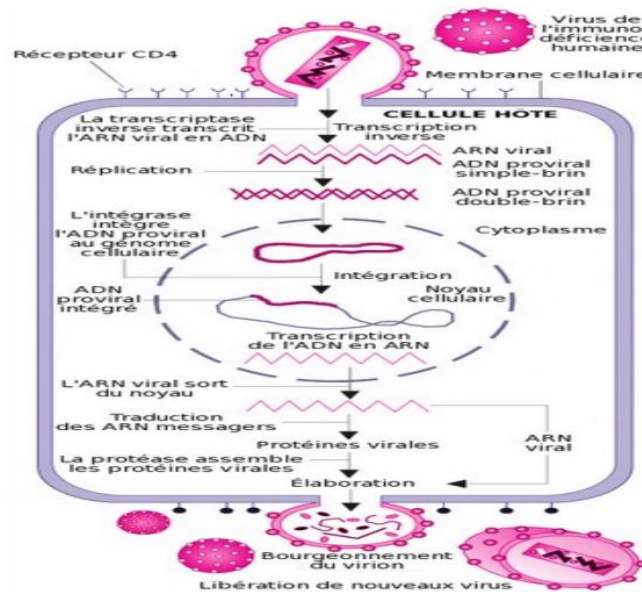


Figure 13 : Cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine [114]

### 4-Réservoir et mode de transmission [115]

Le réservoir est strictement humain : il s'agit des sujets séropositifs asymptomatiques ou symptomatiques.

Depuis le début de cette pandémie, trois principaux modes de transmission ont été observés : la voie sexuelle, la voie sanguine et la transmission verticale. La transmission du VIH lors des contacts quotidiens (par les embrassades, les baisers, la nourriture, la boisson, ou les piqûres de moustiques ou d'autres insectes) n'a jamais encore été mise en évidence.



*Bibliographie*

- [1] **Ministère de la santé publique; Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.** Guide de la lutte anti-tuberculeuse. 3eme édition. 2009. [www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma).
- [2] **Coulon J P, Piette E.** La tuberculose. EMC (Elsevier, paris). Stomatologie. 28-365-B-10. 2008.
- [3] **Che D, Lefebvre N, Antoun F, Fraisse P, Depinoy, Antoine D, Farge D, Paty M.** Tuberculose en France : nouveaux enjeux pour le praticien en 2008. La revue de médecine interne (2009). 142-149.
- [4] **Adnaoui M, Benfenatki N, Hamzaoui A.** Epidémiologie de la tuberculose dans les pays du Maghreb. la revue de médecine interne 30S (2009) S265-S267.
- [5] **Blic J.** La tuberculose ou l'histoire d'une urgence médicale. archives de pédiatrie. 12(2005) s73.
- [6] **Fichet D, EL Mechaal S.** Historique du traitement de la tuberculose de 1882 à 1965. EMC (Elsevier, paris). Pneumologie. 6-019-A-36.2007.
- [7] [www.planetwissen.de/alltag\\_gesundheit/sauberkeit/hygiene/hygiene\\_epidemiologie.jsp](http://www.planetwissen.de/alltag_gesundheit/sauberkeit/hygiene/hygiene_epidemiologie.jsp)
- [8] **Brisson-Noel A, Gicquel B, Lecossier D, Levy-Frebault V, Nassif X, Hance AJ.** Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. Lancet 1989 ; 2 : 1069-1071.

- [9] **Middlebrook G, Reggiardo Z, Tigert WD** . Automatable radiometric detection of growth of *Mycobacterium tuberculosis* in selective media. *Am Rev Respir Dis* 1977 ; 115 : 1066-1069.
- [10] **Tamym B**. Prévalence de la tuberculose à Tétouan entre 2007 et 2011. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Université Mohamed V-Soussi. 2013. 127p.
- [11] **Hirschel B**. Infections due to non tuberculosis mycobacteria. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: Mc Graw-hill. 2000.  
<http://www.harrisonsonline.com>.
- [12] **Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT**. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 1160-1103.
- [13] [www.lapresse.ca/international/asia-oceanie/201209/20/01-4575749-inde-le-spectre-dune-tuberculose-invincible.php](http://www.lapresse.ca/international/asia-oceanie/201209/20/01-4575749-inde-le-spectre-dune-tuberculose-invincible.php)
- [14] <http://fr.slideshare.net/raymondteyrouz/la-tuberculose-pulmonaire-fxl-12-02-08-presentation>
- [15] <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/fa-fi/trans-fra.php>
- [16] <http://www.invs.sante.fr/beh/1997/97janvier/page3.html>
- [17] **Ministère de la santé publique ; Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies**. Guide de la Lutte Anti-tuberculeuse (PNLAT). Troisième édition : Avril 2011.  
[www.sante.gov.ma](http://www.sante.gov.ma)

- [18] **Camacho LR, Ensergueix D, Perez E, Gicquel B, Guillot C.** Identification of virulence gene cluster of mycobacterium tuberculosis by signature-tagged transposon mutagenesis. *Mol microbiol* 1999 ;34; 257-67.
- [19] <http://www.medix.free.fr/sim/mycobacteries.php>
- [20] **Algood HMS, Chan J, Flynn JAL.** Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14:467-77.
- [21] **Edwards D et al.** The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1062-71.
- [22] **Friedland JS.** Cytokines, phagocytosis, and mycobacterium tuberculosis. *Lymphokine and cytokine research* 1993;12:127-33.
- [23] [http://thesesups.upstlse.fr/949/1/Leger\\_Mathieu.pdf](http://thesesups.upstlse.fr/949/1/Leger_Mathieu.pdf)
- [24] **Casanova JL, Abel L.** Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20:581-620.
- [25] **Ernst JD.** The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev immunol* 2012 ;12 :581-91.
- [26] **Bloom BR, Small PM.** The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:677-8.
- [27] **Alcais A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL.** Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005;202:1617–21.

- [28] **Alcais A, Abel L, Casanova JL.** Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest* 2009;119:2506–14.
- [29] **Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP.** Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422–7.
- [30] **Stead WW.** The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future. *Clin Chest Med* 1997;18:65–77.
- [31] **Dubos RJ, Dubos J.** *The white plague; tuberculosis, man and society*, 1st ed., Boston: Little Brown; 1952.
- [32] **Comstock GW.** Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:621–4.
- [33] **Fortin A, Abel L, Casanova JL, Gros P.** Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG and tuberculosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2007;8:163–92.
- [34] **Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P.** Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for BCG. *Cell* 1993;73:469–85.
- [35] **Abel L, Desseiu AJ.** Genetic epidemiology of infectious diseases in humans: design of population-based studies. *Emerg. Infect. Dis.* 1998;4:593-603.

- [36] **Bellamy R, Beyers N, McAdam KP et al.** Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000;97:8005-9.
- [37] **Cervino AC, Lakiss S, Sow O et al.** Fine mapping of a putative tuberculosis-susceptibility locus on chromosome 15q 11 -13 in African families. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11:1599-603.
- [38] **Remus N, Alcais A, Abel L.** Human genetics of common mycobacterial infections. *Immunol. Res.* 2003 ;28:109-29.
- [39] **Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K et al.** A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat. Genet.* 2001 ;27: 439-41.
- [40] **Mira MT, Alcais A, Van Thuc Net al.** Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat, Genet.* 2003;33:412-5.
- [41] **Mira MT, Alcais A, Nguyen VT et al.** Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004;427:636-40.
- [42] **Mehra NK, Rajalingam R, Mitra DK et al.** Variants of HLA-DR2/DR51 group haplotypes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis in Asian Indians. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1995;63:241-8.
- [43] **Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K et al.** Associations of HLA-DRB 1, DQB 1 and DPB 1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. *Tuber. Lung. Dis.* 1999;79:309-17.

- [44] **Teran-Escandon D, Teran-Ortiz L, Camarena-Olvera A et al.** Human Leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest*.1999;115:428-33.
- [45] **Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S et al.** association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998 ; 279 :226-8.
- [46] **Bellamy R, Ruwende C, Corrah T et al.** Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:640-4.
- [47] **Ryu S, Park YK, Bai GH et al.** 3'UTR polymorphisms in the NRAMP1 gene are associated with susceptibility to tuberculosis in Koreans. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2000;4:577-80.
- [48] **Cervino AC, Lakiss S, Sow O et al.** Allelic association between the NRAMP 1 gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry. *Ann. Hum. Genet.* 2000;64:507-12.
- [49] **Gao PS, Fujishima S, Mao XQ et al.** Genetic variants of NRAMP1 and active tuberculosis in Japanese populations. International tuberculosis genetics team. *Clin. Genet.* 2000;58:74-6.
- [50] **Awomoyi AA, Marchant A, Howson JM et al.** Interleukin-10, polymorphism in SLC 11A 1 (formerly NRAMP I), and susceptibility to tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2002; 186:1808-14.

- [51] **E1 Baghdadi J, Remus N, Benslimane A et al.** Variants of the human NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2003;7:599- 602.
- [52] **Greenwood CM, Fujiwara TM, Boothroyd LJ et al.** Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:405-16.
- [53] **Bellamy R, Ruwende C, Corrah T et al.** Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J. Infect. Dis.* 1999;179:7214.
- [54] **Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn Met al.** Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis. *J. Exp. Med.* 1999;189:1863-74.
- [55] **Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM.** Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in India. *Tuber. Lung. Dis.* 1999;79:221-7.
- [56] **Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC et al.** Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr. Res.* 1999;45:459-64.
- [57] **Soborg C, Madsen HO, Andersen AB et al.** Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188:777-82.

- [58] **Lopez-Maderuelo D, Arnalich F, Serantes R et al.** Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167:970-5.
- [59] **Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS et al.** Association between tuberculosis and a polymorphic NF kappa B binding site in the interferon gamma gene. *Lancet* 2003;361: 1871-2.
- [60] **Ma X, Reich RA, Wright JA et al.** Association between interleukin-8 gene alleles and human susceptibility to tuberculosis disease. *J. Infect. Dis.* 2003;188:349-55.
- [61] **Li CM, Campbell SJ, Kumararatne DS et al.** Association of a polymorphism in the P2X7 gene with tuberculosis in a Gambian population. *J. Infect. Dis.* 2002;186:1458-62.
- [62] **Ninomiya S, Niimi T, Shimizu S et al.** Matrix metalloproteinase-1 polymorphism of promoter region in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2004;21:19-24.
- [63] **Remus N, Reichenbach J, Picard C.** Impaired interferon gamma mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood. *Pediatr. Res.* 2001;50:8-13.
- [64] **Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E et al.** Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J. Exp. Med.* 2003; 197:527-35.

- [65] **Picard C, Fieschi C, Altare F et al.** Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70:336-48.
- [66] **Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V et al.** HHV8-associated Kaposi's Sarcoma in a child with IFN $\gamma$ R1 deficiency. *J. Pediatr.* 2004; 144: 519-23.
- [67] **Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F et al.** Partial interferon gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette- Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J. Clin. Invest.* 1997;100:2658-64.
- [68] **Altare F, Ensser A, Breiman A et al.** Interleukin-12 receptor beta1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2001; 184:231-6.
- [69] **Caragol I, Raspall M, Fieschi C et al.** Clinical tuberculosis in 2 of 3 siblings with interleukin-12 receptor beta1 deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37:302-6.
- [70] **Mbena C.T.** Aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique de la co-infection VIH/tuberculose dans les centres de santé de référence des communes I, II et III du District de Bamako. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto Stomatologie :Université de Bamako. 2010. 96p.
- [71] **M.Gentilini, E.Caumes, M.Danis, J.Mouchet, B.Duflo, B.Lagardère et al.** Retro viroses tropicales. *Médecine Tropicale* 2001 (5) :435-495.

- [72] **A. Harries, D. Maher, S. Graham, C. Gilks, M. Raviglione, P. Nunn et al.** Informations générales sur la Tuberculose et le VIH. TB/VIH : Manuel clinique, 2004(2) :23-42.
- [73] **K. Domoua, G. Coulibaly, M. N'Dhatz, F. Traoré, K. Kanga, J.B.Konan et al.** Le nouveau visage de la tuberculose dans le contexte de l'association tuberculose /VIH à Abidjan, Cote d'ivoire. Tubercle and Lung disease, 1995(76):505-509.
- [74] **ONUSIDA/OMS.** Rapport sur l'épidémie mondiale du SIDA, 2007.
- [75] **WHO.** Global tuberculosis control report 2009.
- [76] **B. Keita.** Tuberculose et lutte antituberculeuse en Afrique de L'Ouest. Info, Tub, OMS 2003(2).
- [77] **H. A. Diallo.** Influence du VIH/SIDA sur l'épidémiologie de la tuberculose maladie dans les six communes de Bamako. Thèse Med. Bamako Mali, 2006(32) :104.
- [78] **A. Kassi, E. Bissagnéné.** Problématiques de la Co- infection VIH /Tuberculose dans le contexte de l'accès aux soins et au traitement. Service de Maladies Infectieuses CHU de Treichville, Abidjan.
- [79] **Rush B.** An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind. Q J Stud Alcohol 1943;4:321–41.
- [80] **Osler W.** The Principles and Practice of Medicine. New York: Appleton; 1905.

- [81] **Capps JA, Coleman GH.** Influence of alcohol on prognosis of pneumonia in Cook County Hospital. *JAMA* 1923;80:750–2.
- [82] **J. Fernandez-Sola, A. Junque, R. Estruch, R. Monforte, A. Torrex, A. Urbano-Marquez.** High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.*, 155 (1995), pp. 1649–1654.
- [83] **S. Mufti, R. Prabhala, S. Moriguchi, I. Sipes, R. Watson.** Functional and numerical alterations induced by ethanol in the cellular immune system. *Immunopharmacology*, 15 (2) (1988), pp. 85–93.
- [84] **O. Bagasra, A. Howeedy, A. Kajdacsy-Balla.** Macrophage function in chronic experimental alcoholism *Immunology*, 65 (1988), pp. 405–409.
- [85] **Dorio RJ. In: Alan R, editor.** The effect of ethanol on signal transduction in the rat alveolar macrophage. *Alcohol infection and AIDS*. New York: Liss; 1990. p. 135–43.
- [86] **Roselle G, Mendenhall C, Grossman C, Weesner R.** Lymphocyte subset alterations in patients with alcoholic hepatitis. *J Clin Lab Immunol* 1988; 26(4):169–73.
- [87] **Jerrells T, Marietta C, Eckardt M, Majchrowicz E, Weight F.** Effects of ethanol administration on parameters of immunocompetency in rats. *J Leukoc Biol* 1986;39(5):410–99.

- [88] **M. Chang, D. Norman, R. Makinodan.** Immunotoxicity of alcohol in young and old mice. I. In vitro suppressive effects of ethanol on the activities of T and B immune cells of aging mice *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 14 (2) (1990), pp. 210–215.
- [89] **R. Cook, M. Garvey, B. Booth, J.A. Goeken, B. Stewart, M. Noel.** Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J. Clin. Immunol.*, 11 (1991), pp. 246–253.
- [90] **Bautista A.** Chronic alcohol intoxication induced hepatic injury through expression of CD18 adhesion molecules on rat neutrophils and release of a chemotactic factor by Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19: 285–90.
- [91] **L. Bermudez, M. Wu, J. Martinelli, L. Young.** Ethanol affects release of TNF and GM-CSF and membrane expression of TNF receptors by human macrophages. *Lymphokine Cytokine Res.*, 10 (5) (1991), pp. 413–419.
- [92] **Mason C, Dobard E, Zhang P, Nelson S.** Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2004;72(5):2556–63.
- [93] **Chandra RK.** Nutrition, immunity and infection : present knowledge and future directions. *Lancet* 1983 ; i : 688- 691.
- [94] **Wilson DO, Rogers RM, Hoffman RM.** Nutrition and chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985 ; 132 : 1347-1365.
- [95] **Jean-Pierre L, Laurence, Alexandra C, Emmanuelle B.** Dénutrition et infections bronchopulmonaires. *Nutr. Clin. Métabol.* 1994 ; 8 : 45-50.

- [96] **Niederman MS, Merrill WW, Ferranti RD, Pagano KM, Palmer LB, Reynolds HY.** Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100 : 795-800.
- [97] **Arora NS, Rochester DF.** Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982 ; 126 : 5-8.
- [98] **CUISINIER-RAYNAL J.C, DUCORPS M, LECOADOU A, DU BOURGUET F.** Le Syndrome d'Immunodéficit nutritionnel. *Méd Trop.* 1985 ; 45 : 135-43.
- [99] **Ph. Chevalier, F. Delpeuch, B. Maire.** Le complexe "malnutrition-infection" premier problème de santé publique chez les populations défavorisées. *Méd et Maladies Infect.* 1996 avril ;26 :366-70.
- [100] **J. Wresinski.** Grande pauvreté et précarité économique et sociale. *Journal Officiel, Paris* (1987) p. 14.
- [101] **S.W. Hwang.** Homelessness and health. *CMAJ*, 164 (2001), pp. 229–233.
- [102] **De Cock KM, Wilkinson D.** Tuberculosis control in resource poor countries: alternative approaches in the era of HIV. *Lancet* 1995 ; 346 : 675-7.
- [103] **Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM.** Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994 ; 272 : 535-9.

- [104] **McKenna MT, McCray E, Onorato I.** The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Eng J Med* 1995;332:1071-6.
- [105] **Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC.** Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *Br Med J* 1995 ; 310 : 963-6.
- [106] **Bhatti N, Law MR, Morris JK, Halliday R, Moore-Gillon J.** Increasing incidence of tuberculosis in England and Wales: a study of the likely causes. *Br Med J* 1995 ; 310 : 967-9.
- [107] **Spence DPS, Hotchkiss J, Williams CSD, Davies PDO.** Tuberculosis and poverty. *Br Med J* 1993 ; 307 : 759-61.
- [108] **Huret B, Haury B, Mqyse C.** Les cas de tuberculose déclarés en France en 1992. *Bull Epidemiol Hebdo* 1993 ; 52 : 42-6.
- [109] **Antoun F, Ayache B, Bonamy F, Debeugny C, Crespy M.** Dépistage de la tuberculose dans les foyers de migrants à Paris. *Bull Epidemiol Hebdo* 1995 ; 12 : 54-5.
- [110] **Rollin F, Laliame K, Deborne B.** Tuberculose et population défavorisée en Ile-de-France. *Méd Mal Infect* 1996 : 26 : 376-8.
- [111] [fr.wikipedia.org/wiki/Allèle](http://fr.wikipedia.org/wiki/Allèle)
- [112] [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) SIDA
- [113] [www.sante.gov.ml](http://www.sante.gov.ml)
- [114] [fr.wikipedia.org/.../Virus\\_de\\_l'immunodéficience humaine](http://fr.wikipedia.org/.../Virus_de_l'immunodéficience_humaine)
- [115] **A. Harries, D. Maher, S. Graham, C. Gilks, M. Raviglione, P. Nunn et al.** Informations générales sur la Tuberculose et le VIH. *TB/VIH : Manuel clinique*, 2004(2):23-42.

## *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 الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - < وأن أمارس مهنتي بوانزع 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

## العوامل الرئيسية المساهمة في داء السل الرئوي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: حمزة قاسمي**

المزاد في: 21 أبريل 1988 بإبن أحمد

من المدرسة الملكية لصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: الكحول - سوء التغذية - قابلية جينية - داء السل -  
فيروس نقص المناعة البشرية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات