



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2019

Thèse N° : 27

INFECTIONS RESPIRATOIRES À
BACTÉRIES À CROISSANCE LENTE
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle LEMKHOUEM KHADIJA

Née le 09 Janvier 1994 à Safi

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Mots clés : Antibiotiques, Bactéries, Croissance lente, Infection, Poumon.

Membres du Jury :

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mr A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ لَكُمْ

فِتْنَةٌ أَلَمْ يَكُنْ مِنْكُمْ رُسُلٌ وَالْمُؤْمِنُونَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPP
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amine
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC:
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
 Gynécologie Obstétrique
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie - Obstétrique
 Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pédiatrie
 Gynécologie - Obstétrique
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doven de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUGHANE Thami
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 OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

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

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

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. MABROUK Hfid*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid *

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pr. RHOU Hakima

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOURIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. AZIZ Noureddine*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophthalmologie

Radiologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS 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

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *

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

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

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAoui SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDou El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIIJOu Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufik*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

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. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

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

Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. EL FATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUADI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SABRY Mohamed*
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

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

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSI Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khalel Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Remerciements



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à ...

A notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur YASSINE SEKHSOKH,
Professeur de Microbiologie.

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour vos conseils et pour toutes les heures que vous avez consacrées à diriger cette thèse. J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre grande disponibilité. J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail. Je souhaiterais également exprimer ma gratitude pour les enseignements de qualité dont j'ai bénéficié à vos côtés; occuper l'un des sièges de l'amphithéâtre et assister à vos cours est une fierté et privilège dont peu ont pu bénéficier. Vos qualités intellectuelles, vos connaissances larges et toujours d'actualité font de vous un modèle de maître souhaité par tout élève. Cher maître, veuillez accepter mes sincères remerciements, ma profonde reconnaissance et mon haute considération.

Notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI,
Professeur de Microbiologie.

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je garderai en moi toute ma vie le souvenir de ce géant de l'enseignement et je le remercie pour son accueil chaleureux le jour où j'ai sollicité son aide, notamment lors de ma deuxième année en Pharmacie avant de passer l'examen des travaux pratiques. J'ai été très impressionné par votre simplicité, votre bienveillance, et votre éloquence. Je vous remercie du fond du cœur. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Notre maître et juge de thèse,
Madame le Professeur SAKINA EL HAMZAOUI,
Professeur de Microbiologie.

J'étais honorée de faire partie de vos étudiants il y a 3 ans. Vous m'avez appris, par votre prodigieuse façon d'enseigner et de transmettre votre savoir, à aimer cette matière qui aujourd'hui fait le sujet de ma thèse. Votre joie de vivre et votre investissement ainsi que toutes vos méthodes d'enseignement ; humour, implication, application et amour du métier fait de vous un Professeur modèle. C'est avec un réel plaisir que nous sommes venus assister à vos cours. Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de mes sentiments respectueux et ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.

Notre Maître et juge de thèse,
Madame le Professeur SAÏDA TELLAL, Professeur
de Biochimie.

J'ai le souvenir d'un professeur qui m'a marqué durant mes études universitaires ; Pr. Tellal. Douée d'une merveilleuse capacité pour l'enseignement et pour nous faire aimer cette matière intéressante qu'est la nutrition.

Je me remémore tous ces conseils partagés avec nous lors de notre dernière année de cours magistraux. Merci madame d'avoir été le modèle du Pharmacien que j'espère devenir un jour. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon modeste travail. Votre bonté, votre modestie, votre courage, votre grande amitié pour vos étudiants, vos qualités et votre enthousiasme à transmettre votre savoir ne peuvent que valoir l'estime et le respect de tous. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de mes sentiments respectueux.

Notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur AHMED GAOUZI,
Professeur de Pédiatrie.

C'est un grand honneur pour moi de vous avoir comme membre de jury. Nous savons le sérieux que vous attachez à la formation des étudiants et les efforts que vous déployez dans ce sens. Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité ainsi que le sourire qui ne quitte guère votre visage avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail. Permettez-nous, cher maître, de vous adresser nos sincères remerciements.

Liste des illustrations

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFFSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ARN : Acide ribonucléique.

ATS : Société Thoracique Américaine.

BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

BCYE : Extrait de levure de charbon tamponné.

BK : Bacille de Koch.

CD4+ : Cluster de différenciation 4

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CRI : Colorimétrie Redox Indicateur

CT scan : Computerized tomography scan

ECBC : Examen cytbactériologique des crachats

ED : Examen Direct

Elisa : Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée

EMB : Éthambutol

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

IDR : Intradermo-réaction.

IDSA : Directives de la société Thoracique Américaine.

Igra : Dosage de libération d'interféron gamma.

IL : Interleukine.

INH : Isoniazide.

KDa : Kilo dalton.

Kg : Kilogramme

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

LCR : Liquide céphalorachidien

LED : Diode électroluminescente

LiPA : Test de sonde de ligne

MAC : Complexe Mycobacterium avium-intracellulare.

MGIT : Tube indicateur de croissance mycobactérienne.

Mg : Milligramme

MF : Microscope à fluorescence

MO : Microscope optique

MF : Microscope à fluorescence

ML : MILLILITRE

MNT : Mycobactéries non tuberculeuses

MODS : Observation microscopique sensibilité aux médicaments

NRA : Test à la nitrate réductase

OMS : Organisation mondiale de la santé

OFN : Observatoire français des nocardioses

ONPG : Ortho Nitro Phényl Galactopyranoside

PPD : Dérivé protéinique purifié

PZA : Pyrazinamide

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PVD : Pays en voie de développement

RMP : Rifampicine

R : Résistance

RX : Radiographie du thorax

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tuberculose extra-pulmonaire

TP : Tuberculose pulmonaire

µg : Microgramme

UV : Ultraviolet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des Figures

Figure 1: Distribution géographique de la tuberculose dans le monde en 2013	10
Figure 2: Opacités multiples dans le lobe supérieur droit : tuberculose pulmonaire	15
Figure 3: Adénopathie hilare droite dans une tuberculose pulmonaire.....	15
Figure 4: Miliaire chez un patient VIH-1 avec taux de TCD4+ = 15 / mm ³	16
Figure 5: Miliaire tuberculeuse	16
Figure 6: Algorithme pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte (22).....	17
Figure 7: Mycobacterium tuberculosis au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges	20
Figure 8: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration à l'auramine (grossissement 400). Présence de bacilles colorés en jaune fluorescent (BAAR) 22	22
Figure 9: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement 1000). Présence de bacilles colorés en rose (BAAR)	22
Figure 10: Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen.....	25
Figure 11: Aspects tomodensitométriques de la tuberculose pulmonaire.....	29
Figure 12: Étude de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries de la tuberculose sur milieux solides (Löwenstein-Jensen) par la méthode des proportions (Canetti, Rist, Grosset)35	35
Figure 13: Étude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par la méthode MGIT® (Bactec)	36
Figure 14: Principe des méthodes d'identification et de détection de la résistance aux antituberculeux par PCRR et hybridation sur support solide.....	38
Figure 15: Examen direct après coloration de Gram d'une aspiration bronchique (formes filamenteuses et branchées).....	51
Figure 16: Culture de Nocardia sur gélose au sang cuit.....	52
Figure 17: Cycle épidémiologique de la peste	60
Figure 18: Répartition des foyers de peste selvatiques dans le monde	61
Figure 19: Répartition géographique des cas de peste dans le monde de 1954 à 1997	62
Figure 20: Lésion cavitaire lobaire supérieure droite. Patiente avec une infection à M. kansasii	78

Figure 21: Lésions nodulaires apicales droites chez un patient ayant une infection à <i>M. xenopi</i>	79
Figure 22: Colonies de <i>Rhodococcus equi</i> sur gélose au sang	89

Liste des Tableaux

Tableau I: Étude de la tuberculose chez les professionnels de santé du secteur public au Maroc	11
Tableau II: Les colorations utilisées pour la détection des espèces du genre <i>Mycobacterium</i>	21
Tableau III: Délai d'apparition et aspect des colonies des bactéries responsables de la tuberculose pulmonaire	24
Tableau IV: Dosages conseillés des médicaments antituberculeux de première ligne (en mg/Kg/jour).....	31
Tableau V: Traitement standard de la tuberculose de l'adulte	32
Tableau VI: Schémas thérapeutiques recommandés pour la tuberculose latente.....	41
Tableau VII: Suivi au moyen de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif.....	43
Tableau VIII: Caractères d'orientation des actinomycètes aérobies	53
Tableau IX: Caractères phénotypiques d'orientation des actinomycètes aérobies	54
Tableau X: Caractères différentiels des espèces du genre <i>Yersinia</i>	65
Tableau XI: Mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente impliquées dans les infections pulmonaires	71
Tableau XII: Critères microbiologiques nécessaires au diagnostic d'infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses	73
Tableau XIII: Caractères culturels et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries photochromogènes à croissance lente (groupe I)	74
Tableau XIV: Caractères culturels et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries scotochromogènes (groupe II) à croissance lente et des souches de mycobactéries non pigmentées à croissance lente (groupe III).....	75
Tableau XV: Présentation cliniques et radiologiques des infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses	77
Tableau XVI: Principe et caractéristiques des méthodes de détection moléculaire des mycobactéries à partir d'échantillons cliniques– Identification	81

Tableau XVII: Traitement antibiotique des infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses	84
Tableau XVIII: Classification des antibiotiques en fonction de leur activité sur <i>R. equi</i>	90

Sommaire

Introduction	1
I. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4
1. Historique	5
2. Epidemiologie	6
2.1 Agent pathogène.....	6
2.2 Mode de transmission.....	7
2.3 Facteurs favorisants.....	8
2.4 Distribution géographique.....	9
3. Physiopathologie	11
4. Diagnostic.....	13
4.1 Diagnostic présomptif	13
4.1.1 Clinique	13
4.1.2 Radiographie du thorax de face et profil.....	14
4.2 Diagnostic de certitude.....	18
4.2.1 Examens bactériologiques des expectorations	18
4.2.2 Imagerie médicale	28
5. Traitement	30
5.1 Approche thérapeutique	30
5.1.1 Choix d'antibiothérapie.....	30
5.1.2 Durée de l'antibiothérapie	31
5.1.3 Sensibilité aux antibiotiques.....	32
5.2 Stratégies préventives.....	38
5.2.1 Isolement	39
5.2.2 Tuberculose et infection à VIH	39
5.2.3 Vaccination.....	40
5.2.4 Tuberculose latente	40
5.2.5 Surveillance	42
II. <i>Nocardia</i>	44

1. Historique	45
2. Epidémiologie	45
2.1 Agents pathogènes.....	45
2.2 Habitat et pouvoir pathogène	45
2.3 Mode de transmission.....	46
2.4 Facteurs favorisants.....	46
2.5 Facteurs de pathogénicité	46
2.6 Distribution géographique.....	47
3. Physiopathologie	48
4. Manifestations cliniques de la nocardiose.....	48
5. Diagnostic.....	50
5.1 Diagnostic bactériologique direct.....	50
5.1.1 Prélèvement	50
5.1.2 Examen macroscopique.....	50
5.1.3 Examen microscopique	50
5.1.4 Culture.....	51
5.1.5 Biologie moléculaire	52
6. Traitement	55
III. <i>Yersinia pestis</i>	57
1. Historique	58
2. Epidémiologie	59
2.1 Agent pathogène.....	59
2.2 Mode de transmission.....	59
2.3 Facteurs favorisants.....	60
2.4 Répartition géographique actuelle.....	60
3. Physiopathologie	62
4. Clinique	63
5. Diagnostic bactériologique.....	63
5.1 Prélèvements	63
5.2 Transport	64

5.3 Examen direct.....	64
5.4 Culture.....	64
5.5 Diagnostic indirect ou sérodiagnostic	65
6. Traitement	66
7. Prophylaxie.....	66
IV. <i>Mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente</i>	67
1. Historique	68
2. Epidémiologie	68
2.1 Agents pathogènes.....	68
2.2 Mode de Transmission	69
2.3 Facteurs favorisantes	69
2.4 Distribution géographique.....	70
3. Physiopathologie	71
4. Clinique	72
5. Diagnostic.....	72
5.1 Diagnostic bactériologique.....	72
5.2 Diagnostic radiologique	76
5.3 Diagnostic moléculaire.....	79
5.4 Difficultés diagnostiques.....	81
6. Traitement	83
V. <i>Rhodococcus equi</i>	85
1. Historique :	86
2. Epidemiologie	86
2.1 Agent pathogene.....	86
2.2 Habitat	86
2.3 Mode de transmission.....	86
2.4 Facteurs favorisants.....	87
3. Physiopathologie	87
4. Diagnostic.....	87
4.1 Clinique	87

4.2 Radiologie	88
4.3 Culture	88
5. Traitement :	89
Conclusion.....	91
Résumés	93
Bibliographie	97



Introduction



Une pneumonie infectieuse est fonction de l'agent contaminant, en fonction des caractéristiques du patient et de son état de santé général, les aspects cliniques peuvent varier. Voilà pourquoi le diagnostic qui repose sur l'examen clinique du patient ; interrogatoire, étude des voies respiratoires et des symptômes ressentis n'est pas suffisant. Seule l'analyse bactériologique apporte d'avantage de renseignements sur l'étiologie infectieuse.

Les pneumonies causées par des bactéries à croissance lente sont rares mais sont parfois sévères et délabrantes. Ces bactéries causent des infections à nombreux diagnostics différentiels, dont l'agent pathogène est difficile à mettre en évidence, d'où l'importance d'impliquer le microbiologiste dans l'exploration.

En général, ce sont des infections qui nécessitent un traitement prolongé et donc dans l'absence d'un antibiogramme on adaptera une approche thérapeutique erronée ; la résistance bactérienne accroit et le risque d'échec thérapeutique augmente.

Notre travail met en exergue certaines pathologies sous-diagnostiquées à cause de la lente vitesse de croissance des bactéries qui les causent et qui demeurent négligées.

Depuis la première description des bactéries vivantes par Anthonie Van Leeuwenhoek en 1665 jusqu'à la fin du XIX^e siècle, peu d'intérêt est attribué à l'identification des espèces bactériennes et leur classification. Leur étude n'a véritablement commencé qu'avec la découverte de leur rôle dans les processus de fermentation et de leur mode de transmission en pathologie infectieuse grâce aux travaux de Louis Pasteur et de Robert Koch.

Comme pour la plupart des autres formes de vie, la taxonomie bactérienne a été initialement fondée sur des caractères phénotypiques, principalement morphologiques.

La majorité des classements reposent sur ;

- Leur morphologie microscopique
- Leur morphologie macroscopique
- Leur mobilité
- La présence de spores

- Résultat de la coloration de Gram
- La température de croissance
- Besoins nutritionnels
- La capacité à utiliser certaines sources de carbone ou d'azote

Alors que notre travail se focalisera plutôt sur l'aspect cinétique de la croissance bactérienne. Les bactéries à croissance lente se caractérisent par une seule copie de l'ADNr 16S alors que les bactéries à croissance rapide ont 2 copies de l'ADNr 16s, ces caractéristiques génomiques font la difficulté du diagnostic de certitude.

Parmi les agents pathogènes à croissance lente responsables des infections respiratoires les plus connus on a ; *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Yersinia pestis*, *Rhodococcus*, et les mycobactéries non tuberculeuses.



Mycobacterium



tuberculosis



1-HISTORIQUE

La phtisie tuberculeuse existait à l'époque néolithique comme en témoigne la découverte de formes osseuses de tuberculose ; et l'on en trouve trace en Egypte pharaonique, l'Inde Antique et l'Extrême Orient. L'infection tuberculeuse était pour les hébreux un des châtiments divins. La première avancée conceptuelle est due à Girolamo Fracastoro qui a reconnu dans la tuberculose une maladie infectieuse et a incriminé un micro-organisme ; il a suggéré sa transmission inter humaine. Il n'a pas été entendu et durant les deux siècles qui ont suivi la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum en Europe à la fin du 19 siècle.

Du 18 au 19 siècle large était la vision des anciens sur la tuberculose puisqu'elle englobait non seulement la tuberculose de l'appareil respiratoire mais aussi toutes les autres infections respiratoires chroniques non tuberculeuses menant à un dépérissement. Il faudra attendre les 18 et 19 siècles pour faire la part de ce qui revient à la phtisie tuberculeuse et progresser significativement dans la compréhension de cette maladie.

Au 20 siècle la lutte antituberculeuse va s'organiser après la démonstration du caractère contagieux de la maladie et la découverte du micro-organisme responsable. Albert Calmette et Camille Guérin constatèrent que l'ensemencement d'une souche virulente de *Mycobacterium bovis* sur un milieu fait de pomme de terre, de bile de bœuf et de glycérine, n'altérerait pas l'induction de l'allergie bien qu'il atténuerait son pouvoir pathogène. La souche a été rendue inoffensive par des ensemencements répétés. En 1921, de façon circonscrite et à partir de 1924 sur l'échelle mondiale, la vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) fut utilisée chez l'homme et entraîna la régression de l'incidence de la tuberculose dès la fin du 19 siècle.

C'est à la fin de la deuxième guerre mondiale qu'apparaît la chimiothérapie antituberculeuse. Le mérite revient à Waksman, Bugie, Schatz, Feldman et Hinshaux d'avoir démontré en 1944 que la streptomycine modifiait l'évolution naturelle de la tuberculose, inaugurant ainsi l'ère de la chimiothérapie antituberculeuse.

Aujourd'hui, s'il est vrai que le traitement antituberculeux pose moins de problèmes d'accessibilité et d'observance, la progression de l'infection par le VIH, la recrudescence de

la pauvreté et des bacilles multi résistants sont des indicateurs nous permettant de faire une surveillance sans relâche de la tuberculose [1,2].

2-EPIDEMIOLOGIE

2.1 AGENT PATHOGENE

Les mycobactéries (famille des Mycobacteriaceae, ordre des actinomycetales) sont des bactéries immobiles, non sporulées, aérobies, intra et extracellulaires, acido-alcool-résistantes. Sur les dizaines d'espèces de mycobactéries, trois sont à l'origine de la tuberculose :

- *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch ;
- *Mycobacterium bovis* ;
- *Mycobacterium africanum*.

Les autres mycobactéries soit ne sont cultivées que difficilement in vitro (bacille de la lèpre humaine et du rat), soit peuvent être confondues avec les bacilles tuberculeux, ce sont des mycobactéries non tuberculeuses qui peuvent infecter l'homme :

- *Mycobacterium kansasii* ;
- *Mycobacterium avium* ;
- *Mycobacterium xenopi*;
- *Mycobacterium chelonae*;
- *Mycobacterium scrofulaceum*;
- *Mycobacterium marinum*.

Mycobacterium tuberculosis est un pathogène spécifique de l'homme mais capable d'infecter certaines espèces animales vivant à ses côtés (chat, chien). Il est très sensible à certains agents physiques (chaleur, lumière solaire, rayons X ou ultra violet (UV)). Il résiste bien au froid, à la dessiccation et peut demeurer vivant plusieurs jours dans les produits contaminés tels que les produits d'expectoration. Il est peu sensible à de nombreux agents chimiques tels que les acides et bases diluées. En revanche il est rapidement tué par l'alcool dilué. Il pousse sur milieu spécial (milieu de Lowstein par exemple) et sa croissance est lente [10].

2.2 MODE DE TRANSMISSION

La tuberculose est une maladie à transmission respiratoire et l'homme est le seul réservoir de *Mycobacterium tuberculosis*.

La transmission de la tuberculose est essentiellement interhumaine par les gouttelettes de pflugge. Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant.

La toux, un des symptômes majeurs de tuberculose pulmonaire, est le principal facteur de contamination.

L'inhalation par un sujet de bacilles tuberculeux l'expose à la survenue de l'infection tuberculeuse, et de la maladie tuberculeuse.

Ce sont des particules de 2 à 5 micromètres qui représentent le véhicule majeur de transmission. Chacune de ces particules renferme de 1 à 10 bacilles. Ces particules restent en suspension dans l'air et peuvent être inhalées par tout sujet dans cet environnement. 99% des particules sont inactivées dès leur émission et seule une fraction de 1% survit pendant quelques heures.

Dans l'air expiré, ces gouttelettes restent en suspension. En cas de mauvaise ventilation de la pièce, l'inhalation peut survenir plusieurs heures après l'émission des germes. Cette contamination par inhalation peut alors déclencher une primo-infection tuberculeuse, étape initiale de l'histoire naturelle de la maladie [11].

Les populations principalement à risque sont les contacts proches des personnes contagieuses, les personnes en situation de précarité sociale, les migrants originaires des pays à forte prévalence tuberculeuse et les personnes immunodéprimées.

Seule la forme pulmonaire de la tuberculose est contagieuse. *M. tuberculosis complex* est alors présent dans l'expectoration. Un examen direct positif de l'expectoration en microscopie signe une contagiosité particulièrement élevée [12].

Les circonstances favorisant la transmission de la tuberculose sont assez bien connues et sont à l'origine de stratégies et de recommandations pour le dépistage autour d'un patient tuberculeux contagieux.

La persistance de malades dans la population constitue toujours un danger d'extension de la maladie puisque la transmission est interhumaine et il ne faut pas se laisser abuser par la bénignité apparente habituelle du résultat du premier contact infectant : la primo-infection.

Le bacille tuberculeux infecte donc d'abord les poumons. La probabilité d'être infecté est alors fonction :

- Du nombre de particules bacillifères émises par le malade, c'est à dire la concentration bacillaire dans les sécrétions ;
- De la sévérité de la toux ;
- Des moyens de défense de l'organisme receveur [11].

La transmission par la voie digestive est aussi documentée [13].

2.3 FACTEURS FAVORISANTS

Les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire active sont la source de la primo-infection à *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Plus de 90 % des primo-infections tuberculeuses vont évoluer vers une infection tuberculeuse latente. Cinq pour cent vont évoluer vers une tuberculose active. Moins de 10 % vont guérir spontanément. Le risque de tuberculose active en cas d'infection latente est d'environ 5 % dans les 18 mois suivant la primo-infection, puis de 5 % sur le reste de la vie. En cas de facteurs favorisants (infection par le VIH, autres formes d'immunodépression, mal-nutrition, diabète sucré, âges extrêmes et jeunes enfants), le risque de tuberculose active est 3 à 5 fois plus élevé [7].

Les personnes sans antécédent de contact tuberculeux vaccinées par le bacille bilié de Calmette et Guérin (BCG) et les personnes porteuses d'une infection latente sont à moindre risque de développer une tuberculose active en cas d'exposition à *M. tuberculosis complex*.

Les populations principalement à risque sont les contacts proches des personnes contagieuses, les personnes en situation de précarité sociale, les migrants originaires des pays à forte prévalence tuberculeuse et les personnes immunodéprimées [14].

La séroprévalence globale de la co infection VIH chez les patients ayant une tuberculose a été estimée à 1,7% d'après une enquête transversale de séroprévalence de la co infection TB-VIH réalisée en 2008 chez 1254 patients tuberculeux suivis en ambulatoire et en hospitalier au niveau de 29 sites sélectionnés [15, 16].

Les différents facteurs qui conditionnent après une inhalation de bacilles tuberculeux la survenue d'une infection sont liés à l'intensité, c'est à dire à la richesse bacillaire de l'aérosol infectant, à la durée, à la répétition des expositions, et aux moyens de défense de l'organisme dont l'immunité cellulaire. Les mauvaises conditions de vie, la promiscuité, l'infection par le VIH sont entre autres des facteurs de risque pour la survenue de l'infection tuberculeuse [13].

2.4 DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

La tuberculose est encore au XXI^e siècle l'une des principales maladies infectieuses dans le monde avec une incidence globale estimée par l'OMS à 10,4 millions de cas en 2016. Elle est la deuxième cause de mortalité par maladie infectieuse et a été responsable de 1,674 millions de décès en 2016. Toutefois, les populations auraient été atteintes de manière très inhomogène dans le monde. La majorité des cas est diagnostiquée en Asie, mais c'est en Afrique subsaharienne que les taux d'incidence annuelle sont les plus élevés [3].

Sur 2 millions de décès imputables à la tuberculose, environ 98% sont enregistrés sur le continent africain. 26% des cas de tuberculose sont enregistrés dans la zone subsaharienne [4]. Les pays à faible incidence sont définis par un taux inférieur à 10 cas pour 100 000 habitants [105]. Ces taux d'incidence sont plus élevés chez l'homme que chez la femme (8,9 vs 5,4/105 en 2015), chez les personnes âgées de 25 à 44 ans (11,4/105) et chez les plus de 65 ans (9,3/105) [5]. (Figure 1)

L'incidence annuelle au niveau des pays en voie de développement (PVD) va de 120/100.000 habitants (Amérique latine) à 229/100.000 habitants (Afrique) contre 17/100.000 habitants en France. La première cause de décès des femmes en âge de procréer soit 750.000 des 1.200.000 décès dans ce groupe de population mondiale. Le taux de décès par tuberculose dans les PVD va de 42 /100.000 (Amérique latine) à 104/100.000 (Afrique) contre 1,7/100.000 en France, 7% des décès sont dues à la tuberculose dans les PVD[6].

En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, la majorité des cas survient chez les résidents nés à l'étranger et les migrants récents des pays où la tuberculose est endémique [8].

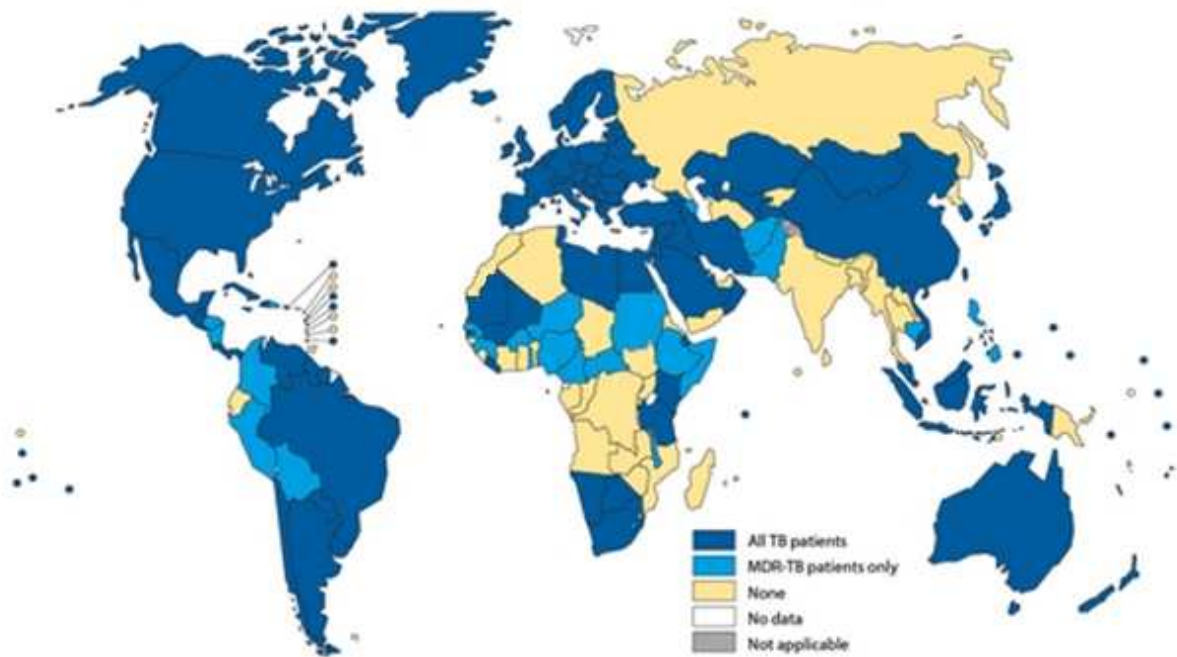


Figure 1: Distribution géographique de la tuberculose dans le monde en 2013 [9].

Au Maroc, la tuberculose reste un problème de santé. L'incidence est restée relativement stable durant cette dernière décennie (2006-2016) entre 86 et 91/ 100 000 habitants.

La tuberculose pulmonaire (TP) représente 53% de la tuberculose toutes formes tandis que la tuberculose extra-pulmonaire (TEP) en représente 47%.

Le profil épidémiologique de la tuberculose a connu ces 25 dernières années des changements suggérant une diminution de la transmission de la tuberculose dans la population générale ;

- Une diminution de la fréquence des cas de primo-infection tuberculeuse cliniquement patente qui a significativement diminué aussi bien en termes de nombre que d'incidence de -4% et -5% par an respectivement
- Que la moyenne d'âge des patients tuberculeux a augmenté progressivement de 28 ans en 1980 à 36 ans en 2016
- Que la tranche d'âge de moins de 15 ans qui représentait environ 17% des cas notifiés en 1980 a progressivement diminué à 7% en 2016. Celle des malades tuberculeux âgés de 45 ans et plus a augmenté de 17% à 29% pour la même période.

Les régions les plus touchées sont celles à fortes concentration de la population. C'est-à-dire la région de Tanger-Tetouan – Alhoceima, Casablanca-Settat, Rabat -Salé-Kénitra et Fès – Meknès, qui totalisent 85% des cas de la tuberculose [8].

Le risque de tuberculose est constant pour les professionnels de santé en contact avec des patients présentant une tuberculose bacillifère (service de pneumo-phtisiologie, de maladies infectieuses, de soins aux patients immunodéprimés, d'endoscopie, de laboratoires de prélèvements biologiques).

Un questionnaire concernant les cas de tuberculose déclarés entre 1994 et 1997 parmi les professionnels de santé a été diffusé dans toutes les provinces et préfectures du Royaume.

Durant ces quatre années, 130 nouveaux cas de tuberculose ont été enregistrés au niveau des 30 provinces et préfectures, 73 hommes (56 %) et 57 femmes (44 %). (Tableau I)

Tableau I: Étude de la tuberculose chez les professionnels de santé du secteur public au Maroc.

Année	Médecins			Infirmiers			Personnel administratif		
	NC	Population	IC	NC	Population	IC	NC	Population	IC
1994	3	4 422	67,8	23	24 471	94	5	8 711	57,4
1995	2	4 158	48,1	14	24 959	56,1	9	8 733	103,1
1996	5	4 007	124,8	23	25 536	90,1	11	8 669	126,9
1997	4	4 193	95,4	19	25 693	74	8	8 895	90
Total	14	16 780	83,4	79	100 659	78,5	33	35 008	94,3

NC = nombre de nouveaux cas ; IC = incidence cumulée par 100 000 personnels de soins.

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Le bacille tuberculeux pénètre jusqu'au parenchyme pulmonaire où il va être phagocyté par les macrophages, entraînant alors une réponse inflammatoire locale. Les phagocytes sont transformés en cellules épithélioïdes avec formation d'un granulome par l'action de l'IL3, IL4, et le GM-CSF. A partir de cette lésion primaire, la progression peut se faire par voie lymphatique jusqu'aux ganglions satellites, créant le complexe ganglio-pulmonaire de la primo- infection tuberculeuse.

La lésion primaire de la tuberculose est représentée histologiquement par un granulome à cellules épithélioïdes, centré par de la nécrose caséuse qui correspond à la lyse cellulaire. Le

granulome se calcifie et entraîne le plus souvent la guérison. Il est habituellement situé au niveau des apex pulmonaires.

Les primo-infections tuberculeuses sont souvent inapparentes cliniquement et guérissent spontanément dans 90% des cas. Chez les patients immunodéprimés, en particulier infectés par le VIH, cette guérison spontanée n'est obtenue que dans 70% des cas. La primo infection est l'élément initiateur de la tuberculose infection : portage de *Mycobacterium tuberculosis* mais sans signe de maladie évolutive.

Dans les 10% des cas restants (jusqu'à 30% pour les patients infectés par le VIH), une tuberculose active va se développer, la moitié dans l'année suivante, l'autre moitié durant le reste de la vie. C'est la tuberculose maladie. Le granulome initial est dépassé et ne parvient plus à limiter la croissance bactérienne, qui se développe alors soit librement dans les espaces alvéolaires, soit dans les macrophages infectés. Il existe une double population de BK intra et extracellulaire. Les macrophages infectés atteignent les ganglions régionaux. Cette barrière peut elle-même être dépassée et la diffusion se fait alors par voie lymphatique ou hématogène, vers les tissus les mieux vascularisés : apex pulmonaire, reins, corps vertébraux, épiphyse des os longs, méninges [20, 21].

Les lésions tuberculeuses

Dans la maladie tuberculeuse, nous pouvons mettre en évidence trois types de lésions.

Lésions élémentaires : *M.tuberculosis*, après captation macrophagique, provoque des lésions anatomopathologiques évocatrices mais non spécifiques de la tuberculose. Le granulome ou follicule épithéliogigantocellulaire avec nécrose caséuse aussi appelé follicule tuberculeux ou granulome tuberculeux, est la principale lésion observée. Ces lésions peuvent se liquéfier et s'ouvrir dans un conduit naturel de voisinage (bronches, bassinets...) Elles peuvent s'excaver, constituant des lésions cavitaires mieux oxygénées et plus propices au développement bacillaire.

Lésions de primo-infection ; c'est le complexe ganglio-pulmonaire de Parrot-Kuss qui comprend un foyer nodulaire d'alvéolite, ou chancre d'inoculation qui siège dans le parenchyme pulmonaire et une adénopathie hilare homolatérale dont la tendance à la caséification est peu prononcée et qui évolue souvent vers la calcification.

Lésions pulmonaires :

Les infiltrats: ce sont des foyers d'alvéolites bacillaires mal limités. Ils siègent aux sommets et plus volontiers dans les parties postérieures.

Les nodules : ce sont des agglomérats de lésions alvéoliques parfois groupés.

Les cavernes ou ulcérations : Elles constituent le stade ultérieur après ramollissement et évacuation du caséum

Les granulations miliaires : ce sont des foyers micronodulaires caséux en grains de mil repartis dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

Les tuberculomes : qui correspondent à une organisation fibreuse avec parfois une calcification centrale [22].

4-DIAGNOSTIC

La mise en évidence du bacille de Koch requiert des moyens divers dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter grâce aux progrès technologiques.

Les investigations de diagnostic doivent être adaptées en fonction du type de tuberculose suspecté mais il faut toujours demander un examen bactériologique qui est le seul à permettre la confirmation de la maladie. Si la tuberculose suspectée n'est pas confirmée, le patient doit être référé à un spécialiste.

Il s'agit de la forme la plus fréquente de la tuberculose. Son diagnostic précoce est important afin de limiter la transmission de la tuberculose.

4.1 DIAGNOSTIC PRESOMPTIF

4.1.1 Clinique [22].

- Les symptômes sont peu spécifiques : toux chronique, expectorations parfois teintées de sang, hémoptysie franche, douleurs thoraciques, sudations nocturnes, fièvre, amaigrissement, fatigue...
- Toutefois le diagnostic de tuberculose doit absolument être évoqué si ces symptômes apparaissent ou persistent chez un sujet «à risque», c'est-à-dire ;
 - Originaire d'un pays à haute prévalence de tuberculose
 - Socio-économiquement défavorisé

– Immunodéprimé des suites d’une maladie ou d’un traitement – en contact avec un malade tuberculeux contagieux

– Ayant des antécédents de tuberculose non ou mal traitée

La vigilance doit être également de mise face à un malade atteint d’une infection pulmonaire traînante ou d’une fièvre persistante ne répondant pas à une antibiothérapie classique.

- Il est difficile de faire le diagnostic différentiel avec d’autres pathologies en se basant uniquement sur ces symptômes. D’autres examens sont nécessaires dont, en première instance, la radiographie du thorax.

4.1.2 Radiographie du thorax de face et profil [23]

Chez l’adulte, les images radiologiques de la tuberculose peuvent prendre différents aspects dont certains peuvent être totalement atypiques, surtout lorsqu’il s’agit de personnes immunodéprimées. Il est recommandé, si possible, de comparer les clichés à ceux pris antérieurement. On peut rencontrer ;

4.1.2.1 Atteinte parenchymateuse

Elle se traduit par une petite condensation segmentaire ou sous-segmentaire de topographie sous-pleurale.

Plus rarement il peut s’agir d’une pneumonie lobaire résistante aux antibiotiques ou d’une atteinte multifocale. (Figure 3)

4.1.2.2 Atteinte ganglionnaire

Elle est le plus souvent unilatérale, elle est bilatérale dans près d’un tiers des cas. Les chaînes hiliaires et para-trachéales sont les plus affectées, tandis que les ganglions sous-carénaux le sont moins fréquemment. (Figure 2)

4.1.2.3 Épanchements pleuraux

Il est souvent hyperéchogène multicloisonné à l’échographie. La pleurésie tuberculeuse peut laisser place après guérison à un épaississement pleural résiduel volontiers siège de calcifications visibles sur la radiographie du thorax.

4.1.2.4 Miliaire

L'aspect radiologique est caractéristique en montrant dans 85% des cas des micronodules de 1 à 3 mm de diamètre de contours nets et de distribution diffuse avec une apparente prédominance au niveau des bases lié à l'effet de sommation. (Figure 4 et 5)

4.1.2.5 Micronodules et les nodules

Ils sont secondaires à une dissémination bronchogène qui constitue le mode de dissémination le plus caractéristique de la tuberculose post-primaire [24]. Cette dissémination survient lorsqu'une zone de nécrose caséuse se liquéfie et communique avec l'arbre bronchique.

En radiographie standard ces opacités nodulaires sont présentes, siégeant aux sommets, dans les segments postérieurs des lobes supérieurs ou dans les segments apicaux des lobes inférieurs.



Figure 2: Opacités multiples dans le lobe supérieur droit : tuberculose pulmonaire [140].



Figure 3: Adénopathie hilairale droite dans une tuberculose pulmonaire [140].



Figure 5: Miliaire tuberculeuse [140].



Figure 4: Miliaire chez un patient VIH-1 avec taux de TCD4+ = 15 / mm³ [140].

- La Figure 6 donne une idée du suivi à assuré en cas de cliché normal ou anormal :
 - – Toute anomalie à la radiographie du thorax compatible avec une tuberculose ne constitue qu'une suspicion de la maladie ; une confirmation par des examens bactériologiques doit toujours être demandée.
 - – Si le protocole radiologique est peu contributif (anomalies non spécifiques) chez un patient à risque de tuberculose et cliniquement suspect, il faut toujours demander des examens bactériologiques.
 - – Si la radiographie est normale chez un patient à risque dont la clinique est fortement suspecte, la stratégie suivante est préconisée :
 - Rechercher des bacilles de Koch (BK).
 - Réaliser un CT scan si la recherche du *Mycobacterium tuberculosis* est négative.
 - Si le CT scan est non contributif, assurer un suivi clinique et radiologique après 1 à 2 mois [22].

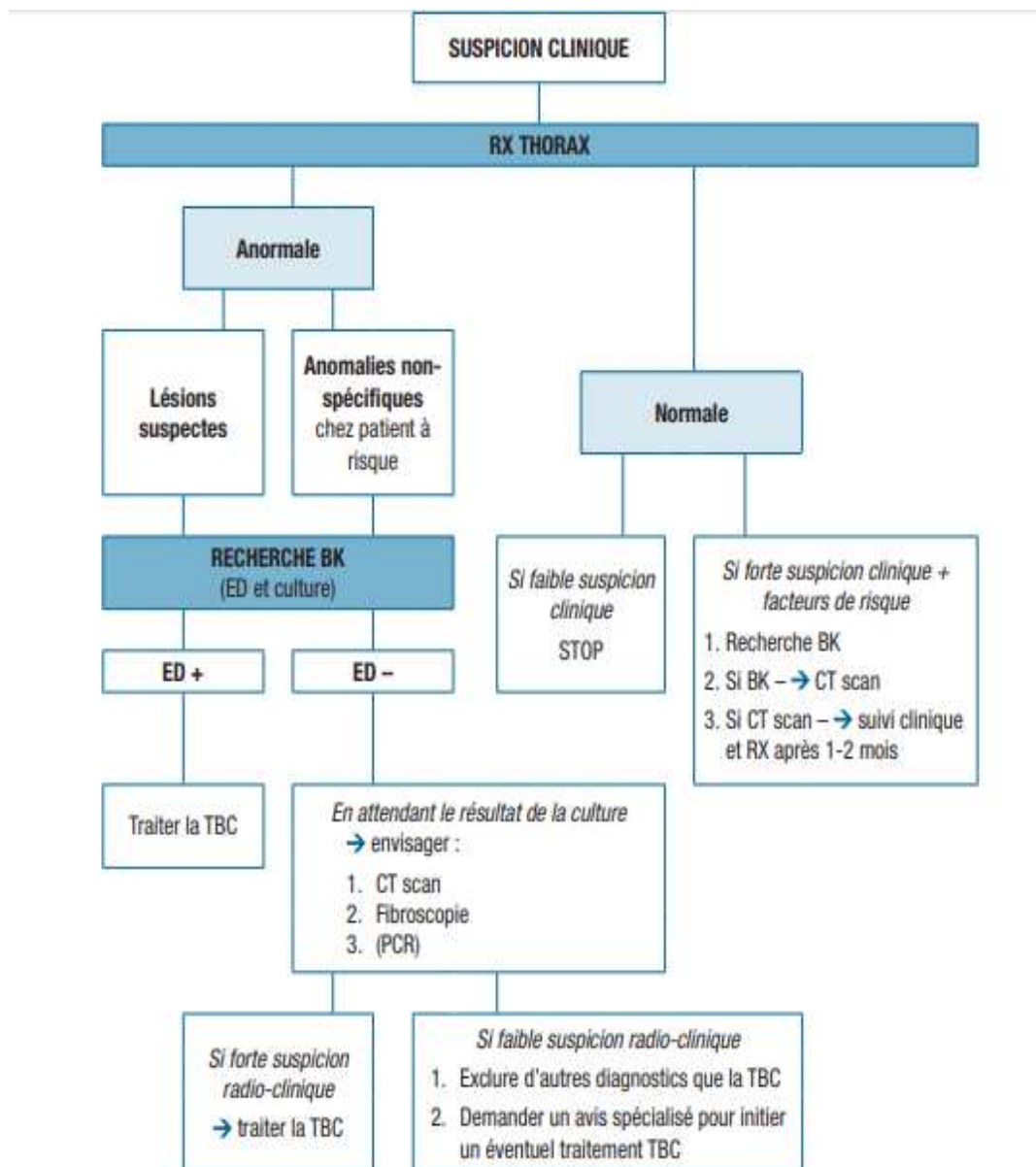


Figure 6: Algorithme pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte [22].

4.2 DIAGNOSTIC DE CERTITUDE [22]

4.2.1 Examens bactériologiques des expectorations

Ils ont pour objectifs de confirmer la tuberculose via la mise en évidence de bacilles tuberculeux et de juger de la contagiosité du patient afin d'adapter la prise en charge de l'entourage.

Ils doivent être systématiquement effectués en présence d'une RX suspecte ainsi que chez tout patient à risque de tuberculose dont la clinique est fortement évocatrice de la maladie même si la RX est normale ou peu contributive

Les examens bactériologiques demandés sont les suivants :

- un examen microscopique direct (ED)
- une culture avec identification suivie d'un antibiogramme si des bacilles du complexe *M. tuberculosis* sont mis en évidence

4.2.1.1 Prélèvements

- Ils sont effectués sur 3 crachats (vérifier qu'il ne s'agit pas de salive) recueillis de préférence le matin à jeun à un jour d'intervalle. Ceux-ci sont collectés, en quantité suffisante (5 à 10 ml), dans des pots stériles.
- En l'absence d'expectoration spontanée: 3 expectorations induites ou 3 tubages gastriques au lever (enfants), voire une fibroscopie avec lavage bronchique ou broncho-alvéolaire (2 x 20 ml).

NB. Les tubages gastriques doivent être neutralisés par l'addition de 100 mg de CaCO_3 au cas où la mise en culture ne peut être effectuée dans les 3 heures qui suivent le prélèvement.

En l'absence de crachats, il revient au spécialiste de décider de la pertinence de recourir à deux techniques alternatives requérant des conditions strictes de protection du personnel :

- L'induction d'expectorations à l'aide d'un aérosol de solution saline hypertonique à 10%
- Le lavage bronchique (ou broncho-alvéolaire) par fibroscopie

Les tubages gastriques permettent le recueil des sécrétions bronchiques dégluties au cours de la nuit et sont réalisés au lit du malade chez un sujet alité depuis la veille et à jeun. Les aspirations bronchiques, les brossages et les liquides de lavages alvéolaires recueillis lors d'une fibroscopie sont aussi contributifs dans le diagnostic de tuberculose. Suite à ces

examens endoscopiques, les tubages se révèlent souvent positifs. Deux techniques récemment rapportées permettent de palier les difficultés rencontrées pour obtenir des expectorations chez les bébés et les enfants et chez les adultes qui ne crachent pas. La première technique repose sur l'inhalation d'un vasoconstricteur (salbutamol, 200 µg) suivie d'une nébulisation d'eau salée (5 ml) et d'oxygène (5 l/min) pendant 15 minutes. Une percussion thoracique suivie d'une aspiration douce des sécrétions nasopharyngées sont réalisées. La seconde utilise un dispositif constitué d'une capsule de gélatine reliée à une ficelle. Après ingestion de la capsule, une stimulation de la sécrétion bronchique par une solution de NaCl à 20 % est réalisée pendant 90 minutes. La capsule est ensuite déglutée et recueillie à l'aide de la ficelle, puis soumise aux étapes classiques du diagnostic de laboratoire.

Le transport des expectorations doit se faire dans des conditions optimales (pots en plastique marqués au nom du patient, bouchon étanche, emballage évitant les bris). L'acheminement au laboratoire doit se faire sans délai, sinon les échantillons doivent être conservés au frigo entre 2° et 8° C.

Moyens diagnostic invasifs [32] :

Fibroscopie avec lavage bronchique ou broncho-alvéolaire

À envisager en présence d'une forte suspicion de tuberculose alors que l'examen microscopique direct est négatif ou en l'absence d'expectorations. Il est recommandé de ne procéder à cet examen que dans des conditions strictes de protection du personnel. Les sécrétions respiratoires prélevées sont soumises à des examens bactériologiques.

Biopsie transbronchique ou laryngo-trachéobronchique

À discuter au moment de la fibroscopie si l'examen direct des expectorations est négatif. L'intérêt réside dans la mise en évidence de granulomes dans le parenchyme prélevé. La mise en culture de ce matériel doit être systématique.

Ponction transcarinaire

Si l'examen direct des expectorations est négatif, la ponction transcarinaire est à envisager au moment de la fibroscopie s'il existe des ganglions médiastinaux accessibles et si aucun autre examen n'a permis de diagnostiquer la tuberculose pulmonaire. Cet examen est à préférer à

une médiastinoscopie trop invasive. Le matériel ponctionné doit être systématiquement mis en culture et soumis à un examen histologique si la quantité prélevée est suffisante.

4.2.1.2 Examen direct [25]

Microscope optique

Le MO permet de mettre en évidence le *Mycobacterium tuberculosis* après préparation spéciale des prélèvements par la coloration de Ziehl-Nelsen à la fuschine. Le *Mycobacterium tuberculosis* paraît sous forme de bâtonnet rouge (Figure 7).

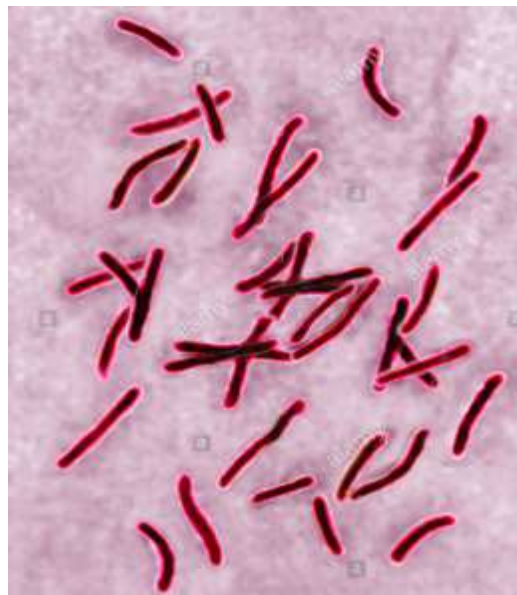


Figure 7: *Mycobacterium tuberculosis* au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges [22]

L'examen direct (ED) au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2heures. Il est peu coûteux, très sensible pour les formes bacillifères et permet de quantifier les BAAR en crois selon la charge bacillaire (-, +, ++, +++). Cependant l'ED reste peu contributif dans les TEP, chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients VIH+. La sensibilité est de 70% mais sa spécificité est très faible.

Microscope à fluorescence

Le microscope à fluorescence et spécialement le microscope LED (Light Emitting Diode) permet de mettre en évidence le *Mycobacterium tuberculosis* après la coloration à l'auramine

ou de dugommier. C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est meilleure (84%) avec une spécificité de 97%.

Les espèces du genre *Mycobacterium* sont difficilement colorées par la coloration de Gram. Les colorations utilisées sont (Tableau II) [22] ;

Tableau II: Les colorations utilisées pour la detection des espèces du genre *Mycobacterium* [22].

	Ziehl-Neelsen	Auramine
Principe	Le principe des colorations des mycobactéries repose sur la propriété d'acido-alcool-résistance	
Frottis	Les frottis sont effectués soit après centrifugation (30 minutes de centrifugation à 3000 rpm) pour les prélèvements non contaminés, soit à partir du culot de décontamination pour les autres prélèvements. Les lames utilisées pour la confection des frottis doivent être neuves et éventuellement dégraissées par un mélange acide sulfurique-alcool (90/10). Les solutions de coloration doivent être préparées avec de l'eau stérile (des mycobactéries sont parfois présentes dans l'eau du robinet) Les frottis réalisés doivent être fins, pas trop étalés, séchés sur plaque chauffante puis fixés avec de l'alcool méthylique pur.	
Observation	L'observation est effectuée à l'objectif 100 à l'immersion avec de l'huile minérale. Les mycobactéries colorées par la fuchsine phéniquée apparaissent en rouge vif sur le fond bleu de la préparation (débris cellulaires, mucus, bactéries commensales) <i>M. tuberculosis</i> apparaît sous forme de bacille long, parfois d'aspect granuleux se regroupant en torsades, ou en cordes si le frottis est réalisé à partir d'un milieu liquide. (Figure 9)	Les lames séchées recouvertes d'une lamelle en verre sont observées à l'aide d'un microscope muni d'un dispositif à fluorescence à l'objectif 25. Les mycobactéries apparaissent comme des bacilles fluorescents jaune-vert sur fond rouge. (Figure 8)
Frottis négatif	Un frottis est considéré comme négatif (absence d'éléments suspects) après au moins 15 minutes d'observation de la lame (300 champs).	Un frottis est considéré comme négatif (absence d'éléments suspects) après au moins 5 minutes d'observation de la lame.

La méthode à l'auramine permet d'éliminer rapidement les frottis négatifs et intéresse donc les laboratoires effectuant de grandes séries. Chaque frottis positif devra être contrôlé en recolorant la même lame ou une autre lame par la méthode de Ziehl-Neelsen.

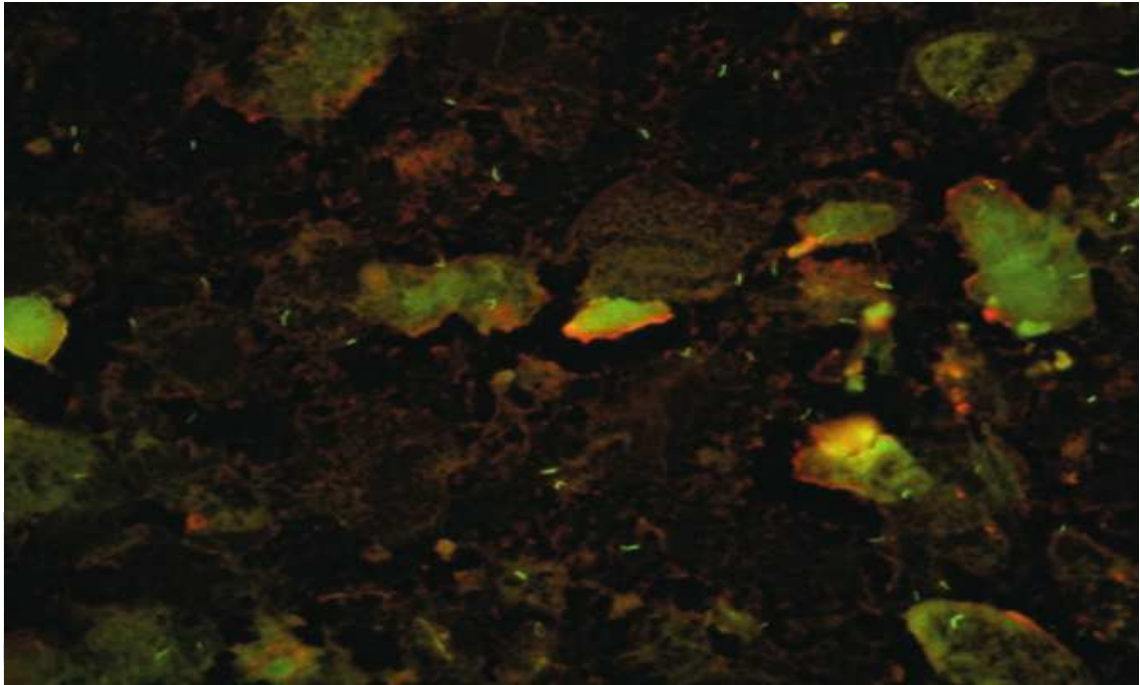


Figure 8: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration à l'auramine (grossissement 400). Présence de bacilles colorés en jaune fluorescent (BAAR) [22].

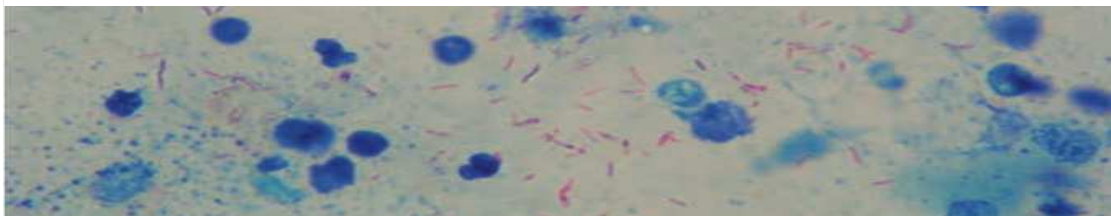


Figure 9: Examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement 1000). Présence de bacilles colorés en rose (BAAR) [22].

4.2.1.3 Culture [22]

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou gold standard. Sa sensibilité est de 60 à 90%, et sa spécificité est de 100%. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme.

La culture des mycobactéries nécessite le recours à des milieux spécifiques et complexes en raison d'une croissance lente (quelques jours à plusieurs semaines) Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et sur milieu liquide.

Milieu solide

Le milieu le plus utilisé pour l'ensemencement des produits pathologiques est le milieu de Löwenstein-Jensen à base de sels minéraux, de fécule de pomme de terre, de glycérine, de vert malachite (antiseptique) et d'œuf (albumine). L'adjonction de certains composés comme le pyruvate de sodium dans le milieu de Coletsos ou le citrate de fer favorise la croissance respectivement de *M. bovis*, *M. africanum* et de *M. haemophilum*. Les milieux sont présentés sous forme de tubes fermés à vis ou par du coton et obturés par une capsule en plastique.

Trois gouttes du culot de centrifugation sont déposées au sommet de la pente gélosée. Deux à six tubes sont ensemencés et incubés à 37 °C. (Figure 10)

Les tubes sont incubés inclinés et incomplètement vissés afin de permettre l'évaporation de l'excès de liquide de l'échantillon (48 heures). (Tableau III)

Dès l'apparition de colonies, un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen sera effectué pour vérifier la présence de BAAR avant de déclarer la culture positive.

Tableau III: Délai d'apparition et aspect des colonies des bactéries responsables de la tuberculose pulmonaire

Bactérie	Délai d'apparition	Aspect des colonies
<i>M. tuberculosis</i>	Après 2 à 3 semaines	Colonies lisses et crèmes sur les cultures jeunes. Puis elles atteignent plus de 5 mm de diamètre et deviennent beiges, rugueuses, à bords irréguliers en chou-fleur dites « eugoniques »
<i>M. bovis</i>	3 à 6 semaines	Colonies plates, petites (1 à 2 mm), lisses « dysgoniques », blanchâtres, brillantes
<i>M. africanum</i>	3 à 6 semaines	Petites colonies rondes, mates, crèmes et granuleuses
<i>M. marinum</i>	1 à 2 semaines	Colonies rondes, plus ou moins rugueuses, blanchâtres à l'obscurité et jaune orangé après exposition à la lumière.



Figure 10: Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen [21].

Milieu liquide

Les milieux liquides sont fabriqués pour la plupart avec la même base (7H9) et doivent être supplémentés avec des facteurs de croissance rendus sélectifs à l'aide d'un mélange d'antibiotiques (afin d'augmenter la spécificité de la culture). Certains de ces milieux peuvent être couplés à une détection automatique de la croissance (MGIT 960, MB9000, BacT/Alert 3D) [22].

Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants. Parmi ceux-ci, on peut citer:

- La méthode Mycobacterial growth indicator tube (MGIT): c'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec 960TB). Il a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue [26] ;
- La méthode BacT/Alert: c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon;

-La méthode Versa TREK: il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression. La technique se base sur la détection des modifications de pressions dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne [27].

4.2.1.4 Autres méthodes

D'autres méthodes non commercialisées dérivées des cultures en milieu solide ou liquides sont décrites comme suit.

-La technique microscopic observation drug susceptibility (MODS): le principe repose sur l'observation microscopique de la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* sous forme de cordes en milieu liquide et en présence des différents antibacillaires à tester.

-Le test à la nitrate réductase (NRA): c'est une méthode simple, car elle nécessite pas beaucoup d'équipement, et rapide puisque les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours. En effet le Mt possède une NRA qui réduit les nitrates en nitrites. Cette propriété est mise à profit afin de détecter rapidement sa croissance par une réaction colorimétrique. Il teste aussi la sensibilité aux antibacillaires.

-Le colorimetric Redox Indicateur (CRI): il s'agit d'une culture liquide en microplaque. La détection de la croissance de Mt est basée sur le virage d'un indicateur coloré [28].

4.2.1.5 Biologie moléculaire

Les avancées technologiques dans la mise en évidence de la tuberculose reposent en grande partie sur la biologie moléculaire, ainsi que la détection rapide des résistances aux antibacillaires.

-Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction (PCR)

Cette technique consiste à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Son seuil de sensibilité est très élevé puisqu'il suffit de la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour que le *Mycobacterium tuberculosis* soit détecté. Sa spécificité est très bonne. Cependant, elle ne permet pas la distinction entre *Mycobacterium tuberculosis* mort et *Mycobacterium tuberculosis* vivant. Elle ne renseigne pas sur le degré de contagion et ne reconnaît pas certaines mutations existantes.

Le meilleur rendement pour cette technique est obtenu sur les échantillons respiratoires, par contre il a été noté beaucoup de faux négatif pour les tuberculoses extra-pulmonaires.

À l'heure actuelle, aucun test d'amplification d'ADN ou d'ARN ne peut remplacer la culture, dont la sensibilité reste supérieure. Il n'y a donc aucune raison de faire systématiquement un test moléculaire sur des expectorations. En cas d'examen direct positif, la culture en milieu liquide donnera rapidement un résultat. Si l'examen direct est négatif, le recours au test moléculaire peut être envisagé pour aider le clinicien dans des cas sélectionnés par l'urgence et la gravité du pronostic. Par ailleurs, la spécificité des tests moléculaires permet de faire la différenciation entre des mycobactéries non tuberculeuses et celles du *complexe M. tuberculosis*, ce qui peut être utile dans certaines situations où le diagnostic différentiel doit être fait rapidement.

-Xpert MTB/RIF (Genexpert)

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du *Mycobacterium tuberculosis* en même temps que les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine) en moins de 2 heures. Sa sensibilité est supérieure à 95% lorsqu'il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif; et varie entre 65 et 77% en cas d'examen microscopique négatif. Cela peut s'expliquer par le fait que l'extraction des acides nucléiques se fait automatiquement dans la cartouche, il n'y a ni perte ni contamination par de l'ADN. Sa spécificité est très élevée (97% à 100%).

4.2.1.6 Intradermo-réaction (IDR)

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0.1 mL de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5unités de tuberculine liquide. Sa positivité témoigne d'un contact avec le Mt sans pouvoir prédire approximativement du moment de l'exposition. Puisque ce sont les lymphocytes T à mémoire persistante malgré une élimination totale de la mycobactérie. Plusieurs études ont souligné que le test à 10 unités n'est pas très sensible et donc que le risque de faux négatif varie de 15 à 60%

Il s'agit d'un examen de diagnostic de l'infection tuberculeuse et non de la tuberculose active. Il ne faut pas y recourir systématiquement si l'on suspecte une tuberculose pulmonaire chez l'adulte. L'ID peut toutefois être un argument supplémentaire et contribuer au diagnostic de la

maladie si elle est positive. Des faux-négatifs sont possibles chez les immunodéprimés et en présence de tuberculoses graves.

Tests igra (interferon gamma release assay)

Au cours de l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis*, l'interféron gamma est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les "naturels killers" puis en grande quantité par les lymphocytes Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce procédé naturel est mis à profit par les tests in vitro, qui permettent de doser l'interféron gamma produit par les lymphocytes T effecteurs qui ont eu contact récent avec le *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'agit là du point fort de ce test en le comparant avec l'intradermoréaction à la tuberculine dont la positivité témoigne d'un contact ancien avec la bactérie. Les antigènes utilisés pour ce test correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du *complexe tuberculosis*, ces protéines sont absentes dans les souches atténuées du *M.bovis* utilisées dans la production du BCG. D'ailleurs ce test est plus spécifique par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (88,7%). Toutefois, à cause du risque du faux négatif, ce test ne doit pas être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la tuberculose active. Sur le marché, il existe deux tests commerciaux approuvés, avec des technologies un peu différentes: le T-SPOT.TB (Oxford immunoteC, UK) qui est le test le plus répandu et le plus performant, et le "Quantiferon-TB Gold in tube Assay" qui repose sur la technique Elisa [30,31].

4.2.2 Imagerie médicale

4.2.2.1 Computerized tomography scan thoracique

Il est recommandé dans les situations suivantes :

- Présence d'images suspectes à la radiographie alors que les examens bactériologiques sont négatifs ;
- Radiographie du thorax normale et examens bactériologiques négatifs chez un patient à risque dont la clinique est fortement évocatrice de tuberculose ;
- Mise au point d'une suspicion d'adénopathies médiastinales associées ou non à une tuberculose pulmonaire ;
- Suspicion de tuberculose miliaire.

4.2.2.2 Tomodensitométrie [29]

Les aspects tomodensitométriques sont à type de nodule ou masse ou de condensation parenchymateuse systématisée. La taille des masses est variable. Les contours peuvent être nets et réguliers, lobulés et irréguliers ou spiculés. Les calcifications intra lésionnelles peuvent être diffuses, centrales ou lamellaires concentriques comme typiquement observées dans les tuberculomes, mais elles peuvent être excentrées. (Figure 11)

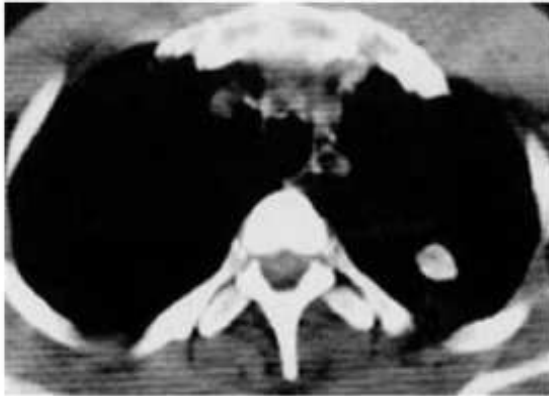


Figure1: Coupe axiale TDM en fenêtre médiastinale sans injection de produit de contraste. Nodule apical gauche siège de calcifications périphériques

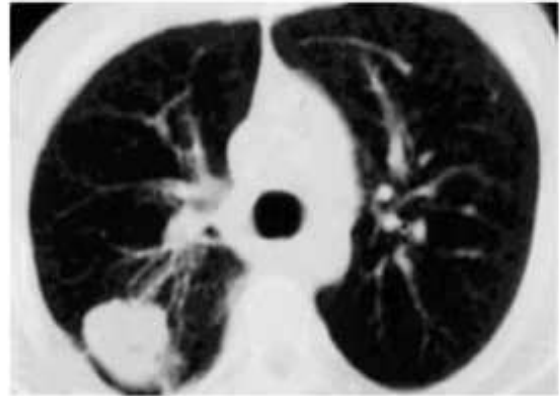


Figure2: Coupe TDM en fenêtre parenchymateuse. Masse parenchymateuse du lobe supérieur droit, à contours réguliers.



Figure3: Coupe TDM en fenêtre médiastinale après injection de produit de contraste. Sténose du tronc intermédiaire avec condensation parenchymateuse du segment apical du lobe inférieur droit.

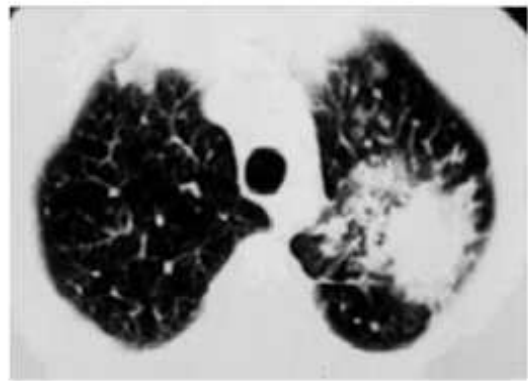


Figure4: Coupe TDM en fenêtre parenchymateuse en haute résolution

Figure 11: Aspects tomodensitométriques de la tuberculose pulmonaire [55].

5-TRAITEMENT

Le traitement adéquat des patients constitue un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose. L'isolement des cas contagieux contribue également à limiter la transmission. On va détailler la prise en charge thérapeutique de la tuberculose avant que l'antibiogramme n'ait mis en évidence une éventuelle résistance.

5.1 APPROCHE THERAPEUTIQUE

5.1.1 Choix d'antibiothérapie

5.1.1.1 Médicaments antituberculeux de première ligne

Les bacilles de la tuberculose sont naturellement résistants aux antibiotiques actifs sur la plupart des espèces rencontrées en microbiologie médicale, à l'exception des aminosides (streptomycine, amikacine), des rifamycines (rifampicine) et des fluoroquinolones. Ils sont naturellement sensibles à un certain nombre d'antibiotiques dits antituberculeux : isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, thioamides (éthionamide et protionamide). L'activité de ces antibiotiques est inégale, certains étant bactéricides et d'autres bactériostatiques. *M. bovis* est naturellement résistant au pyrazinamide [22].

5.1.1.2 Dosages et administration (Tableau IV)

Les dosages doivent être adaptés :

- En fonction de l'âge et du poids.
- En cas de tuberculose grave: augmenter éventuellement la posologie en phase initiale.
- Lors d'une administration intermittente des médicaments : augmenter la posologie sauf pour la rifampicine.
- En présence d'une insuffisance rénale. Prescrire EMB et PZA trois fois par semaine et non plus chaque jour. La posologie est celle recommandée lors du traitement quotidien. En cas de dialyse, le traitement antituberculeux doit être pris après la séance.

Tableau IV: Dosages conseillés des médicaments antituberculeux de première ligne (en mg/Kg/jour) [22].

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2000	35-50	35	2000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1600	30	30	2000

() Dose majorée en cas de tuberculose grave

* 25 mg pas plus de 30 jours

Administration :

L'administration des médicaments obéit aux règles suivantes :

- Elle est quotidienne. En phase de continuation un traitement intermittent peut être envisagé trois fois par semaine, sauf chez les patients infectés par le VIH.
- La dose totale de chaque antituberculeux doit être prise en une seule fois. En présence de problèmes gastro-intestinaux, la dose de PZA peut toutefois être scindée en deux.
- La prise concomitante d'antiacide peut également diminuer l'absorption de l'INH, de la RMP et de l'EMB. Il est recommandé d'observer un délai suffisant entre la prise des antituberculeux et celle de l'antiacide.

5.1.2 Durée de l'antibiothérapie

Le traitement standard dure 6 mois (Tableau V). Il repose sur l'administration quotidienne d'une seule prise orale à jeun d'antibiotiques, de préférence le matin. Le traitement d'attaque dure 2 mois, suivi d'une phase d'entretien pendant les 4 mois suivants. L'objectif de la

polyantibiothérapie est d’agir de manière complémentaire sur les différentes populations de *M. tuberculosis* et de prévenir l’émergence de mutants résistants. Ces mutants sont à l’origine des rechutes à bacilles résistants [33].

Tableau V: Traitement standard de la tuberculose de l’adulte [37].

	1er et 2ème mois	3ème au 6ème mois
Isoniazide	4 à 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	4 à 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Rifampicine	10 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Pyrazinamide	20 à 25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	
± Éthambutol	15 20 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	

5.1.3 Sensibilité aux antibiotiques

5.1.3.1 Intérêt des formes galéniques combinant plusieurs antibiotiques

Les formes combinées simplifient l’administration du traitement. Elles présentent un avantage certain en termes d’observance. En cas de mauvaise observance, les formes combinées préviennent la sélection de mutants résistants. Les antibiotiques prescrits dans des formes galéniques individuelles exposent au risque de monothérapie, donc d’émergence de résistances. L’usage des formes combinées amène parfois à s’écarter un peu de la posologie moyenne recommandée, tout en restant dans les limites fixées par l’OMS

5.1.3.2 Résistance bactérienne

La résistance acquise aux antibiotiques chez *M. tuberculosis* est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques. Dans une population bactérienne, il existe spontanément des bactéries mutantes résistantes à chacun des antituberculeux. Cette proportion de mutants résistants pour les souches dites « sauvages » varie de 1/10⁵ pour l’isoniazide à 1/10⁸ pour la rifampicine. Au sein d’une caverne tuberculeuse qui contient 10⁸ bacilles, il y a, naturellement avant traitement, 100 à 1000 bacilles résistants à l’isoniazide et 1 résistant à la rifampicine. La survenue de chaque mutation étant indépendante, l’association de deux antibiotiques, comme l’isoniazide et la rifampicine, empêche la sélection des mutants

résistants. La proportion de mutants résistants présents dans une culture est comparée à une proportion critique (1 ou 10 % selon les antibiotiques), définie par l'étude des échecs cliniques. La réalisation d'un antibiogramme doit donc être systématique pour toute souche de mycobactéries de la tuberculose isolée initialement chez un patient et également pour toute souche isolée après 3 mois de traitement. Les antibiotiques à éprouver d'emblée sont : isoniazide, rifampicine et éthambutol. En cas de rechute ou lorsqu'il existe un risque de multirésistance, il est nécessaire d'adresser la souche à un centre de référence afin de déterminer la sensibilité aux antituberculeux de seconde ligne (thioamides, fluoroquinolones, aminosides, PAS, etc) [22].

Résistance au Maroc

Au Maroc, la dernière enquête nationale de surveillance de la résistance réalisée en 2014 a révélé que la prévalence de la résistance à au moins un antibacillaire était de 5,2% chez les nouveaux cas et de 16,4% chez les cas antérieurement traités. La prévalence de la multi résistance était de 1% chez les nouveaux cas et de 8,7% chez les cas antérieurement traités [8].

5.1.3.3 Traitement de la tuberculose multirésistante

Le traitement standard de la tuberculose est inefficace sur les souches multirésistantes de *M. tuberculosis complex*. On compte 400 000 nouveaux cas de tuberculoses multirésistantes par an [14]. Le traitement de la tuberculose multirésistante repose sur des avis d'experts. Il est basé sur une association d'antibiotiques issus des 5 groupes hiérarchisés d'antituberculeux de 1ère et de seconde ligne [7,34]. Ce traitement est à haut risque d'intolérance et de toxicité. Les posologies peuvent être choisies selon un protocole standardisé ou de manière empirique. Le traitement sera secondairement individualisé après obtention du profil de résistance aux antituberculeux des souches responsables. Selon les recommandations de l'OMS, la phase intensive du traitement doit être prolongée au moins 8 mois [34].

Le traitement d'attaque devrait inclure en routine une fluoroquinolone et un antituberculeux injectable, dans une combinaison d'au moins 4 antituberculeux de seconde ligne, en association avec le pyrazinamide. Le traitement en phase d'entretien devrait être administré au moins 20 mois chez les patients sans antécédent de traitement de tuberculose multirésistante. Les patients précédemment traités pour une tuberculose multirésistante devraient être traités

au moins 30 mois. L'administration de ce traitement, limitée à 9 à 12 mois dans des populations n'ayant jamais été traitées pour une tuberculose multirésistante, est en cours d'évaluation [7].

L'efficacité serait acceptable. Les effets indésirables seraient moins nombreux. Les souches ultrarésistantes sont d'apparition plus récente. Dans les pays d'endémie tuberculeuse, elles sont très difficiles à diagnostiquer et à traiter. Leur pronostic est aussi sombre que celui des tuberculoses non traitées, avec une mortalité proche de 50 % [35, 36]. Leur mortalité atteindrait 98 % chez les patients infectés par le VIH [36, 37]. L'activité antituberculeuse du linézolide, du sulfaméthoxazole, des combinaisons carbapénèmes/clavulanate et de la clofazimine est incertaine ou faible. Ces antituberculeux sont pour l'instant réservés au traitement des tuberculoses ultrarésistantes [38].

5.1.4 Etude de la sensibilité aux antibiotiques

5.1.4.1 Méthodes phénotypiques

Méthode des proportions en milieu solide (Canetti, Rist, Grosset) (Figure 12)

La méthode de référence dite « des proportions » détermine la proportion de mutants résistants aux antibiotiques. La méthode des proportions est effectuée sur milieu de Löwenstein-Jensen ou sur milieux 7H9, 7H10. Des dilutions de la souche à étudier sontensemencées sur des milieux témoins (sans antibiotique) et sur des milieux contenant des antibiotiques afin d'obtenir des cultures dont le nombre de colonies est comptable (Figure 9)

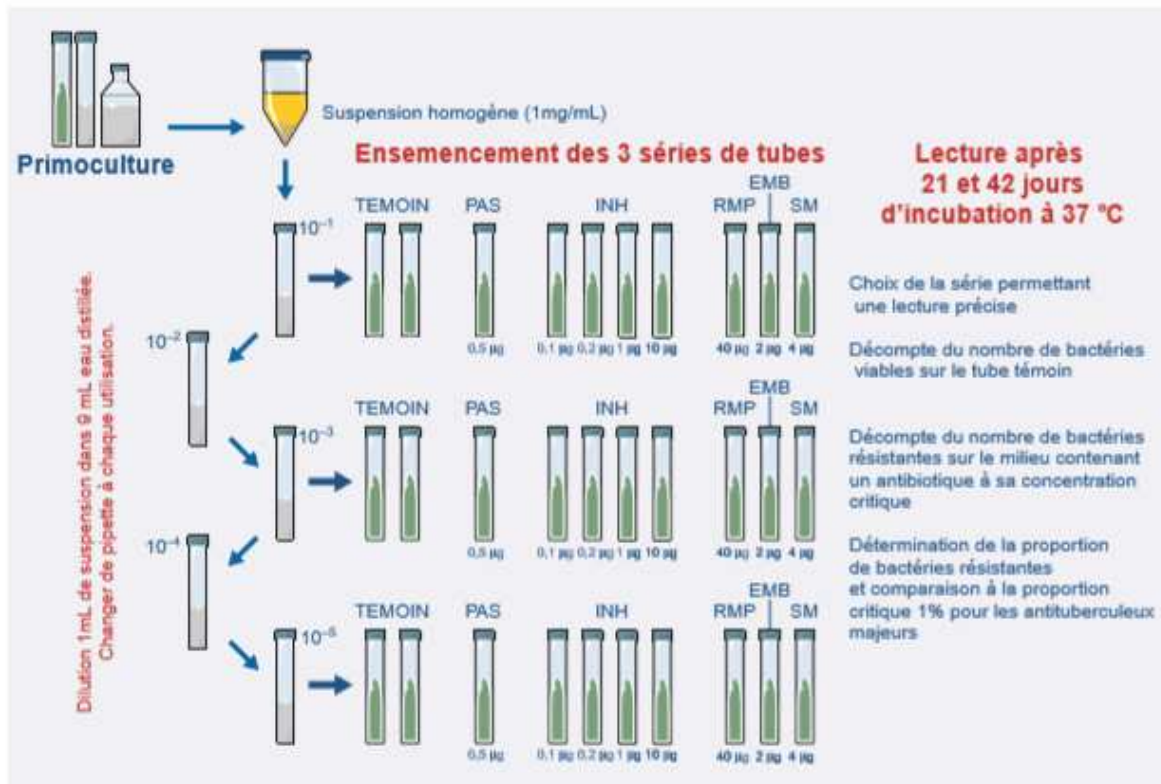


Figure 12: Étude de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries de la tuberculose sur milieux solides (Löwenstein-Jensen) par la méthode des proportions (Canetti, Rist, Grosset) [38].

Méthode des proportions en milieu liquide :

La méthode des proportions en milieu liquide est analogue à celle réalisée en milieu solide (Figure 13), mais permet de raccourcir le délai de réponse. La mesure automatisée de la croissance se fait par fluorescence (MGIT 960®) ou par diminution de pression (versaTREK®). En cas de résultats douteux, il est recommandé de déterminer la proportion exacte de mutants résistants sur milieu solide.

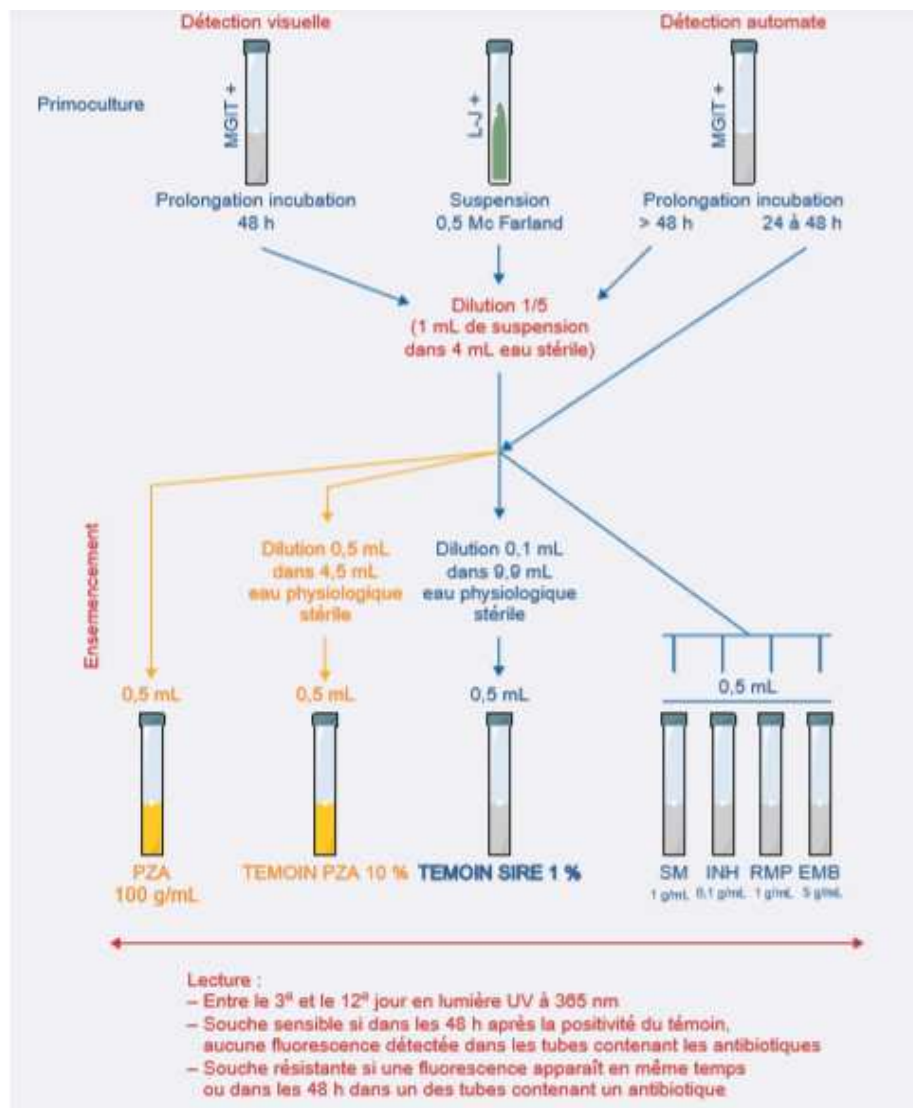


Figure 13: Étude de la sensibilité aux antituberculeux en milieux liquides par la méthode MGIT® (Bactec) [38].

➤ Méthodes moléculaires

La résistance acquise aux antibiotiques chez *M. tuberculosis* est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance.

Les mutations responsables de la résistance aux antibiotiques peuvent être identifiées après amplification des gènes (ou fragments de gènes) sur lesquels elles sont localisées. Les mutations peuvent aussi être identifiées par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques comme dans la technique LiPA ou line probe assay . Cette méthode consiste à hybrider les fragments amplifiés avec des sondes préfixées sur une bandelette, principe analogue aux coffrets d'identification GenoTypeMycobacterium®, INNO-LiPA Mycobacteria®. La révélation des hybrides se traduit par une réaction colorée (Figure 14). Actuellement, cette technique est commercialisée pour la détection de la résistance à la rifampicine, sous la forme de réactifs prêts à l'emploi (INNO-LiPARifTB®, InnoGenetics). Elle permet de détecter rapidement une résistance à la rifampicine, ou de confirmer une résistance à la rifampicine observée au cours de l'antibiogramme.

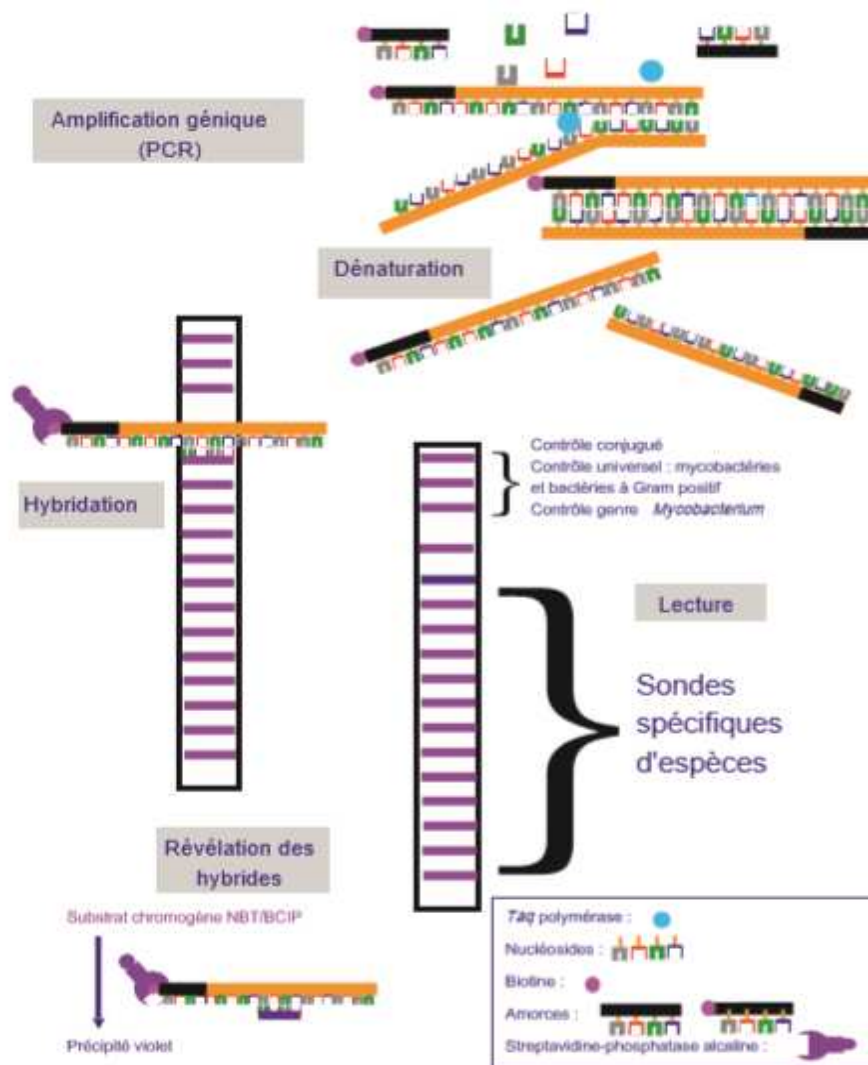


Figure 14: Principe des méthodes d'identification et de détection de la résistance aux antituberculeux par PCRR et hybridation sur support solide [38].

5.2 STRATEGIES PREVENTIVES

5.2.1 Isolement

En cas de tuberculose bacillifère (tuberculose pulmonaire avec présence de BAAR à l'examen direct), le patient doit être isolé, avec ou sans hospitalisation, durant la phase de contagiosité maximale. Elle persiste 1 à 3 semaines après l'initiation du traitement. Les critères permettant la levée de l'isolement sont l'amélioration clinique (disparition de la fièvre, diminution de la toux), et/ou la négativation de l'examen direct des expectorations en microscopie. La probabilité d'une résistance aux antituberculeux de 1ère ligne doit être évoquée sur un antécédent de tuberculose traitée, une forte prévalence de tuberculoses résistantes dans le pays d'origine du patient, un échappement clinique au traitement ou en cas d'infection par le VIH. L'isolement doit alors être prolongé

5.2.2 Tuberculose et infection à VIH

La réaction naturelle contre *M. tuberculosis complex* requiert principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Toute immunodépression (vieillesse, stress, malnutrition sévère, chimiothérapies et autres traitements immunosuppresseurs, corticothérapies prolongées, transplantations d'organe, insuffisance rénale chronique, hémopathies malignes, infection par le VIH) favorise le développement d'une tuberculose.

L'infection par le VIH est un facteur prédisposant majeur. Le taux de mortalité par coinfection avec *M. tuberculosis complex* est élevé [39].

Les personnes infectées par le VIH ont un risque plus élevé d'être contaminées par *M. tuberculosis complex*. Le risque d'évolution rapide vers une tuberculose active dans les suites immédiates du contact est également plus élevé [40].

La tuberculose favorise la réplication du VIH et sa progression [7].

La présentation de la tuberculose active au cours de l'infection par le VIH peut prendre des formes très variées, typiques ou atypiques. La clinique dépendra de l'intensité de l'immunodépression. Elle est associée à la profondeur du déficit en lymphocytes T CD4+.

L'initiation précoce d'un traitement antirétroviral permet une réduction de la mortalité. Un très faible taux de lymphocytes T CD4+ chez des patients tuberculeux non traités par antirétroviraux est un risque de décès à court terme [41, 42].

L'OMS recommande l'initiation du traitement antirétroviral dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux. Chez les patients dont le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 50 par mm³, le traitement antirétroviral devrait être administré dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement antituberculeux [43].

5.2.3 Vaccination

Le BCG est un vaccin bactérien vivant, atténué par 230 passages sur pomme de terre biliée glycélinée, préparé à partir de *Mycobacterium tuberculosis*. Il se présente sous la forme de poudre lyophilisée. Le vaccin doit être conservé au froid et utilisé dans les 3 à 4 heures qui suivent. Les vaccins dont les normes de qualité sont reconnues par l'OMS et actuellement disponibles sont le vaccin Pasteur de Paris et celui de Tokyo [44].

5.2.4 Tuberculose latente

La lutte antituberculeuse est confrontée à plusieurs difficultés : des taux d'incidence d'ITL et de TM élevés dans certaines populations (personnes nées à l'étranger, immunodéprimés, sans abri et personnes incarcérées) et l'émergence des souches multirésistantes [45].

Pour lutter contre la tuberculose, il est nécessaire de : traiter rapidement et efficacement les cas atteints de TM qui sont les sources d'infection de la maladie dans la population ; dépister et traiter les personnes ayant une ITL et à risque élevé de développer la TM (sujets contacts, immunodéprimés dont VIH, biothérapies.) [46].

Les personnes sans antécédent de contact tuberculeux vaccinées par le bacille bilié de Calmette et Guérin (BCG) et les personnes porteuses d'une infection latente sont à moindre risque de développer une tuberculose active en cas d'exposition à *M. tuberculosis complex* [7].

La tuberculose latente se définit par le portage chronique du bacille tuberculeux malgré l'apparente guérison de l'épisode de primo-infection. Selon les estimations, 2 milliards de personnes à travers le monde seraient porteuses d'une infection tuberculeuse latente. Elles sont à risque de développer à tout moment une tuberculose active.

Toutes les tuberculoses latentes ne relèvent pas d'une recommandation de traitement. Chez les sujets atteints ou supposés atteints par une tuberculose latente et non traités, une information sur la symptomatologie de la tuberculose active doit être délivrée [14].

L'objectif est d'inciter à consulter précocement. La surveillance est assurée par des radiographies thoraciques pendant 2 ans [47]. Les sujets contacts doivent être traités comme des tuberculoses latentes – a priori récentes – diagnostiquées par un test immunologique. Les enfants et les sujets immunodéprimés 54 en contact étroit avec le cas index doivent être traités quel que soit le résultat du test immunologique [47,48].

Il est recommandé de traiter les tuberculoses latentes des sujets non-contacts chez les personnes diagnostiquées par un test immunologique positif, les enfants de moins de 15 ans, les soignants, les migrants mineurs, les migrants adultes en France depuis moins de 2 ans s'occupant d'enfants. Chez les migrants adultes, les usagers de drogues intraveineuses, les personnes en situation de précarité et les détenus, le dépistage de la tuberculose latente ne figure pas dans les recommandations.

Les antibiotiques utilisés ont soit un effet bactéricide précoce intense, comme l'isoniazide, soit un effet stérilisant sur les bacilles en reproduction, comme la rifampicine ou le pyrazinamide [49].

Il existe actuellement 3 schémas thérapeutiques recommandés (Tableau VI) [50];

Tableau VI: Schémas thérapeutiques recommandés pour la tuberculose latente [50].

Traitement	Durée	Limites	Avantages
L'isoniazide en monothérapie	9 mois	Les seules durées étudiées aient été de 3 mois, 6 mois et 1 an	Le traitement le mieux validé
Rifampicine/Isoniazide	3 mois	-Interactions médicamenteuses avec la rifampicine. -La nécessité de surveiller les effets indésirables propres à la rifampicine.	Recommandé chez les enfants.
Rifampicine en monothérapie	3 mois	Risque d'émergence de mutants résistants à la rifampicine.	Utilisé en cas de maladie hépatique grave
Rifampicine/Pyrazinamide	-	Elle n'est plus recommandée en raison de sa toxicité hépatique potentiellement grave	-

Chez les patients infectés par une forme latente, le traitement réduit de façon majeure le risque d'évolution vers la tuberculose active. Tout en préservant la santé individuelle, leur traitement permet aussi de préserver la santé de la population générale par la diminution du nombre de sources de dissémination potentielles [45].

Autres :

- le diagnostic précoce des malades bacillifères et de s'assurer de l'observance thérapeutique ;
- l'hygiène environnementale le but étant de réduire de risque de contamination ; protection personnelle : masque pour le personnel soignant ;
- la recherche des cas contacts
- la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme ;
- une bonne nutrition ;

5.2.5 Surveillance

Elle a pour objectifs :

- Assurer l'observance thérapeutique ;
- Adapter le traitement en fonction des données biologiques ;
- Détecter les éventuels effets secondaires ;
- Apprécier l'efficacité du traitement.

Les malades atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positif sont suivis au moyen de l'examen des frottis d'expectoration. C'est le seul groupe de patients tuberculeux pour lesquels un suivi bactériologique est possible.

Le Tableau VII indique les échéances auxquelles les frottis d'expectoration doivent être réalisés dans le cadre des schémas thérapeutiques de 6 et 8 mois [51].

Tableau VII: Suivi au moyen de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif [51].

Examen du frottis d'expectoration	Traitement de 6 mois	Traitement de 8 mois
A la fin de la phase initiale	Fin du 2e mois	Fin du 2e mois
Au cours de la phase d'entretien	Fin du 4e mois	Fin du 5e mois
A la fin du traitement	Au cours du 6e mois	Au cours du 8e mois

-La majorité des antibiotiques antituberculeux sont excrétés par voie rénale. La créatininémie doit donc être contrôlée avant le début du traitement. En cas de concentration normale, elle n'a plus ensuite à être contrôlée.

- L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide sont métabolisés par le foie. Ils exposent à un risque de cytolysé hépatique. Les transaminases doivent être dosées avant l'initiation du traitement, et après 2, 4, 6, et 8 semaines de traitement. En présence d'autres facteurs de risque hépatique, une surveillance accrue des transaminases est recommandée la première semaine.

-Le pyrazinamide et ses métabolites sont excrétés en compétition avec l'acide urique ; l'uricémie doit être dosée avant l'initiation du traitement.

-L'éthambutol possède une toxicité potentielle pour le nerf optique. Champ visuel et vision des couleurs doivent être contrôlés au cours du premier mois de traitement. Cet examen ophtalmologique peut être différé d'une à deux semaines quand la contagiosité du patient est estimée avoir diminué.

En cas de résultats biologiques anormaux, la posologie des antibiotiques doit être strictement adaptée. La prise en charge sera confiée à un spécialiste, de manière à éviter les toxicités. Les dosages sériques d'antibiotiques ne sont pas recommandés en routine. Ils sont réservés aux patients suspects de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interactions médicamenteuses. La perte de poids fréquente au moment du diagnostic de tuberculose nécessite d'adapter les posologies à l'évolution du poids du patient.



Nocardia



1-HISTORIQUE

Les bactéries du genre *Nocardia* appartiennent à la famille des Mycobacteriaceae de l'ordre des Actinomycetales. Elles ont été isolées pour la première fois par Edmond Nocard en 1888, à partir du farcin du bœuf (Nocard, 1888). Elles ont été décrites comme des microorganismes filamenteux. Une année plus tard, Trevisan a créé le genre *Nocardia*, et *Nocardia farcinica* devient l'espèce type représentative de l'ensemble du genre. Eppinger en 1890 a isolé un microorganisme similaire d'une infection disséminée mortelle chez l'homme. Il est nommé par la suite *Nocardia asteroides* [52].

2-EPIDEMIOLOGIE

2.1 AGENTS PATHOGENES

N. abscessus,

N. asteroides,

N. brasiliensis

N. cyriacigeorgica,

N. farcinica,

N. nova,

N. otitidiscaviarum,

N. transvalensis,

N. paucivorans

Ce sont des bacilles Gram positif filamenteux, leur morphologie est variable ; Filaments de longueur très variable, parfois très courts (bacilloformes), plusieurs espèces sont partiellement acido-résistantes. Leur développement est lent (2 à 4 semaines) les colonies sont rugueuses, plissées et souvent pigmentées.

N. asteroides est le pathogène humain le plus fréquent; il cause habituellement une infection pulmonaire et disséminée.

2.2 HABITAT ET POUVOIR PATHOGENE

Les *Nocardia* sont des bactéries du sol que l'on trouve aussi au niveau des plantes et de l'eau. Elles colonisent également l'oropharynx, le tube digestif et la peau de l'homme et des animaux.

2.3 MODE DE TRANSMISSION

La nocardiose pulmonaire se présente après inhalation de poussières, de spores ou de mycélium sous forme d'une pneumonie chronique. Une dissémination de l'infection peut alors survenir avec des métastases secondaires (péricardite, pleurésie, médiastinite, abcès cérébral et cutané).

2.4 FACTEURS FAVORISANTS

Ces infections surviennent surtout chez des sujets immunodéprimés.

Les nocardioses présentent un polymorphisme clinique en relation avec le statut immunitaire du patient.

Chez les sujets immunocompétents, les abcès, les lymphangites et les mycétomes surviennent après un traumatisme (épines, piqûres d'insecte, morsures) au niveau des parties du corps découvertes et ne disséminent pas ou rarement pour donner une forme lymphocytaire sporotrichoïde [53].

2.5 FACTEURS DE PATHOGENICITE

De nombreux travaux ont été réalisés sur les mécanismes qui interviennent dans la pathogénie de *Nocardia* et ont décrit plusieurs modèles expérimentaux murins pour évaluer la virulence des souches de *Nocardia*. Ils ont, en particulier, démontré que les souches de *N. asteroides* différaient les unes des autres selon leur niveau de virulence et observé, au cours des différentes phases de croissance, plusieurs types de changements au niveau de la toxicité chez les cellules hôtes, de l'interaction hôte—parasite, tant in vivo qu'in vitro, et de la composition structurale et chimique de la paroi cellulaire [56].

En général, les souches d'origine clinique sont plus virulente chez la souris que les souches d'origine environnementale [57].

Un des aspects le plus important pour le développement de nouvelles stratégies de lutte contre les microorganismes est la connaissance des mécanismes de virulence. Les souches de la nocardiose, sont considérées comme des germes intracellulaires facultatifs dont la pathogénie repose sur des mécanismes multiples et complexes, qui ne sont pas tous connus. Cependant, certains des facteurs contribuant à la pathogénie et la virulence de souches de *Nocardia* ont été décrits par B.L Beaman et L. Beaman [56]. Ils associent :

- l'inhibition de la fusion phagolysosomiale responsable de la survie intracellulaire et la croissance de *Nocardia* ;
- la phase logarithmique de croissance ;
- la présence d'acides mycoliques ;
- la neutralisation de l'acidification du phagosome ;
- la résistance aux activités oxydatives de cellules phagocytaires.

D'autres mécanismes de pathogénicité importants, tels que la production de formes L, permettraient aux *Nocardia* de persister chez l'hôte sous forme cryptique [58].

2.6 DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

La fréquence de la nocardiose en France reste encore imprécise, mais une enquête réalisée en 1992 a permis d'estimer qu'environ 150 à 250 cas sont diagnostiqués chaque année.

Leur incidence réelle pourrait être plus élevée, du fait d'un « index de suspicion » bas. En effet, la confusion avec d'autres affections n'est pas rare, et des pathologies intercurrentes peuvent parfois masquer le diagnostic. L'augmentation apparente de l'incidence de la nocardiose peut être expliquée par l'accroissement du nombre et de la sévérité des situations d'immunodépression, et aussi probablement par une amélioration du diagnostic.

La nocardiose est une maladie de l'adulte âgé. L'âge moyen des patients est de 60 ans et un maximum de cas sont observés à partir de 46 ans (> 80 %), en particulier entre 46 et 60 ans (45 %). Les femmes sont presque autant touchées que les hommes (*sex ratio* < 2).

Les patients soumis à une immunosuppression systémique sont particulièrement prédisposés au développement d'une nocardiose pulmonaire, suivie, dans plus de la moitié des cas, d'une dissémination secondaire préférentielle, par voie hématogène, au niveau du système nerveux central et du tissu sous-cutané. Les facteurs de prédisposition sont principalement représentés par les traitements immunodépresseurs, particulièrement par les corticostéroïdes et les agents cytotoxiques.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne semble pas constituer un facteur de prédisposition majeur. Chez les patients immunocompétents, l'infection survient généralement après contamination traumatique de la peau et demeure localisée. Les formes pulmonaires et surtout cutanées de nocardiose peuvent aussi survenir chez des patients sans

aucun facteur de prédisposition apparent avec une fréquence non négligeable (jusqu'à 30 % des cas) [54,55].

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Les souches de *Nocardia* présentent une grande hétérogénéité sur les plans de la morphologie, de l'antigénicité, de la virulence. Les souches virulentes de *N. asteroides* sont des germes intracellulaires facultatifs, dont la pathogénicité repose sur un ensemble de mécanismes complexes, associant l'inhibition de la fusion phago-lysosomiale, la neutralisation de l'acidification du phagosome et la résistance aux activités oxydatives des cellules phagocytaires. Les mécanismes de résistance aux systèmes de défense de l'hôte reposent principalement sur la production de superoxyde dismutase, de catalase et de dimycolate de tréhalose. D'autres mécanismes, tels que la production de formes L, permettraient aux *Nocardia* de persister chez l'hôte sous forme cryptique [54,55].

4-MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA NOCARDIOSE

La nocardiose est une infection granulomateuse et suppurative, localisée ou disséminée, qui résulte généralement de l'inhalation des germes et, plus rarement, de la contamination d'une plaie. Elle affecte principalement les patients immunodéprimés, mais également les patients immunocompétents.

Chez l'homme, plusieurs formes cliniques de nocardiose ont été décrites :

La nocardiose pulmonaire ;

La nocardiose du système nerveux central ;

La nocardiose cutanée, sous-cutanée et lymphocutanée ;

La nocardiose extrapulmonaire (autre que système nerveux et tissu cutané).

La nocardiose disséminée (impliquant deux ou plusieurs sites infectieux).

Nocardiose pulmonaire :

Le poumon est l'organe atteint dans 60 à 80 % des cas après inhalation de spores ou de fragments de filaments en suspension dans l'air, en particulier dans des particules de poussière. Toutefois, il a été suggéré que la nocardiose pulmonaire pouvait se déclarer occasionnellement à partir de la cavité orale ou du tractus gastro-intestinal après ingestion d'aliments contaminés [56].

L'atteinte pulmonaire initiale est difficile à diagnostiquer car les manifestations cliniques sont souvent polymorphes et non spécifiques. La présentation clinique la plus fréquente est une pneumonie subaiguë ou chronique, souvent nécrosante. Rarement, la maladie peut se manifester comme une infection aiguë fulminante. Les manifestations cliniques pulmonaires sont polymorphes.

Les symptômes sont divers : fièvre, sueurs nocturnes, anorexie, perte de poids, asthénie, anémie, toux productive, rarement hémoptysique. Certains signes évoquent un syndrome bronchique, avec dyspnée, douleur thoracique d'origine pleurale, voire détresse respiratoire [59]. L'infection pulmonaire est parfois asymptomatique et la nocardiose est révélée à la radiographie pulmonaire ou par l'apparition d'un ou plusieurs foyers infectieux métastatiques. Les complications locales des infections pulmonaires peuvent inclure une atteinte pleurale, une péricardite, une médiastinite ou l'obstruction de la veine cave supérieure.

Les signes biologiques sont peu marqués et non spécifiques : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, anémie modérée. Les signes radiologiques sont très polymorphes et peu spécifiques. La nocardiose pulmonaire peut produire une grande diversité d'images radiologiques avec atteinte unie ou bilatérale, sans topographie préférentielle. L'imagerie médicale, par examen tomodensitométrique ou résonance magnétique nucléaire, peut également se révéler utile pour déterminer l'extension des lésions.

Le diagnostic différentiel clinique concerne toutes les pneumopathies d'origine bactérienne, mycobactérienne, virale, mycosique ou d'origine toxique, particulière ou médicamenteuse.

Il conviendra également d'exclure une localisation pulmonaire d'une maladie de système, ainsi qu'une affection néoplasique primitive ou secondaire.

L'infection à *Nocardia* a tendance à disséminer depuis sa localisation pulmonaire primaire par voie lymphatique ou sanguine à d'autres tissus [60]. Le système nerveux central représente la localisation métastatique la plus fréquente (15 à 44 % des cas). La peau et le tissu sous-cutané sont moins fréquemment atteints (15 à 31 %). Cette dissémination s'observe plus fréquemment chez des sujets immunodéprimés. Il est donc important de noter que la découverte d'une forme pulmonaire doit amener le clinicien à réaliser un bilan d'extension avec recherche de formes cérébrale, cutanée ou polyviscérale.

Parmi les principales espèces responsables de la nocardiose pulmonaire, on cite les espèces classiquement trouvées en clinique, telles que *N. asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. otitidiscaviarum* et *N. transvalensis*, et désormais de nouvelles espèces récemment trouvées en clinique, telles que *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus* et *N. veterana*, ainsi que l'espèce *N. ignorata* dont le premier cas clinique a été décrit au sein de notre équipe (Observatoire français des nocardioses [OFN]) [61].

5-DIAGNOSTIC

Il n'existe pas de méthode sérologique pour le diagnostic de nocardiose.

La recherche de *Nocardia* devra être spécifiée dès la prescription de l'examen afin que les moyens techniques et qu'une prolongation des temps d'incubation soient mis en œuvre.

5.1 DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DIRECT

5.1.1 Prélèvement

Les prélèvements reçus au laboratoire sont très divers et fonction de la forme clinique observée : liquides de ponction (LCR, pleural), prélèvements de tissus (cutané, osseux, ganglionnaire, péritonéal et cérébral) et pulmonaires (expectoration, aspiration bronchique, brosse bronchique, liquide bronchoalvéolaire [LBA]).

5.1.2 Examen macroscopique

Les liquides de ponction seront examinés macroscopiquement à la recherche de granulations et de grains évocateurs. Ces granulations sont observées dans les infections à *N. brasiliensis*, mais aussi avec les autres espèces de *Nocardia*.

5.1.3 Examen microscopique

Si des granulations sont observées, un examen entre lame et lamelle du pus dilué est pratiqué de telle sorte que les granulations soient écrasées pour rechercher la présence de ramifications et de filaments. Après coloration de Gram, l'aspect des *Nocardia* est variable (filaments, bacilles, coccobacilles), tant au niveau de la forme que de l'homogénéité de la coloration. (Figure 15)

Une acido-alcool-résistance partielle avec la technique de Kynioun modifiée est retrouvée de manière inconstante.

Cette propriété qu'ils partagent avec *Rhodococcus spp.* Les distingue des actinomycètes anaérobies (Actinomycètes) et des Streptomyces.

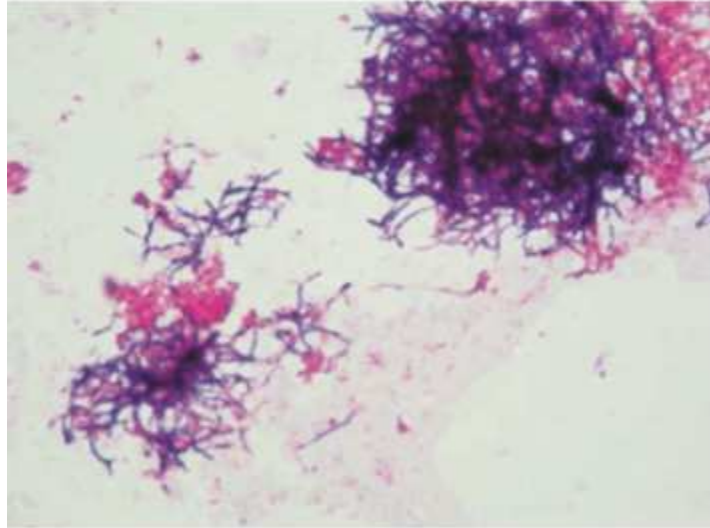


Figure 15: Examen direct après coloration de Gram d'une aspiration bronchique (formes filamenteuses et branchées) [22].

5.1.4 Culture

La culture de ces bactéries est aisée si l'on utilise des milieux en tube évitant la dessiccation lors de l'incubation prolongée de ces cultures (3 semaines).

La mise en culture des prélèvements pulmonaires devra être réalisée sans traitement de fluidification décontamination utilisé pour les échantillons destinés à la recherche de mycobactéries, parce que ce traitement affecte leur croissance.

Les milieux utilisés sont des géloses Colombia au sang de mouton (5 %), des géloses au sang cuit, le milieu de Löwenstein-Jensen, le milieu Sabouraud et le milieu BCYE (buffered-charcoal yeast extract) sans supplément antibiotique, utilisé pour la culture des légionelles [62].

Les colonies apparaissent généralement en 2 à 15 jours. Elles sont d'aspects variables avec présence en périphérie d'hyphes. Elles sont légèrement surélevées, cérébriformes. La couleur varie du blanc au beige ou du jaune orangé au rouge. Cette pigmentation est masquée par la

présence d'un mycélium de couleur blanche (Figure16). À noter que les colonies ont tendance à s'incruster dans la gélose.

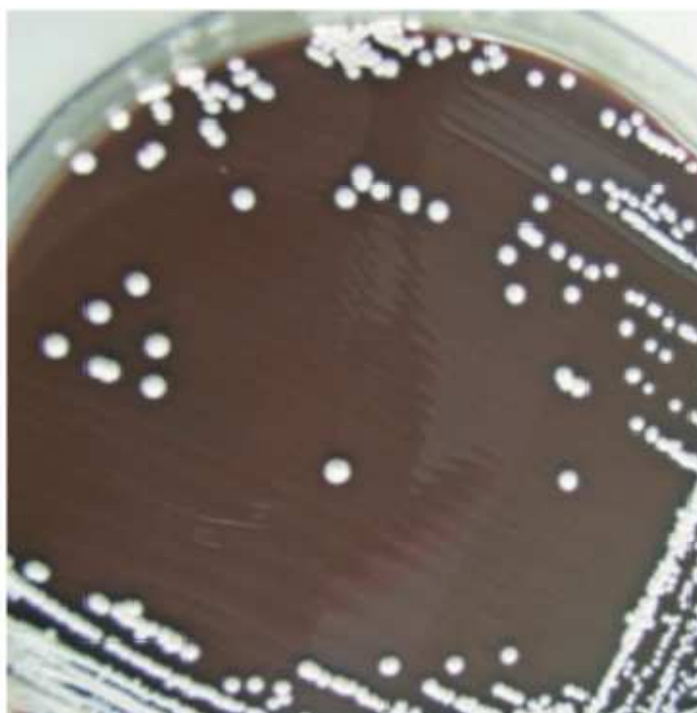


Figure 16: Culture de *Nocardia* sur gélose au sang cuit [22].

5.1.5 Biologie moléculaire

L'identification phénotypique des *Nocardia* est une identification présomptive qui devra être le plus souvent confirmée par une technique de biologie moléculaire. Outre les caractères d'orientation déjà évoqués (aspect des cultures, pigmentation, caractère aérobic strict), la détermination de la résistance au lysozyme, à la mitomycine C, au 5-fluoro-uracile à l'aide de disques, la présence d'une catalase, d'une nitrate réductase et d'une β -galactosidase permet une orientation vers le genre *Nocardia* [63]. (Tableau VIII)

L'identification phénotypique doit être abandonnée au profit des méthodes moléculaires. Des résultats controversés ont été rapportés après utilisation des galeries APIZYM® (bioMérieux) ou HNID® (Dade Behring), qui permet la détection d'une vingtaine d'activités enzymatiques, ou de la galerie API 20C® (bioMérieux), qui permet la détermination de l'utilisation de substrats carbonés (auxanogramme).

L'utilisation de disques Rosco ® (EUROBIO) détectant des activités enzymatiques – pyrrolydonyl aminopeptidases, γ -glutamyl aminopeptidase, α -glucosidase et α -mannosidase permet également d'orienter l'identification vers les principales espèces rencontrées en pathologie humaine. L'observation des résistances à certains antibiotiques (Tableau IX) permet de conforter un diagnostic d'espèce [57].

Les techniques d'identification moléculaire font appel au séquençage du gène codant l'ARN 16S ou d'un fragment de 441 paires de bases du gène hsp65 codant la protéine de choc thermique de 65 KDa.

Tableau VIII: Caractères d'orientation des actinomycètes aérobies [63].

Caractères d'orientation des actinomycètes aérobies.							
Caractères	Mycélium aérien	Type respiratoire	Nitrate réductase	ONPG	Lysozyme	Mitomycine C	5-fluorou- racile
Espèces							
<i>Nocardia</i>	+	Aérobie	+	+	R	R	R
<i>Mycobacterium</i>	–	Aérobie	V	V	S	ND	ND
<i>Corynebacterium</i>	–	Aérobie- anaérobie	+	V	S	ND	ND
<i>Rhodococcus</i>	V	Aérobie	V	–	S	S	S
<i>Gordona</i>	V	Aérobie	+	–	S	S	S
<i>Tsukamurella</i>	V	Aérobie	–	+	R	R	R
+ : positif ; – : négatif ; V : variable ; ND : non déterminé ; R : résistant ; S : sensible.							

Tableau IX: Caractères phénotypiques d'orientation des actinomycètes aérobies [63].

Caractères phénotypiques des principales espèces de <i>Nocardia</i> .																			
Espèces	Caractères Croissance à 45°	Hydrolyse						Activité enzymatique ^a					Antibiotique ^b					Profil de résistance aux antibiotiques ^c	
		Casé- ine	Tyro- sine	Hypoxen- thine	Xan- thine	Escu- line	Urée	PYR	γ-GLU	α-GLU	α-MAN	LNZ	AMC	CRO	IMI	AMK	CLA	CIP	
<i>N. asteroides</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	S	R	S	S	S	R	R	VI
<i>N. abscessus</i>	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	S	S	S	V	S	R	R	I
<i>N. farcinica</i>	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	S	V	R	S	S	R	S	V
<i>N. nova</i>	-	-	-	-	-	-	V	-	+	-	-	S	R	S	S	S	S	R	III
<i>N. brasiliensis</i>	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	S	S	R	R		R	R	ND
<i>N. otitidiscalearum</i>	V	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	S	R	R	R	S		S	ND
<i>N. transvalensis</i>	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	S	ND	S	S	R	R	S	IV
<i>N. pseudobrasiliensis</i>		+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	ND	R	R	S		S	S	ND
<i>N. cyriacigeorgica</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	S	R	S	S		R	R	VI
<i>N. paucivorans</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	S	S	V		R	S	II

+ : positif; - : négatif; V : variable; ND : non déterminé; R : résistant; S : sensible.

^a PYR : pyrrolidonyl aminopeptidase; γ-GLU : γ-glutamyl aminopeptidase; α-GLU : α-glucosidase et α-MAN : α-mannosidase.

^b AMC : amoxicilline + acide clavulanique; CRO : ceftriaxone; IMI : imipénem; AMK : amikacine; CLA : claritromycine; CIP : ciprofloxacine; LNZ : Linezolid.

^c D'après Wallace RJ Jr.

6-TRAITEMENT

Les données de la littérature révèlent une grande disparité au niveau de la sensibilité des *Nocardia* aux antibiotiques en fonction des espèces. Néanmoins, certaines tendances générales peuvent être dégagées pour les espèces classiquement identifiées.

Toutefois, il sera nécessaire de réévaluer ces données à la lumière de l'identification de nombreuses nouvelles espèces ces dernières années, dès que le nombre de souches par espèces sera significatif.

β-lactamines

La plupart des souches de *Nocardia* sont modérément à fortement résistantes à la plupart des β-lactamines. La résistance peut être en partie attribuée à la présence de β-lactamases dans la grande majorité des souches, leur conférant une résistance quasi constante à la pénicilline G, l'ampicilline et l'amoxicilline. Une exception est représentée par l'espèce *N. nova* dont seulement 50 % des souches produisent une β-lactamase, la rendant sensible en particulier à l'amoxicilline. L'acide clavulanique permet d'augmenter sensiblement la sensibilité à l'amoxicilline des souches de *N. farcinica* et, dans une moindre mesure, de *N. asteroides* et *N. brasiliensis*, mais est presque sans effet sur celles de *N. otitidiscaviarum*. On observe un effet paradoxal avec *N. nova*, vis-à-vis de laquelle l'association d'acide clavulanique à l'amoxicilline diminue la sensibilité à l'amoxicilline seule (probablement par un mécanisme d'induction de β-lactamases par l'acide clavulanique).

Le céfuroxime, le céfotaxime et la ceftriaxone sont les plus actifs vis-à-vis de *N. asteroides* et le sont très peu vis-à-vis de *N. farcinica*. Toutes les céphalosporines de troisième génération ne doivent d'ailleurs pas être considérées comme équivalentes : ainsi, la ceftriaxone est moins souvent active que le céfotaxime.

L'imipénème est la β-lactamine la plus efficace vis-à-vis de *N. asteroides*, *N. farcinica* et *N. nova* (mais entre 10 et 20 % des souches apparaissent néanmoins résistantes), mais est inactive vis-à-vis de *N. brasiliensis* et *N. otitidiscaviarum* [64].

Aminosides

Les seuls aminosides actifs contre toutes les espèces sont l'amikacine, qui est l'aminoside à utiliser lorsqu'une bithérapie est envisagée, et la nétilmicine [65].

Tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, kétolides et lincosamides

Selon nos résultats, seules la minocycline et la doxycycline présentent une activité inhibitrice, en particulier vis-à-vis de *N. brasiliensis* et *N. otitidiscaviarum*.

Sulfamides

La sensibilité à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, qui constitue classiquement un des traitements de référence des nocardioses, apparaît globalement moyenne. Pour ces molécules, la corrélation entre activité in vitro et in vivo est faible, des succès thérapeutiques étant observés chez des patients dont la souche de *Nocardia* apparaissait résistante (et vice-versa).

Quinolones

Les quinolones sont peu actives sur *N. asteroides*, à l'exception de la ciprofloxacine qui présente une concentration minimale inhibitrice (CMI) voisine des taux sériques obtenus in vivo.

Oxazolidinone

Le linézolide représente le premier antibiotique actif contre toutes les principales espèces de *Nocardia* d'intérêt clinique [66] en particulier contre *N. brasiliensis*, agent commun d'actinomycétome [67]. Il s'avère être particulièrement efficace, seul ou en association, notamment dans le traitement des atteintes du système nerveux central et les atteintes disséminées [68], mais peut présenter des effets secondaires justifiant l'arrêt du traitement [69].

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être effectuée sur toutes les souches isolées. Chaque espèce présente un profil de résistance particulier qui correspond le plus souvent aux résultats de l'identification moléculaire. Les antibiotiques les plus actifs sont l'amikacine, le linézolide, les cyclines et les associations triméthoprim-sulfaméthoxazole et amoxicilline-acide clavulanique.



Yersinia pestis



1-HISTORIQUE

Les premières descriptions de peste datent de l'Antiquité. Les historiens ont dénombré jusqu'à 41 « pestes » jusqu'à l'ère chrétienne, mais ces descriptions ne sont pas toujours assez détaillées pour pouvoir affirmer avec certitude qu'il s'agissait bien de peste [70].

Ces deux derniers millénaires, la peste s'est répandue au travers des continents, causant la mort de millions de personnes. On décrit trois grandes pandémies de peste. La première pandémie, nommée peste Justinien, ravagea l'Asie, l'Afrique et l'Europe, de 542 à 546. On estime qu'elle fut responsable de 100 millions de morts. La deuxième pandémie, dite « peste noire », apparut entre 1347 et 1350 et fut suivie de nombreuses autres épidémies du XIV au XVIII^e siècle en Europe, en Asie et en Afrique. Elle décima un tiers de la population européenne et serait responsable de 50 millions de morts. La troisième pandémie débuta sans doute dans la province chinoise de Yunnan en 1855 et atteignit Canton et Hong Kong en 1894 puis Bombay en 1898. Elle envahit rapidement le reste du monde via les transports maritimes [71]. En dix ans, elle toucha ainsi 77 ports de 5 continents (Afrique, Asie, Amérique du Nord et du Sud, Australie et Europe) [72]. C'est au début de cette pandémie que furent découverts l'agent étiologique, les modes de transmission et les moyens de contrôle. C'est cette pandémie qui sévit encore actuellement dans le monde.

La peste pneumonique est la présentation la moins commune mais la seule contagieuse, présentant une mortalité très élevée [73]. L'infection pulmonaire peut être primaire par l'inhalation de gouttelettes ou secondaire à une septicémie [74]. L'infection se présente comme une maladie broncho pneumonique avec une douleur thoracique, une toux, un essoufflement et une hémoptysie. Les complications comprennent coagulation intra-vasculaire disséminée ainsi qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë évoluant ainsi rapidement vers une septicémie.

La peste pneumonique et la peste septicémique ne présentant pas d'adénite, peuvent être de diagnostic retardé voire rétrospectif lorsque les cas ne font pas partie d'une épidémie ou sont liés à un autre contexte épidémiologique spécifique [75].

2-EPIDEMIOLOGIE

2.1 AGENT PATHOGENE

Yersinia pestis : la peste est une bactérie, du groupe des protéobactéries, de la subdivision gamma, de la famille des Enterobacteriaceae, du genre *Yersinia* et de l'espèce *pestis* [77]. Il est également appelé « bacille pesteux » ou « bacille de Yersin ».

Caractéristiques bactériologiques

Y. pestis est un coccobacille gram négatif, immobile à 25 et à 37 °C (contrairement aux autres espèces du même genre), non sporulé, anaérobie facultatif, de 0,5 à 0,8 micromètre de diamètre et de 1 à 3 micromètres de long [78]. Le genre *Yersinia* est non capsulé sauf *Y. pestis* qui développe une enveloppe ou fraction 1 (antigène F1) au delà de 33 °C. Le bacille pesteux se colore de façon bipolaire avec les colorations au Giemsa, de Wright et de Wayson.

2.2 MODE DE TRANSMISSION

Y. pestis est responsable de la peste. Le couple puce–rongeur constitue le réservoir, mais la bactérie survit plusieurs mois dans le sol ou les terriers. La puce transmet *Y. pestis* de rongeur à rongeur et accidentellement des rongeurs à l'homme.

À partir de la piqure, la multiplication bactérienne entraîne une nécrose tissulaire puis un bubon ou adénite pesteuse qui siège le plus souvent au niveau de l'aîne, plus rarement au cou ou à l'aisselle, localisation dépendant du siège de la porte d'entrée. La bactérie se dissémine précocement par voie lymphatique, provoquant la peste bubonique précédant parfois des formes septicémiques et pulmonaires. (Figure 17)

La transmission interhumaine est possible par les sécrétions bronchopulmonaires provoquant des pestes pulmonaires primitives. La contamination par aérosols est possible dans les laboratoires ou dans un contexte bioterroriste. La transmission interhumaine respiratoire se fait si la distance est inférieure à 2 mètres. Sur ces 20 dernières années, une vingtaine de pays a notifié plus de 30 000 cas de peste. Les gènes de virulence sont essentiellement plasmidiques et les facteurs produits permettent une multiplication extracellulaire efficace et une inhibition du système immunitaire.

La virulence d'*Y. pestis* explique que le pronostic vital est engagé, tout particulièrement dans les formes pulmonaires ; certaines formes foudroyantes entraînent la mort en quelques heures. Le bacille de la peste peut persister plusieurs années dans le sol sans perdre sa virulence. Il peut donc recontaminer les rongeurs [79].

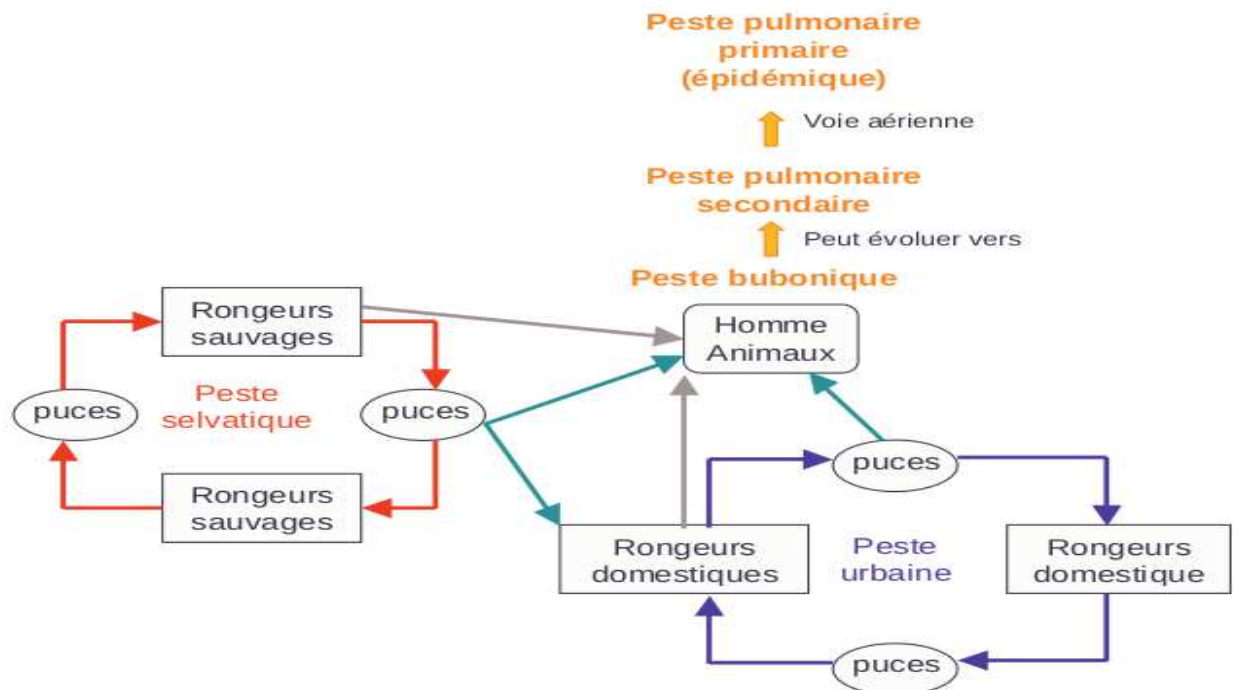


Figure 17: Cycle épidémiologique de la peste [80].

2.3 FACTEURS FAVORISANTS

Les femmes enceintes et les personnes anémiques sont plus prédisposées à l'infection par *Y.pestis*.

2.4 REPARTITION GEOGRAPHIQUE ACTUELLE

La peste sévit actuellement dans les zones tropicales et subtropicales ainsi que dans certaines zones chaudes de pays tempérés. Sa répartition géographique est comprise entre le 55 e degré Nord et le 40 e degré Sud. Au sein de cette zone, elle est absente là où il n'y a pas de rongeurs (certains déserts, forêts de montagne...) [76].

La Figure 18 illustre la répartition mondiale des foyers de peste selvatiques (dits aussi « foyers naturels »).

De 1954 à 1997, 80 613 cas de peste, entraînant 6587 décès, ont été déclarés dans 38 pays. Durant cette période, sept pays ont déclaré des cas chaque année : il s'agit du Brésil, de la République Démocratique du Congo, de Madagascar, de Myanmar, du Pérou, des Etats-Unis et du Vietnam [72]. (Figure 19)

Depuis 1950, un changement de la répartition géographique de la peste s'est opéré dans le monde. Au milieu des années 1950, la peste sévit surtout en Asie, et un peu en Amérique. A



Figure 18: Répartition des foyers de peste selvatiques dans le monde [72].

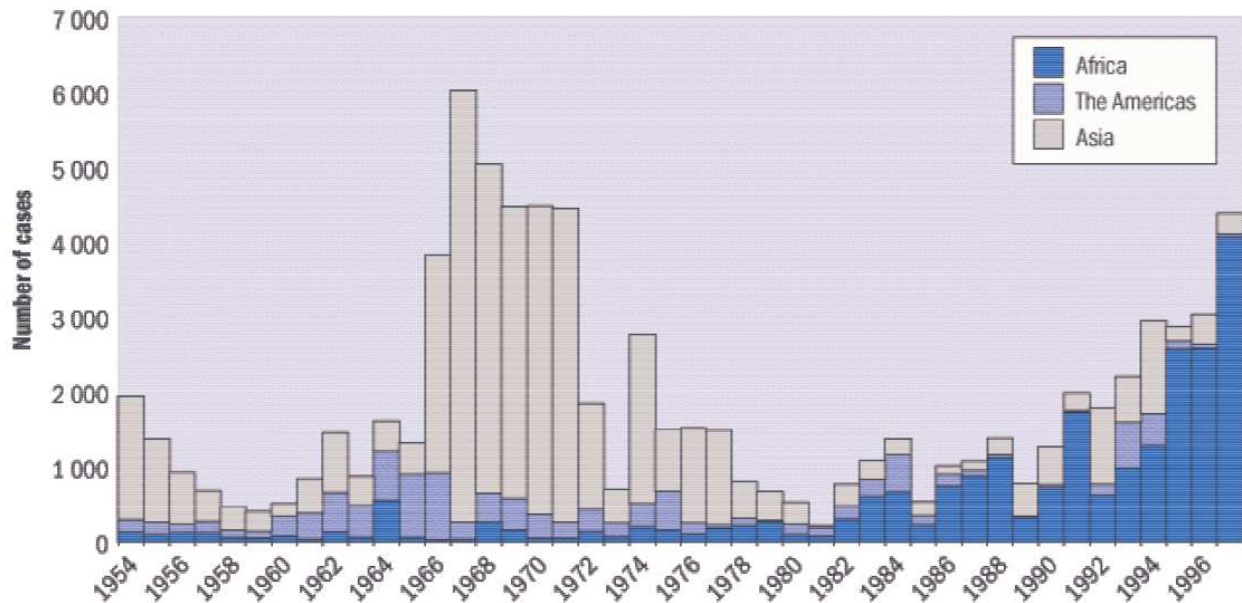


Figure 19: Répartition géographique des cas de peste dans le monde de 1954 à 1997 [72].

la fin des années 1960 et dans les années 1970, une très grosse épidémie frappe le Vietnam : entre 1966 et 1980, 30472 cas de peste (dont des cas suspects) sont déclarés. Puis dans les années 1980, la peste change de continent, et des épidémies touchent 13 pays d'Afrique (Afrique du Sud, Angola, Botswana, Kenya, Libye, Madagascar, Malawi, Mozambique, République Démocratique du Congo, Ouganda, Tanzanie, Zambie et Zimbabwe). Actuellement la peste continue de flamber en Afrique.

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Y. pestis est un pathogène intracellulaire facultatif. Il se multiplierait dans les cellules seulement au début de l'infection ; ensuite la croissance extra-cellulaire dominerait.

Après la morsure de puce, le germe se développe sur place et après une incubation de 3 à 6 jours atteint par voie lymphatique le premier relais ganglionnaire. Là, la bactérie est

provisoirement arrêtée et provoque le gonflement et la suppuration du ganglion, réalisant la peste bubonique, le bubon pouvant se fistuliser et laisser s'écouler le pus. Ce stade local est parfaitement curable et le malade est peu contagieux ;

La barrière ganglionnaire est rapidement franchie et, à la forme bubonique, fait suite la peste septicémique rapidement mortelle ;

Au cours de l'essaimage du germe, les poumons peuvent être le siège d'un foyer pneumonique. Cette pneumonie pesteuse rend le malade contagieux, les expectorations étant riches en bacilles. La propagation se fait alors très rapidement d'homme à homme par inhalation de particules chargées de germes qui engendrent d'emblée une peste pneumonique sans passer par le stade bubonique.

4-CLINIQUE

Infections pulmonaires :

- primitive lors d'une transmission aérienne : bronchopneumopathie fébrile (40-41°C) avec hémoptysie, parfois précédée d'un syndrome gastro-entérique et évoluant sans traitement vers un syndrome septicémique avec détresse respiratoire majeure.
- secondaire à une dissémination bactériémique : Cette forme est très contagieuse avec transmission interhumaine aérienne via les gouttelettes de salive. Le patient reste contagieux jusqu'à 72 h après le début d'un traitement ATB adéquate.

5-DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

5.1 PRELEVEMENTS

Pour la peste, la culture doit être pratiquée dans une unité de haute sécurité (P3 ou P4). La recherche s'effectue à partir de ponction de bubon, d'expectorations, voire d'hémocultures ; en post mortem, on réalise les mêmes prélèvements et on pratique en plus des mises en culture de prélèvements hépatiques, spléniques et pulmonaires.

5.2 TRANSPORT

Les prélèvements doivent être conservés à basse température (4 °C) voire ensemencés sur place en milieu de transport de Carry Blair.

5.3 EXAMEN DIRECT

Y. pestis est un petit bacille à Gram négatif pléiomorphe à coloration bipolaire que l'on peut voir sous forme capsulée sur frottis d'organe ; on le recherche de préférence avec la coloration de Wayson.

5.4 CULTURE

Il croît à partir de 4 °C jusqu'à environ 40 °C, avec un optimum situé entre 28 et 30 °C. Le pH optimal pour la croissance est compris entre 7,2 et 7,6 ; cependant il tolère des pH variant de 5 à 9,6 [71]. Il croît sur les milieux usuels utilisés pour les *Enterobacteriaceae* : agar peptoné, milieu au sang, agar de MacConkey, milieu pour Salmonella - Shigella. Les colonies sont lactase négatives et n'apparaissent qu'au bout de 48 heures. Cette bactérie a peu de réactions positives : ONPG, fermentation du glucose, mannitol, arabinose, tréhalose et esculine. C'est une bactérie catalase positive, oxydase négative.

Y. pestis se développe sur milieux gélosés usuels Drigalski, MacConkey, etc., et sur milieu sélectif CIN (cefsulodine, irgasan, novobiocine). La température optimale est de 25 à 28 °C et les colonies n'apparaissent le plus souvent qu'en 48 heures sur milieu gélosé. Les hémocultures doivent être conservées 4 à 5 jours à 25 °C. En milieu liquide, le trouble est inhomogène avec un voile en surface et un aspect floconneux en profondeur.

Un des caractères importants est l'immobilité à 22 °C comme à 37 °C par manque de ciliature. La galerie « entérobactéries » doit être incubée à 28 °C, sauf pour uréase et ONPG, recherchées à 37 °C.

Les caractères biochimiques différentiels sont indiqués dans le Tableau X.

Le diagnostic différentiel entre *Y. pestis* et *Y. pseudotuberculosis* est parfois délicat (90 % d'homologie) et requiert l'étude de la séquence nucléotidique du gène *rpoB*. À noter que, récemment, un test immunochromatographique a été développé ; il est rapide (10 minutes), simple (réalisable au lit du patient), applicable aux prélèvements humains

(liquides de bubon, expectorations), avec des performances comparables à la culture. Il est réservé bien sûr aux zones d'endémie [81].

Tableau X: Caractères différentiels des espèces du genre *Yersinia* [81].

Caractères différentiels des espèces du genre <i>Yersinia</i> .							
Caractères Espèces	<i>Y. pestis</i>	<i>Y. pseudo tuberculosis</i>	<i>Y. entero colitica</i>	<i>Y. inter media</i>	<i>Y. frederik senii</i>	<i>Y. kristen senii</i>	<i>Y. nuckeri</i>
Mobilité 25 °C	-	+	+	+	+	+	d
Lysine-décarboxylase	-	-	-	-	-	-	+
Ornithine-décarboxylase	-	-	+	+	+	+	+
Uréase	-	+	+	+	+	+	-
Citrate de Simmons (25 °C)	-	-	-	+	d	-	+
Voges-Proskauer (25 °C)	-	-	±	+	+	-	d
Production indole	-	-	d	+	+	d	-
γGT	-	d	+	+	+	+	+
Acidification							
Rhamnose	-	+	-	+	+	-	-
Saccharose	-	-	+	+	+	-	-
Glucoside	-	-	-	+	-	-	-
Sorbitol	-	-	+	+	+	+	-
Raffinose	-	d	-	+	-	-	-
Mélibiose	d	+	-	+	-	-	-
Test ONPG	+	+	+	+	+	+	+
d : variable.							

5.5 DIAGNOSTIC INDIRECT OU SERODIAGNOSTIC

Dans la peste, on observe une positivité des anticorps 6 à 10 jours après le début de la maladie, avec un pic vers le 15 e jour de la maladie. On recherche les anticorps dirigés contre la capsule (fraction F1) d'*Y. pestis* ; la technique la plus utilisée est l'hémagglutination passive (PHA) de globules rouges de mouton, mais la spécificité est médiocre. Aussi, rien ne

remplace le diagnostic direct, même si les performances d'un test ELISA sont prometteuses [82].

6-TRAITEMENT

La sensibilité aux antibiotiques d'*Y.pestis*, à la streptomycine, la tétracycline, le chloramphénicol, molécules couramment utilisées dans les traitements curatifs, est classique. Toutefois, l'isolement récemment à Madagascar de souches multirésistantes, y compris vis-à-vis de ces antibiotiques, doit faire pratiquer cette recherche de résistance liée à un plasmide autotransférable [83].

7-PROPHYLAXIE

- Prophylaxie post-exposition : recommandations du groupe Biotox de l'AFSSAPS : fluoroquinolone / doxycycline ;
- Prophylaxie vaccinale : vaccin américain produit jusqu'en 1999 utilisant la bactérie entière tuée. Protection contre la forme bubonique et non pulmonaire primaire. A ce jour, pas de vaccin efficace disponible.
- Port de masque pour éviter les cas secondaires en milieu médical
- Maladie à déclaration obligatoire.
- Isolement des cas.
- Lutte contre les ectoparasites (insecticides).



*Mycobactéries non tuberculeuses à
croissance lente*



1-HISTORIQUE

La découverte des Mycobactéries est récente. En effet, c'est Calmette qui, en 1920, affirma l'existence de mycobactéries « atypiques », différentes de *M. tuberculosis* et de *M. bovis*. En 1954, Timpe et Runyon ont prouvé de manière définitive que les mycobactéries atypiques avaient un pouvoir pathogène [84].

En 1959, Runyon a établi une classification basée sur la pigmentation des colonies et la vitesse de croissance des mycobactéries atypiques [85].

En 1997, environ 50 espèces de MNT avaient été identifiées.

En 2007, lors de la publication des dernières recommandations de l'ATS/IDSA, plus de 125 espèces avaient été décrites. Cette augmentation est essentiellement liée à l'amélioration des techniques d'identification, en particulier la biologie moléculaire et le séquençage de l'ARN16s [86, 87, 88].

2-EPIDEMIOLOGIE

2.1 AGENTS PATHOGENES [85]

Classification des principales mycobactéries atypiques selon Runyon

Groupe I : Photochromogène

M. kansasii

M. marinum

M. simiae

Groupe II : Scotochromogènes

M.szulgai

M.flavescens

M.xenopi

M.gordonae

Groupe III : Non Photochromogènes

M.malmoëns

M.ulcerans

M.haemophilum

M.avium intracellulare complexe terrae

2.2 MODE DE TRANSMISSION :

Les MNT ne sont pas, par définition, des pathogènes stricts de l'homme, mais des bactéries environnementales. Elles ont été isolées dans l'eau (que ce soit au niveau de sources naturelles d'eau comme les lacs ou les réseaux de distribution de l'eau) et dans la terre [89, 92]. Il n'y a, actuellement, aucun argument pour évoquer une éventuelle transmission animal—homme ou interhumaine.

2.3 FACTEURS FAVORISANTES

Peu de données sont disponibles aujourd'hui sur les facteurs de risque réels d'infection à MNT, avec une quasi-absence d'études cas-témoins. Il semble, néanmoins, que la plupart des patients avec un tableau clinique, radiologique et microbiologique d'infection pulmonaire à MNT présentent des comorbidités [93].

Classiquement, les pneumoconioses et les pathologies pulmonaires chroniques sont décrites comme facteurs de risque d'infection à MNT [94].

Dans l'étude de cohorte danoise, plus de la moitié des patients présentaient une pathologie pulmonaire sous-jacente et en particulier une bronchopneumopathie chronique obstructive, un asthme ou des bronchectasies [93].

Les MNT et les bronchectasies semblent très liées, car si les bronchectasies sont un facteur de risque d'infection à MNT, les MNT peuvent favoriser la formation ou l'aggravation de dilatations des bronches [95].

Compte tenu de l'importance de leurs bronchectasies, et probablement avec leur clairance mucociliaire extrêmement pathologique, les patients mucoviscidosiques sont très à risque d'infection à MNT et en particulier à *M. abscessus*.

D'autres facteurs pourraient également favoriser une infection à MNT. Kim et al. ont décrit un phénotype clinique prédisposé aux infections à MNT. À travers leur cohorte, les 63 patients avec infection à MNT apparaissent plus grands, plus minces, souvent scoliotiques, porteurs de pectus excavatum ou de prolapsus valvulaire mitral par comparaison avec les sujets témoins [96].

Le reflux gastro-œsophagien serait également plus fréquent en cas d'infection à MNT [97, 98]. Thomson et al. émettent l'hypothèse que la suppression de l'acidité par les inhibiteurs de la pompe à protons favoriserait la survie des MNT dans le liquide gastrique. Pour Koh et al., le reflux favorise la libération de MNT dans les voies aériennes par micro-inhalation.

L'immunodépression générale (néoplasies, maladies hématologiques, immunosuppresseurs, infection VIH, anti-TNF...) pourraient, comme le décrivent certains cas rapportés, favoriser la survenue d'infection à mycobactéries tuberculeuses ou non [99, 100, 101].

Les patients ayant bénéficié d'allogreffes peuvent également présenter une infection à MNT. Les infections à MNT sont, en revanche, rares chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organes solides, hormis la transplantation pulmonaire [102]. Enfin, l'âge, le tabagisme actif, l'alcoolisme, la vie urbaine ou sur le littoral pourraient également favoriser les infections à MNT [103].

2.4 DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

Parce que les maladies dues aux MNT ne doivent pas être déclarées aux autorités de santé publique, l'essentiel des connaissances épidémiologiques repose sur des extrapolations à partir de séries de cas et de bases de données de laboratoire. Elles varient selon les régions où les études ont été faites. (Tableau XI)

Aux Etats-Unis, en 1999, une sensibilisation à *Mycobacterium intracellulare* a été constatée chez 16,6% des sujets dans une étude de population [89]. Les isolats les plus fréquents dans ce pays sont le complexe *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), suivi des mycobactéries à croissance rapide et de *Mycobacterium kansasii*.

Dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence des maladies pulmonaires à MNT varie entre 1 et 1,8 cas pour 100 000 personnes [86].

En France, chez les personnes VIH-négatives, l'incidence de MNT a été récemment estimée à 0,73 cas pour 100 000 habitants, avec aux trois premières places MAC, *Mycobacterium xenopi* et *M. kansasii* [90].

Tableau XI: Mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente impliquées dans les infections pulmonaires [91].

Mycobactéries	Fréquence	Distribution géographique
Croissance lente		
<i>Complexe MAC</i>	+++	Ubiquitaire
<i>M.kansasii</i>	+++	Etats-Unis, Europe, Afrique du Sud
<i>M. malmoense</i>	++	Europe du Nord, Grande- Bretagne
<i>M xenopi</i>	++	Europe, Amérique du Nord (Surtout Canada)
<i>M. szulgai</i>	+	Ubiquitaire
<i>M. scrofulaceum</i>	+	Ubiquitaire

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des Mycobacteriaceae. Elles possèdent une paroi épaisse et riche en lipides qui leur confère des propriétés tinctoriales particulières, notamment l'acido-alcool-résistance et une résistance relative à de nombreux antiseptiques comme la soude ou certains détergents. En plus de l'alcool-acido-résistance, les critères minimaux pour appartenir au genre *Mycobacterium* sont un contenu en guanine cytosine de l'ADN élevé entre 61 et 71 % et une composition en acides mycoliques spécifique d'espèce. Elles sont aérobies et ont un temps de doublement le plus souvent prolongé.

Les colonies de mycobactéries dites à croissance rapide se développent en trois à sept jours, celles à croissance lente en plusieurs semaines.

La compréhension de la pathogenèse des infections à MNT est incomplète car leurs facteurs de virulence sont mal caractérisés. On ne sait pas pourquoi, chez des patients apparemment immunocompétents, certains ont une maladie progressive et on ignore pour l'essentiel ce qui détermine la présentation clinique.

Plusieurs pathologies pulmonaires sont associées aux infections à MNT : pneumoconioses, silicose, tuberculose, protéinose alvéolaire et mucoviscidose [104]. Les études de prévalence chez les patients atteints de mucoviscidose ont montré que 4 à 20% d'entre eux étaient touchés. Les infections à MNT sont plus fréquentes chez les personnes souffrant de bronchiectasies, mais elles peuvent elles-mêmes être à l'origine de dilatations bronchiques [105].

Chez les patients VIH-positifs, les infections à MAC sont fréquentes lorsque le compte de lymphocytes CD4 descend au-dessous de 50/ μ l, mais il s'agit d'infections disséminées dans lesquelles l'atteinte pulmonaire est inhabituelle. Les personnes qui ont une immunodépression moindre font plus volontiers des infections à *M. kansasii* de présentation classique. Lors de la remontée des lymphocytes CD4 sous traitement antiviral, il faut savoir détecter un syndrome de reconstitution immunitaire.

Les transplantés d'organes sont des sujets à risque. La prévalence d'infection chez les transplantés du cœur et des poumons s'élève à 9% [106].

4-CLINIQUE

Les maladies à MNT se présentent avec des symptômes pulmonaires non spécifiques, tels que la toux et la dyspnée, plus rarement des douleurs thoraciques et une hémoptysie. Les symptômes généraux comme la fièvre, les sudations, l'asthénie et la perte de poids surviennent lorsque la pathologie est avancée et sont moins fréquents que dans la tuberculose.

5-DIAGNOSTIC

5.1 DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Les critères microbiologiques sont indispensables au diagnostic d'infection.

Ces critères ont été régulièrement modifiés au cours des dernières décennies. Actuellement, il est nécessaire d'avoir soit :

- Au moins deux cultures positives à MNT sur deux expectorations prélevées deux jours différents ;
- Et/ou une culture positive à MNT sur un LBA ou une aspiration bronchique dirigée ;
- Et/ou une biopsie transbronchique ou une biopsie pulmonaire chirurgicale ayant une histologie en faveur d'une infection à mycobactéries (granulome ou coloration de Ziehl positive) et une culture positive ou une biopsie ayant une histologie compatible avec une mycobactériose et une ou plusieurs expectorations positives en culture à MNT [86].

Les critères microbiologiques nécessaires sont décrits au niveau du Tableau XII

Tableau XII: Critères microbiologiques nécessaires au diagnostic d'infection pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses [93].

Type de prélèvements	Nombre positif nécessaire pour le diagnostic	Avec	Et	Et
Examen cytotuberculeux des crachats (ECBC)	2 quel que soit le résultat du direct	Réalisation d'au moins 3 prélèvements, 3 jours différents	Critères cliniques et radiologiques compatibles	Exclusion des autres diagnostics
Lavage broncho-alvéolaire (LBA)	1 quel que soit le résultat du direct			
Fibro-aspiration bronchique dirigée	1 quel que soit le résultat du direct			
Biopsie transbronchique	Soit une histologie compatible et une culture positive			
Biopsie pulmonaire chirurgicale	Soit une histologie compatible et au moins un ECBC positif			

Caractères cultureux et biochimiques

Les tableaux ci-dessous resument les caractères cultureux ainsi que les caractères biochimiques des MNT :

Tableau XIII: Caractères cultureux et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries photochromogènes à croissance lente (groupe I) [111].

Caractères cultureux et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries photochromogènes à croissance lente (groupe I).				
Espèces Tests	M. kansasii	M. marinum	M. asiaticum	M. simiae*
Vitesse de croissance LJ **	21 jours	3-5 jours	21 jours	21 jours
Croissance sur LJ à :				
- 30 °C	+	+	+	+
- 37 °C	+	-	+	+
Hydrolyse Tween 80® (10 jours)	+	+	-	+
Niacine	-	-	-	+
Nitrate réductase	+	-	-	-
Arylsulfatase (14 jours)	±	+	+	-
Uréase	±	+	-	+
Phosphatase acide	+	+		-
* Existence de souches non chromogènes.				
** LJ : Löwenstein-Jensen.				

Tableau XIV: Caractères cultureux et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries scotochromogènes (groupe II) à croissance lente et des souches de mycobactéries non pigmentées à croissance lente (groupe III) [112].

Caractères cultureux et biochimiques distinctifs des souches de mycobactéries scotochromogènes (groupe II) à croissance lente et des souches de mycobactéries non pigmentées à croissance lente (groupe III).										
Test \ Espèces	<i>M. flavescens</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. szulgai</i> *	Complexe <i>M. avium</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>M. malmoense</i>	Complexe <i>M. terrae</i> **	<i>M. xenopi</i> ***
Groupe de Runyon	II	II	II	II	III	III	III	III	III	III
Croissance LJ à :										
– 30 °C	+	+	+	+	V	V	+	+	+	V
– 37 °C	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
– 42 °C	V	-	+	-	+	+	-	-	-	+
Hydrolyse Tween® 80	+	+	-	V	-	-	-	+	+	-
Nitrate réductase	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Arylsulfatase (14 jours)	+	-	-	+	V	-	-	-	V	+
Uréase	+	V	V	+	-	-	-	V	-	-
Phosphatase acide	-	V	-	+	-		-	-	+	-
LJ : Löwenstein-Jensen. * Photochromogène à 22 °C. ** <i>M. terrae</i> , <i>M. triviale</i> et <i>M. nonchromogenicum</i> . *** Parfois scotocromogène.										

5.2 DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

On décrit trois formes prototypes d'infection à MNT : la forme fibrocavitaire, la forme nodulaire bronchiectasique et la pneumonie d'hypersensibilité (Tableau XV). On a également décrit des nodules pulmonaires isolés. Ces formes classiques ont été définies sur la base de l'observation des infections causées par MAC, mais les autres espèces peuvent s'intégrer dans ce schéma avec une fréquence qui reflète leur prévalence et leur virulence.

La forme fibrocavitaire ressemble à la tuberculose, touchant le plus souvent les lobes supérieurs. On la trouve chez des hommes âgés, fumeurs, souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive ou de pneumoconiose. Les cavernes ont des parois épaisses et ne montrent pas de niveau hydro-aérique. L'épanchement pleural et l'agrandissement des ganglions lymphatiques sont plus rares que dans la tuberculose. C'est le MAC et *M. kansasii* qu'on trouve le plus souvent à l'origine de cette présentation clinique, mais *M. malmoense*, *M. xenopi* et beaucoup plus rarement les mycobactéries à croissance rapide y sont également associées.

La forme nodulaire bronchiectasique, manifestation la plus fréquente, touche préférentiellement des femmes âgées, non fumeuses, sans pathologie pulmonaire préexistante. Le symptôme cardinal de la forme nodulaire bronchiectasique est une toux indolente persistante. Les symptômes généraux sont tardifs et peuvent être constatés à un stade où les dégâts pulmonaires sont déjà majeurs. Le CT-scan montre des nodules d'un diamètre inférieur à 5 mm avec ou plus rarement sans bronchiectasies, réalisant un aspect d'arbre en bourgeons (tree-in-bud).

La pneumonie d'hypersensibilité se rencontre chez des patients sans pathologie pulmonaire sous-jacente qui ont été exposés de manière répétée à des concentrations élevées de MNT aérosolisées à partir d'eau contaminée, par exemple dans des bains à remous (hot tube lung). Les symptômes associent toux, dyspnée et fièvre transitoire et réapparaissent en cas de réexposition. Les examens radiologiques montrent un processus alvéolo-interstitiel avec infiltrats en verre dépoli diffus ou multifocaux et nodules centrolobulaires, dont l'intensité peut varier rapidement en fonction de l'exposition [109]. Très rarement, cette pathologie peut survenir après une simple exposition à l'eau d'une douche [110].

Chez les patients immunosupprimés, on rencontre un large spectre d'espèces et de présentations cliniques et radiologiques. Comme mentionné précédemment, les patients infectés par le VIH font rarement des infections pulmonaires.

Tableau XV: Présentation cliniques et radiologiques des infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses [110].

Présentation caractéristique	Patient-type	Radiologie
Forme fibrocavitaire	Homme âgé, fumeur, avec maladie pulmonaire sous-jacente	-Cavernes à parois épaisses, sans niveau hydro-aérique -Ressemble à la tuberculose
Forme nodulaire bronchiectasique	Femme âgée ; non fumeuse, sans pathologie pulmonaire préexistante	Nodules inférieurs à 5 mm, avec ou sans bronchiectasies
Pneumonie d'hypersensibilité	Exposition à des aérosols contaminés (hot tube lung)	-Infiltrats en verre dépoli diffus ou multifocaux et nodules centrolobulaires -Variations en fonction de l'exposition
Nodule pulmonaire isolé	-	Nodule solitaire

Selon les critères actuels d'infection à MNT (ATS/IDSA 2007), il est nécessaire d'exiger une symptomatologie pulmonaire clinique et radiologique avec, sur la radiographie de thorax, des lésions nodulaires ou cavitaires, confirmées sur une tomodensitométrie thoracique haute résolution (Figure 20 et 21). Les lésions peuvent être également à type de syndrome micro-nodulaire diffus [86].

La principale difficulté de ces critères réside dans le fait que les signes fonctionnels respiratoires d'infection sont aspécifiques (toux, expectorations, dyspnée) qui peuvent exister dans la pathologie respiratoire chronique sous-jacente sans qu'il n'y ait de surinfection. De

plus, comme la majorité de ces patients présentent une pathologie respiratoire chronique favorisant l'infection à MNT, il est difficile de savoir si les signes fonctionnels constatés sont liés à l'infection ou à l'évolution de la maladie sous-jacente.

De même, l'idéal est de posséder une radiographie thoracique antérieure pour affirmer l'apparition de nouvelles lésions, qui, malheureusement sont aspécifiques.

L'un des points essentiels, hors microbiologie, des critères ATS/IDSA 2007 d'infection à MNT est l'exclusion appropriée d'autres diagnostics.



Figure 20: Lésion cavitaire lobaire supérieure droite. Patiente avec une infection à *M. kansasii* [86].



Figure 21: Lésions nodulaires apicales droites chez un patient ayant une infection à *M. xenopi* [86].

5.3 DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Pour pallier la lenteur relative des méthodes de cultures, même si celles-ci ont vu leur temps de réponse significativement raccourci avec les cultures en milieu liquide, de nombreuses techniques de détection et d'amplification du génome des mycobactéries ont été mises au point puis commercialisées.

L'extraction constitue une étape préalable indispensable à la détection de l'ADN des mycobactéries et peut être réalisée avec des résultats satisfaisants en utilisant des coffrets d'extraction adaptés à différents types de prélèvements (tissus, sang) qui incluent des microcolonnes de purification (Quiagen). Maintenant, des automates d'extraction permettent d'obtenir des résultats équivalents.

Pour éviter le monopole lié à l'utilisation de la Taq polymérase, de nombreux procédés ont été mis au point pour amplifier des séquences génomiques.

Les méthodes de détection (colorimétriques ou fluorimétriques) des produits amplifiés sont variées et de plus en plus souvent automatisées, et permettent une détection des produits en

temps réel au fur et à mesure du déroulement de la réaction d'amplification (PCR en temps réel) pour certaines d'entre elles (Tableau XVI). Les méthodes de détection des produits amplifiés sont variées et font appel à des agents intercalants ou des sondes. Les principaux avantages de ces techniques sont l'absence d'étapes post-PCR, avec pour conséquences une rapidité de la technique, du rendu des résultats, d'une diminution des risques de contamination et la possibilité d'ajouter des contrôles internes coamplifiés et corévévés.

Les principaux coffrets commercialisés sont :

- le test classique de PCR (Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test ® , Roche ; MTBC Genoquick ® , Hain Diagnostika), et la méthode plus récente en temps réel Amplicor COBAS ® TaqMan ® MTB Test) ;
- l'amplification transcriptionnelle associant l'action de deux enzymes d'une transcriptase inverse et d'une ARN polymérase (Amplified Mycobacterium Tuberculosis MTD ® Direct Test, Gene-Probe) ;
- l'amplification par déplacement de brin (Strand [SDA], BectonDisplacement Amplification ®Dickinson) : technique complexe utilisant l'enzyme de Klenow dépourvue d'activité exonucléasique, une enzyme de restriction Hinc II, des désoxynucléotides dont l'un est modifié (dATP) et deux jeux d'amorces complémentaires. Cette réaction est isotherme ; la dés-hybridation est entretenue par une enzyme de restriction à la place de l'action de la chaleur ;
- la technique NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) qui est une technique isotherme d'amplification d'ARN. Un ARN cible est recopié en son ADN complémentaire à l'aide d'une transcriptase inverse. Une RNase H permet l'élimination de l'ARN, puis l'ADNc est transcrit en ARN à l'aide d'une ARN polymérase. Ce processus aboutit en quelques cycles à une amplification d'environ 100 fois la quantité d'ARN présente dans l'échantillon. Cette technique est utilisée dans le coffret GenoType Direct Mycobacteria ® (Hain Diagnostika).

Le test GenoQuick MTB ® (Hain Diagnostika) repose sur une amplification générée par PCR spécifique et détectée qualitativement sur bandelette. En premier lieu, les amplicons simple brin s'hybrident avec les sondes spécifiques contenues dans le mélange amorces–nucléotides. Ces complexes se fixent ensuite sélectivement à la bande test et sont visualisés en 15 minutes grâce à un marquage à l'or [113].

5.4 DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

La présence d'une MNT dans un prélèvement ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'infection. La première difficulté diagnostique est donc de différencier colonisation et infection. Depuis plus de 30 ans, de nombreux auteurs ont essayé de définir des critères diagnostiques permettant de différencier infection de colonisation [107]. Les premiers critères d'infection émis par l'American Thoracic Society (ATS), en 1974, imposaient deux exigences [108] : la présentation clinique et radiologique ne pouvait pas être expliquée par une autre pathologie et la mycobactérie devait être isolée seule sur des prélèvements répétés ou au niveau d'un site stérile.

Tableau XVI: Principe et caractéristiques des méthodes de détection moléculaire des mycobactéries à partir d'échantillons cliniques– Identification [113].

Méthode	<i>Amplicor</i> ®	<i>AMTD</i> ®	<i>SDA</i> ®	<i>Genoquick MTB</i> ®	<i>GenoType Direct Myco</i> ®	<i>Xpert MTB/RIF</i> ®
Fabricant	Roche	Gen Probe	Becton Dickinson	Hain diagnostika	Hain diagnostika	Cepheid
Principe de détection	Fluorescence	Luminescence	Luminescence	Colorimétrie	Colorimétrie	Fluorescence
Gène cible	ADN 16S	ADN 16S	ADN 16S – IS6110	IS 6110	ADN23S	<i>rpob</i>
Étape d'amplification	Point final	Point final	Temps réel	Point final	Point final	Temps réel
Type de méthode	PCR	AMTDT	SDA	PCR	NASBA	PCR
Temps d'exécution	6 h	6 h	2,5 h	3 h	5 h	2 h
Détection de résistance associée	–	–	–	–	–	Rifampicine
Espèces						
MTB*	+	+	+	+	+	+
<i>M. avium</i>			+		+	
<i>M. intracellulare</i>					+	
<i>M. kansasii</i>					+	
<i>M. malmoense</i>					+	

* Mycobactéries du complexe de la tuberculose.

Dans les dernières recommandations communes à l'ATS et à l'Infectious Disease Society of America (IDSA), établies en 2007, le nombre de prélèvements pulmonaires positifs, quel que soit le résultat de l'examen direct, est réduit à deux, sauf pour LBA où un seul prélèvement positif reste suffisant au diagnostic [86]. Ces nouveaux critères, en réduisant le nombre de prélèvement nécessaire pour affirmer l'infection, vont probablement augmenter le nombre de patients considérés comme ayant une infection pulmonaire à MNT. C'est pourquoi les recommandations précisent que toutes les infections ne nécessitent pas forcément un traitement, ce qui peut augmenter la complexité de la prise en charge de ces patients. À l'heure actuelle, les critères de définition des infections à MNT restent controversés.

Dans tous les cas, l'idéal est d'avoir des prélèvements multiples réalisés des jours différents afin d'augmenter la valeur prédictive positive de l'analyse microbiologique. Compte tenu de la lente évolution de la pathologie, la persistance de prélèvements positifs réalisés sur une période de temps longue plaide en faveur d'une réelle infection, non contenue par l'immunité locale ou générale de l'individu. Les recommandations américaines concernant les MNT sont essentiellement déduites des données scientifiques concernant *M. avium intracellulare*.

Enfin, personne ne sait aujourd'hui s'il existe un continuum entre colonisation et infection. Néanmoins, pour ne pas méconnaître une infection évoluant à bas bruit, l'ATS/IDSA 2007 recommande actuellement de répéter les prélèvements jusqu'à ce que le diagnostic soit affirmé ou infirmé (mise en évidence d'un autre diagnostic expliquant la symptomatologie). Ces définitions évolueront probablement encore dans le temps et prendront probablement en compte l'espèce en cause et/ou certains facteurs associés à un mauvais pronostic, comme un examen direct positif. En effet, un examen direct positif semble en faveur d'une charge bactérienne plus élevée puisqu'il faut au moins 5000 à 10 000 bacilles par millilitre (mL) de produit pathologique pour voir au moins un bacille acido-alcoolorésistant (BAAR) sur un frottis avec une probabilité supérieure à 95 % [93].

6-TRAITEMENT

Le traitement des infections à MNT est ;

- Complexe : association de plusieurs antibiotiques dont le choix n'est pas toujours clairement guidé par l'évidence.
- Long : jusqu'à douze mois après négativation des cultures
- Souvent mal supporté et cher.

Le traitement du MAC dépend de la présentation clinique et associe un macrolide (clarithromycine ou azithromycine), l'éthambutol, la rifampicine et parfois un aminoglycoside en administration quotidienne ou pluri-hebdomadaire ; les échecs ne sont pas rares.

M. kansasii répond bien à une thérapie d'isoniazide, de rifampicine et d'éthambutol.

Le traitement de *Mycobacterium abscessus* associe généralement un macrolide, l'amikacine et l'imipénem (ou la céfoxitine), une chirurgie additionnelle étant souvent nécessaire.

Mycobacterium chelonae et *M. fortuitum* sont traitées selon antibiogramme. L'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol associés ou non à un macrolide ou à une quinolone sont proposés pour *M. malmoense*.

Le traitement de *M. xenopi* est controversé et peut associer l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et un macrolide, avec adjonction possible de streptomycine durant les premiers mois de traitement [86, 105, 114, 115].

Le (Tableau XVII) résume le traitement de ces infections dues aux mycobactéries non tuberculeuses

Tableau XVII: Traitement antibiotique des infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses [86, 105, 114, 115].

<i>Complexe M. avium-intracellulare</i>	Macrolide (clarithromycine ou azithromycine) + rifampicine + éthambutol Adjonction optionnelle d'un aminoglycoside pour maladie extensive ou cavaire
<i>M. kansasii</i>	Isoniazide + rifampicine + éthambutol
<i>M. malmoense</i>	Isoniazide + rifampicine + éthambutol Adjonction optionnelle d'un macrolide et/ou d'une quinolone
<i>M. xenopi</i>	Régime mal défini pouvant combiner Isoniazide, rifampicine, rifampicine, éthambutol, macrolide et streptomycine
<i>M. abscessus</i>	Macrolide + amikacine + imipénem (ou céfoxitine)

La corrélation entre le résultat de l'antibiogramme et celui du traitement n'est pas toujours satisfaisante. Pour le MAC, c'est le résultat de l'étude à la sensibilité de la clarithromycine qui est le plus important. Pour *M. kansasii*, on s'intéresse surtout à la rifampicine.

Certaines atteintes focales peuvent bénéficier d'une approche chirurgicale associée au traitement médical, spécialement si les mycobactéries impliquées sont connues pour leur réponse peu satisfaisante aux antibiotiques.

La pneumonie d'hypersensibilité répond à l'éviction du facteur déclenchant et aux corticostéroïdes. L'utilité d'un traitement antibiotique est douteuse.

L'avis d'un expert est requis pour le choix des antibiotiques chez les patients infectés par des MNT rares, lorsqu'il y a une résistance in vitro, une mauvaise réponse thérapeutique ou une indication potentielle à un geste opératoire.



Rhodococcus equi



1-HISTORIQUE :

Rhodococcus equi (*R. equi*), autrefois dénommé *Corynebacterium equi*, bactérie intracellulaire facultative, en fait proche du genre *Nocardia*, pathogène habituel de certains animaux d'élevage notamment des poulains chez lesquels il donne essentiellement des pneumonies [116, 117, 118, 119] a été démontré également infectant pour l'homme il y a plus de 20 ans [116]. Il est surtout responsable de septicémies et de pneumopathies volontiers excavées pouvant faire évoquer une tuberculose, survenant sur un terrain immunodéprimé. Une augmentation du nombre d'infections systémiques la *R. equi*, de pronostic souvent sombre, a été constatée avec le développement du SIDA [116, 120].

Une cinquantaine de cas d'infections humaines *R. equi* ont été rapportées dans la littérature depuis la première observation en 1967. Environ la moitié de ces cas concernent des sujets infectés par le VIH.

Le premier cas décrit en 1923 était, d'ailleurs, rappelons-le, une pneumopathie chez un poulain [116].

2-EPIDEMIOLOGIE

2.1 AGENT PATHOGENE

Sur le plan bactériologique, *R. equi* se présente comme un cocco-bacille à Gram positif, aérobic, immobile, non sporulé, contenant de façon inconstante une granulation métachromatique, et parfois acido-résistant.

2.2 HABITAT

R. equi est un germe ubiquitaire retrouvé dans le sol, pouvant infecter les bovidés, les porcins, les ovins et, surtout, les équidés [116].

La porte d'entrée chez l'animal est digestive avec possibilité d'adénite mésentérique, d'entérite [120], ou pulmonaire avec possibilité de pneumonies [119].

2.3 MODE DE TRANSMISSION

L'homme peut se contaminer au contact direct des animaux de ferme, mais ce contact n'est retrouvé que dans un tiers des observations. La bactérie étant présente dans le sol, il existe, comme chez l'animal, une voie de pénétration digestive avec possibilité de portage au niveau

des ganglions mésentériques [121, 123], et surtout une voie de pénétration respiratoire comme en témoigne la grande fréquence de l'atteinte pulmonaire.

2.4 FACTEURS FAVORISANTS

Environ la moitié de ces cas concernent des sujets infectés par le VIH [116]. Les personnes non infectées par le VIH présentent, généralement, une autre cause d'immunodépression acquise (transplants rénaux, malades atteints de cancers, lymphomes, leucémies..., malades recevant des traitements immunosuppresseurs telles des chimiothérapies antinéoplasiques, des corticoïdes...) [120,123, 124, 125]. Il semble, qu'exceptionnellement, des infections puissent se voir chez des personnes ne présentant aucun facteur d'immunodéficience [126].

3-PHYSIOPATHOLOGIE

Rhodococcus equi est une bactérie à développement intracellulaire facultatif vis-à-vis duquel l'immunité à médiation cellulaire est le mécanisme de défense principal. Il se développe quasi exclusivement dans les macrophages au sein desquels il inhibe la fusion phagolysosomiale expliquant la chronicité de l'infection encore aggravée par le déficit immunitaire [127, 128, 116, 129].

4-DIAGNOSTIC

4.1 CLINIQUE

Rhodococcus equi est à l'origine de bronchopneumonies suppuratives, d'entérocoltes ulcéranes et d'adénolymphites [127, 125]. L'expression clinique la plus fréquente est l'atteinte pulmonaire subaiguë ou chronique isolée (70-80% des cas) [116, 121]. Sur le plan symptomatique, fièvre et toux plus souvent sèche que productive, sont quasi constantes. Peuvent s'y associer une dyspnée modérée, des hémoptysies ou des douleurs thoraciques en rapport avec une atteinte pleurale [116,120].

Le mode de transmission de cette bactérie à l'homme semble être par des aérosols provenant de terrain où vivent des chevaux. Un contact avec ceux-ci dans les semaines précédentes est donc un argument d'orientation important, d'où la nécessité d'un interrogatoire médicale.

4.2 RADIOLOGIE

Sur le plan radiologique, une image de pneumonie excavée est classique et évocatrice, mais des infiltrats diffus et bilatéraux, sans localisation préférentielle, voire une simple réaction pleurale, peuvent être la seule expression radiologique. Des atteintes extrapulmonaires diverses ont été décrites : endophtalmie, arthrite, ostéomyélite, polyadénite cervicale, abcès viscéraux [130, 131]. Elles sont soit primitives et isolées, soit parfois secondaires à une bactériémie d'origine pulmonaire [127, 128, 130, 131].

Le tableau clinique ou radiologique évoque fréquemment une tuberculose excavée, surtout s'il s'agit d'une pneumonie d'un lobe supérieur [116,120]. Doivent être aussi évoquées les formes abcédées de certaines infections opportunistes: mycobactériose, histoplasmosse, nocardiose, cryptococcose et pneumocytose [120].

4.3 CULTURE

Les colonies de *R. equi* peuvent être confondues avec des colonies de staphylocoques surtout lorsque le prélèvement est plurimicrobien. Les hémocultures présentent donc un intérêt tout particulier, du fait de leur caractère le plus souvent monomicrobien lorsqu'elles sont positives. En dehors des hémocultures, parmi les autres possibilités d'isolement de *R. equi*, il faut insister sur la bonne rentabilité du simple examen cyto-bactériologique des expectorations avec mise en culture [120].

Ce sont des bactéries aérobies, à réaction d'oxydase positive et de catalase négative dont les colonies sont souvent pigmentées en rose pâle avec une croissance en 3 à 4 jours (Figure 22) [22].

Les colonies ont un aspect muqueux et peuvent prendre une teinte rose saumonée qui serait indicatrice d'une résistance accrue aux bêta-lactamines.

Le diagnostic ne peut se fonder que sur l'identification du germe en culture. En effet, il n'existe pas de serodiagnostic de l'infection à *Rhodococcus equi* en pratique courante [132].



Figure 22: Colonies de *Rhodococcus equi* sur gélose au sang [22].

5-TRAITEMENT :

Plusieurs travaux ont porté spécifiquement sur l'évaluation de la sensibilité de *R. equi* aux antibiotiques in vitro [116, 133, 134, 135]. Grace aux résultats de ceux-ci et aux données des antibiogrammes indiqués dans les diverses observations d'infection à *R. equi*, il est possible de classer les antibiotiques en fonction de leur activité sur ce germe (Tableau XVIII). Il est à noter que les souches isolées chez l'animal semblent habituellement plus sensibles aux antibiotiques que celles isolées chez l'homme [116].

Aucune bêta-lactamine n'a été retrouvée bactéricide [133, 135]. Seuls les aminosides, certaines fluoroquinolones et la vancomycine semblent bactéricides [135]. En ce qui concerne les associations, bien que la seule rapportée comme bactéricide par Roquet et coll. soit imipenème-vancomycine [136], en vitesse de bactéricide aucune n'a été retrouvée synergique dans l'étude de Nordmann et Ronco [135]. D'autre part, malgré les combinaisons d'antibiotiques, l'apparition de résistances secondaires, en cours de traitement est fréquente, notamment avec les bêta lactamines, mais aussi avec les macrolides, la rifampicine et les

tétracyclines, voilà pourquoi l'antibiogramme doit être réévalué régulièrement [133, 137]. En outre la quasi-totalité des auteurs insistent sur le caractère récidivant des infections à *R. equi*, surtout chez les patients infectés par le VIH [116,137, 138, 139]. Chez ces derniers, d'ailleurs, nous avons pu estimer que le nombre de cas directement en rapport avec l'infection par le *R. equi* était significativement plus élevé que chez les sujets ayant une autre cause d'immunodépression (62,5 % vs 34,6 %). La question de la thérapeutique idéale reste donc posée. Cependant plusieurs notions permettent d'orienter celle-ci. Semblent utiles voire nécessaires : une association d'antibiotiques dont l'un au moins possède une bonne pénétration intracellulaire ; une action bactéricide ; une durée prolongée du traitement d'attaque (6 à 8 semaines) ; le maintien d'un traitement d'entretien, pendant plusieurs mois (au moins 3), par une molécule se concentrant dans le macrophage.

Enfin la place de la chirurgie ne doit pas être négligée [116, 120]. Celle-ci peut être indiquée d'emblée ou en cas d'échec du traitement médical. Elle sera toujours associée à l'antibiothérapie.

Tableau XVIII: Classification des antibiotiques en fonction de leur activité sur *R.equi* [115].

Antibiotiques régulièrement actifs (r<10%)	Antibiotiques irrégulièrement actifs (10% < r < 40%)	Antibiotiques habituellement inactifs
Glycopeptides Macrolides Rifampicine Imipénème Ceftriaxone Fluoroquinolones (ciprofloxacine) Aminosides (gentamycine) Phénicolés	Cotrimoxazole Tétracyclines Ceftazidime	Pénicilline G Ampicilline et amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique Urédopénicilline Oxacilline Céphalosporines de 1ère et 2ème génération Cefotaxime Clindamycine



Conclusion



Les infections à bactéries à croissance lente sont rares mais potentiellement graves. Les diagnostics différentiels sont multiples, notamment chez le patient immunodéprimé présentant des complications rendant le diagnostic complexe. Ces infections partagent plusieurs points communs comme ; la difficulté à mettre en évidence l'agent pathogène, l'importance de l'exploration microbiologique, la durée prolongée du traitement. Par contre, des différences majeures permettent de les distinguer ; *Nocardia* et *Rhodococcus* touchent principalement les immunodéprimés alors que la tuberculose peut concerner également les individus immunocompétents, la gravité des nocardioses est liée à leur dissémination hématogène alors que la persistance plusieurs années dans le sol sans perdre la virulence fait la gravité de *Yersinia pestis*.

Le diagnostic doit être évoqué avant la réalisation des prélèvements après concertation avec le microbiologiste. Il est important qu'en cas d'infection respiratoire suspecte d'adresser systématiquement les prélèvements au laboratoire de microbiologie afin de ne pas méconnaître une étiologie infectieuse. Pour ces pathologies les outils de diagnostic moléculaire sont fondamentaux, soit pour obtenir un diagnostic à partir d'espèce et guider le traitement, soit pour affirmer le diagnostic à partir d'un prélèvement biologique.

L'approche thérapeutique de ces infections est complexe car il est peu codifié, il doit être prolongée afin de diminuer le risque de rechute, guidée par l'évolution clinioradiologique tout en faisant attention aux effets indésirables des médicaments et leurs interactions médicamenteuses.

Une collaboration étroite entre pneumologues, infectiologues et microbiologistes est indispensable à la prise en charge de ces patients.



Résumés



RESUME

Titre : Infections respiratoires à bactéries à croissance lente

Thèse soutenue par : LEMKHOUEM Khadija

Directeur de Thèse : SEKHSOKH Yassine

Mots-clés : Antibiotiques, Bactéries, Croissance lente, Infection, Poumon.

Les infections à bactéries à croissance lente sont rares mais potentiellement graves. Les diagnostics différentiels sont multiples, notamment chez le patient immunodéprimé présentant des complications rendant le diagnostic complexe. Ces infections partagent plusieurs points communs comme ; la difficulté à mettre en évidence l'agent pathogène, l'importance de l'exploration microbiologique, la durée prolongée du traitement. Par contre, des différences majeures permettent de les distinguer ; *Nocardia* et *Rhodococcus* touchent principalement les immunodéprimés alors que la tuberculose peut concerner également les individus immunocompétents, la gravité des nocardioses est liée à leur dissémination hématogène alors que la persistance pendant plusieurs années dans le sol sans perdre la virulence fait la gravité de *Yersinia pestis*.

Le diagnostic doit être évoqué avant la réalisation des prélèvements après concertation avec le microbiologiste. Il est important qu'en cas d'infection respiratoire suspecte d'adresser systématiquement les prélèvements au laboratoire de microbiologie afin de ne pas méconnaître une étiologie infectieuse. Pour ces pathologies les outils de diagnostic moléculaire sont fondamentaux, soit pour obtenir un diagnostic à partir d'espèce et guider le traitement, soit pour affirmer le diagnostic à partir d'un prélèvement biologique.

L'approche thérapeutique de ces infections est complexe car il est peu codifié, il doit être prolongée afin de diminuer le risque de rechute, guidée par l'évolution clinicoradiologique tout en faisant attention aux effets indésirables des médicaments et leurs interactions médicamenteuses.

Une collaboration étroite entre pneumologues, infectiologues et microbiologistes est indispensable à la prise en charge de ces patients.

ABSTRACT

Title: Respiratory infections caused by slow-growing bacteria

Thesis supported by: LEMKHOUEM Khadija

Thesis director: SEKHSOKH Yassine

Key-words: Antibiotics, Bacteria, Infection, Slow growing, Lungs.

Pneumonia caused by slow growing bacteria are rare yet potentially severe. Many differential diagnoses are possible especially for immunocompromised patients which makes the setting of a diagnoses even more complex.

These infections share many similarities such as; difficulties to identify the pathogen, the importance of intervention of microbiology and the need of a prolonged antibiotic treatment. However, major differences distinguish them; *Nocardia* and *Rhodococcus* infect mainly immunocompromised patients while tuberculosis also concerns immunocompetent patients, the severity of nocardiosis is related to their hematogenous spread while for *Yersinia pestis* its persistence several years in the soil without losing its virulence is what makes its gravity.

The diagnosis must be evoked before the sampling is done and after consultation with the microbiologist. It's very important to systematically address samples to the microbiology laboratory when faced to a doubtful pneumonia case in order not to ignore the cause of the infection. As long as these diseases go, the molecular diagnostic tools are essential, either to obtain a species identification and guide the treatment, or to confirm the diagnosis from a biological sample.

The treatment of these infections is quite complex, it needs to be prolonged so to avoid a relapse, a clinical radiology evolution should go along all while paying attention to side effects and drug interactions.

A close cooperation between pneumologists, infectious disease specialists and microbiologists is essential for the management of these patients.

ملخص

عنوان الأطروحة : تعفّات الجهاز التنفسي بالبكتيريا بطيئة النمو

أطروحة من اعداد : لمخوّد خديجة

مدير الأطروحة : البروفيسور سخسوخ ياسين

كلمات مفتاحية : مضادات حيوية، بكتيريا، تعفن، نمو بطيء، رئة.

تعتبر العدوى ببكتيريا بطيئة النمو حالة نادرة ولكنها خطيرة. التشخيصات التفريقية متعددة ، عملية التشخيص معقدة خاصة عند المرضى الذين يعانون من نقص المناعة ولديهم مضاعفات. هاته العدوى تتقاسم عدة نقاط مشتركة مثل ؛ صعوبة تسليط الضوء على العامل الممرض، وأهمية البحث الميكروبيولوجي ، والمدة الطويلة للعلاج. من ناحية أخرى ، الاختلافات الرئيسية تجعل من الممكن تفريقها ؛ أمراض النوكارديا والروذوكوكيس يؤثران أساسا على ضعيفي المناعة في حين أن مرض السل يصيب أيضا ذوي الكفاءة المناعية ، وتُعزى شدة داء النوكارديات إلى انتشارها الدموي في حين شدة الطاعون تُعزى إلى استمرار عاملها الممرض في التربة بدون ان تفقد فوعتها على مر السنين

يجب تسبيق التشخيص قبل إجراء أخذ العينات بالتشاور مع عالم الميكروبيولوجي. من المهم في حالة الاشتباه بالعدوى التنفسية إرسال العينات بشكل منهجي إلى مختبر الأحياء الدقيقة حتى لا تُتجاهل المسببات المعدية. بالنسبة لهذه الأمراض، تُعتبر أدوات التشخيص الجزيئي أساسية، إما للحصول على تشخيص للأنواع وتوجيه العلاج، أو لتأكيد التشخيص من عينة بيولوجية

المقاربة العلاجية لهذه العدوى معقدة لأنها غير مقننة، ويجب أن تطول من أجل تقليل خطر الانتكاس، وتسترشد بالتطور الإكلينيكي الإشعاعي مع إبطاء الاهتمام للآثار الجانبية للأدوية وتفاعلاتها الدوائية

التعاون الوثيق بين أخصائي أمراض الرئة والأخصائيين بالأمراض المعدية وعلماء الأحياء الدقيقة أمر ضروري لرعاية أمثل هؤلاء المرضى.



Bibliographie et

Webographie



1. Monitoring des activités de lutte antituberculeuse. District sanitaire de Selingué.
2. **Kase Adonise Flore.** Etude bibliographique de la tuberculose au Mali de 1981 à 2003. Thèse Med Bamako 2004.
3. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization 2017.
4. Lutte contre la tuberculose. Une synergie d'actions s'avère nécessaire. Site : www.afribone.com
5. **Guthmann JP, Aït Belghiti F, Levy-Bruhl D.** L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant. Bull Epidemiol Hebd 2017 ; 7 : 116□26.
6. **Pichard E, Coll.** Tuberculose, Malin Trop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique 2002 ; 12 : 361□74.
7. **Zumla A, Raviglione MC, Hadner R, et al.** Tuberculosis. N Engl J Med 20 févr 2013 ; 8 : 745□55.
8. Site: <https://medactu.com/edito-tuberculose-2018-pr-bourkadi/>.
9. Site: <http://disciplines.ac-montpellier.fr/svt/numerique/sig/suivre-une-pandemie-l-aide-de-globes-virtuels>.
10. **Flandrois Jp.** Mycobacterium tuberculosis; bactériologie médicale, Collection AZAY, presse universitaire de Lyon 1997 ; 4 : 152□7.
11. Transmission de la tuberculose. La revue Prescrire 1997 ; 178 : 770.
12. **Billy C, Perronne C.** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. Encycl Méd Chir, Mal Inf mai 2004 ; 2 : 81□98.
13. **Huchon G.** Tuberculoses et mycobactérioses atypiques, encycl. Med chir. pneumo, 6-019-A-33, maladies infectieuses, 8-038-C-10. 1997 ; 20 : 45.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2012 [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2012;
15. **Styblo K.** Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1980 ; 20 : 1□63.
16. **Murray J, Sonnenberg P, Shearer Sc, et al.** Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. Am J Respir Crit Care Med mars 1999 ; 159 : 733□40.

17. **Dye C, Scheele S, Dolin P, et al.** Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 18 août 1999 ; 7 : 677□86.
18. **Murray JF, Henrion R, Juillet P, et al.** Où en est la tuberculose dans le monde ? Discussion : L'éradication de la tuberculose est-elle possible. B Acad Nat Méd Paris 1999 ; 183 : 1307□15.
19. **Brudney K, Dobkin J.** Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. Am Rev Respir Dis oct 1991 ; 4 : 745□9.
20. **Pilly E.** Maladies infectieuses et tropicales 2000 ; 17 : 347□53.
21. **Ait-khaled N, Ewnarson D.** Tuberculose: manuel pour les étudiants en médecine. WHO/CDS/TB/1999 ; 272 : 149.
22. Livre: Bactériologie médicale Techniques usuelles.
23. **Hantous-Zannad S, et al.** Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique. Rev pneumol Clin 2014 ; 5 : 21-22.
24. **Sans N, Giron J, Galy-Fourcade J, Fajadet P, Railhac JJ.** Sémiologie radiologique de la tuberculose thoracique. Feuille Radiol 1999 ; 39 : 201□15.
25. **Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H.** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Rev Pneumol Clin. oct 2016 ; 72 : 320□5.
26. **Persimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C.** Current perspectives on drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex: the automated non-radiometric systems. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 20□8.
27. **Gravet A, Souillard N, Habermacher J, Moser A, Lohmann C, Schmitt F, et al.** Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. Pathol Biol 2011 ; 59 : 32□8.
28. **Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1005□15.
29. **Ben Miled-Mrad K, Kara M, HantousZannad S, Zidi A.** Tuberculose des bases pulmonaires. Rev Mal Resp 2002 ; 1 : 22.

30. **Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al.** Specific detection of tuberculosis infection: an interferon based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 17 : 59□64.
31. **Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al.** Interferon release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 88□99.
32. Book : https://www.fares.be/static/upload/1/2/2010-Recommandations_diagnostic_et_traitement_TBC.pdf].
33. Treatment of tuberculosis-disease. *Med Mal Infect* sept 2004 ; 34 : 375□81.
34. **Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, et al.** WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J.* 2011 ; 38 : 516-28.
35. **Shah Ns, Pratt R, Armstrong L, et al.** Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* 2008 ; 18 : 2153□60.
36. **Jacobson Kr, Tierney Db, Jeon Cy, et al.** Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 6□14.
37. **Ahuija Sd, AshkinD, Avendano M, et al.** Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012 ; 9 : 1001□300.
38. **Veziris N.** Les nouveaux antituberculeux (1): nouvelles utilisations de molécules existantes. *J Anti-Infect* 2013 ; 15 : 95□101.
39. **Billy C, Perronne C.** [Treatment of tuberculosis infection]. *Ann Med Interne (Paris).* mars 2002 ; 5 : 119□27.
40. **Selwyn Pa, Sckell Bm, Alcabes P, et al.** High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992 ; 4 : 504□9.
41. **Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al.** Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011 ; 16 : 1492□501.
42. **Blanc F-x, Sok T, Laureillard D, et al.** Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 20 oct 2011 ; 16 : 1471□81.

43. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders. [Internet]. World Health Organization. 2 déc 2012;
44. **Coulibaly Abdrahamane**. Thèse ; Etude descriptive des cas de tuberculose pulmonaire a microscopie positive dans le district sanitaire de Selingue du 1^{er} juillet 2009 au 30 Juin 2010. Fev 2011 ; 62.
45. **Jasmer Rm, Nahid P, Hopewell PC**. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 5 déc 2002 ; 23 : 1860-6.
46. **Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al**. European fra-mework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculo- sis Association (KNCV) Working Group. Eur Respir J 2002 ; 19 : 765-75.
47. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du CSHPF (2002-2003) [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 14 janv 2004;
48. **Deschildre A, Poirier C, Cadranel J**. Dans quelles circonstances et comment traiter une infection tuberculeuse latente ? Rev Mal Respir juin 2004 ; 21 : 25-34.
49. **Mitchison Da**. Basic mechanisms of chemotherapy. Chest déc 1979 ; 6 : 771-81.
50. **Fraisse P**. [Treatment of latent tuberculosis infection]. Rev Mal Respir Avr 2012 ; 29 : 579-600.
51. Atlas. Diagnostic de la tuberculose intra-thoracique chez l'enfant. www.iuatld.org/atlas_diagnostic_fre2. 16 janv 2009 ; 19-40.
52. **Brow – Elliott Ba, Brown JM, Conville Ps, Wallace Rj**. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy .ClinMicrobiol Rev. 19^e éd. 2006 ; 259 – 82.
53. **Devulder G, Perriere G, Baty F, Flandrois Jp**. Bibi. Bioinformatics Bacterial Identification Tool . J Clin Microbiol 2003 ; 41 : 1785-7.
54. **Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B**. Review of Nocardia infections in France 1987 to 1990. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992 ; 11 : 709-14.

55. **Dabernat H, Petitjean O, Schlemmer B, Stahl JP, Weinbreck P, eds. Boiron P.** Nocardiose (épidémiologie, physiopathologie, traitement). Infectiologie de A à Z. Arnette. 1997 ; 2 : 413-6.
56. **Beaman BL, Beaman L.** Nocardia species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994 ; 7 : 213-64.
57. **Rodriguez-Nava V, Devulder G, Laurent F.** Taxonomie et identification des Nocardia : évolution et perspectives. Bull Soc Fr Microbiol 2003 ; 18 : 177-84.
58. **Mattman LH.** Cell wall deficient forms. In: Stealth pathogens 3rd ed., CRC Press. 2001 ; 3 : 15-20.
59. **Peraira JR, Segovia J, Fuentes R, Jimenez-Mazuecos J, Arroyo R, Fuertes B, et al.** Pulmonary nocardiosis in heart transplant recipients: treatment and outcome. Transplant Proc 2003 ; 35 : 2006-8.
60. **Mcneil MM, Brown JM.** The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. J Clin Microbiol 1994 ; 7 : 357-417.
61. **Kageyama A, Yazawa K, Ishikawa J, Hotta K, Nishimura K, Mikami Y.** Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infection by Nocardia transvalensis. Eur J Epidemiol 2004 ; 19 : 383-9.
62. **Wauters D, Avesani V, Charlier J, Janssens M, Vanechoutte M, Delmée M.** Distribution of Nocardia species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory . J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 2624-8.
63. **Minero Mv, Marin M, Cercenaod E, Rabadan Pm, Bouza E, Munoz P.** Nocardiosis at the turn of the century. Medicine 2009 ; 88 : 250-61.
64. **Yazawa K, Mikami Y, Otozai K, Uno J, Arai T.** In vitro susceptibility of pathogenic Nocardia to beta-lactam antibiotics, especially imipenem, a carbapenem antibiotic. J Antibiot 1989 ; 42 : 2345-62.
65. **Kanemitsu K, Kunishima H, Saga T, et al.** Efficacy of amikacin combinations for nocardioses. Tohoku J Exp Med 2003 ; 201 : 157-63.
66. **Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace Jr RJ.** In vitro activities of linezolid against multiple Nocardia species. Antimicrob Agents Chemother 2001 ; 45 : 1295-7.

67. **Vera-Cabrera L, Gomez-Flores A, Escalante-Fuentes WG, Welsh O.** In vitro activity of PNU-100766 (linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 362-370.
68. **Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al.** Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 313-318.
69. **Lewis KE, Ebdon P, Wooster SL, Rees J, Harrison GAJ.** Multi-system infection with *Nocardia farcinica* Therapy with line zolid and minocycline. *J Infect* 2003 ; 46 : 199-202.
70. **Brygoo E.** La peste. *Etudes médicales (Le Caire)*. juin 1974 ; 2 : 62-110.
71. **Perry, R. D. and Fetherston, J. D.** *Yersinia pestis* - Etiologic Agent of Plague. *Clin. Microbiol. Rev* janv 1997 ; 1 : 35-66.
72. OMS (WHO),(Pages consultées le 9 avril 2002). Site de l'organisation mondiale de la santé.
73. **Henderson DA, O'Toole T & Dennis DT.** Safety precautions to limit exposure from plague-infected patients. *JAMA* 2000 ; 283 : 1648-1649.
74. **Pollitzer R.** Plague studies. 5. Methods for laboratory diagnosis. *Bull World Hlth Org* 1952 ; 6 : 317-349.
75. **Raoult D, Mouffok N, Bitam I, Piarroux R & Drancourt M.** Plague: history and contemporary analysis. *J Infect* 2013 ; 66 : 18-26.
76. OMS (WHO) Plague Manual : Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. Geneva : World Health Organisation. 1999 ; 2 : 172.
77. Site du National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health. 9 avr 2002;
78. **Smego, E. A., Freen, J and Koornhof, H.J.** Yersinosis I Microbiological and Clinicoepidemiological Aspects of Plague and Non-Plague *Yersinia* Infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 1999 ; 18 : 1-15.
79. **Avril JL, Dabernath, Denis F, Monteil H.** *Yersinia* . In : *Bactériologie clinique*. Paris: Ellipses. 2000 ; 12 : 220-229.

80. **Acha, P.N. et Szyfres, B.** La peste In : Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux.Paris : Office International des Epizooties 1989 ; 2 : 142□51.
81. **Pinon G, Colloc ML, Pavery F.** Tribu des Yersiniae. In: Carbonnelle B , Denis F , Marmonier A , Pinon G ,Vargues R , editors. Bactériologie médicale: techniques usuelles . Paris : SIMEP. 1987 ; 56 : 135□6.
82. **Simonet M.** Yersinia pestis. In : Freney J , Renaud F , Leclercq R , Riegel P , editors. Précis de bactériologie clinique. 2 Paris : ESKA. 2007 ; 11 : 1081□6.
83. **Hovette P, Camara P.** Peste. Encycl Med Chir 2001 ; 8 Maladies infectieuses 8-039-V-20 .
84. **Timpe A, Runyon EH.** The relationship of “atypical” acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. J Lab Clin Med 1954 ; 44 : 202□9.
85. **Runyon EH.** Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am 1959 ; 43 : 273□90.
86. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007 ; 175 : 367□416.
87. **McNabb AD, Eisler K, Adlie M, et al.** Assessment of par- tial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (hsp65) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical sources. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 3000□11.
88. **Tortoli E.** Impact of genotypic studies on mycobacterial taxo- nomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev 2003 ; 2 : 319□54.
89. **Khan K, Wang J, Marras TK.** Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States : National trends over three decades. Am J Respir Crit Care Med 2007 ; 176 : 306□13.
90. **Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, et al.** Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. Eur Respir J 2006 ; 8 : 1211□5.
91. Revue Médicale Suisse. 12 oct 2011;
92. **Von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T, et al.** Isolation of Mycobacterium avium complex from water in the United States, Finland, Zaire and Kenya. J Clin Microbiol. 1993 ; 5 : 30.

93. **Andréjak C, Thomsen V, Johansen IS, et al.** Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 21.
94. **Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, et al.** Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in south African gold- miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 94-9.
95. **Morita H, Usami I, Torii M, et al.** Isolation of nontuberculous mycobacteria from patients with pneumoconiosis. *J Infect Chemother* 2005 ; 11 : 89-92.
96. **Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al.** Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Prospective study of a distinct pre-existing syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 1066-74.
97. **Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF.** Gastroesophageal reflux disease, acid suppression and *Mycobacterium avium* complex disease. *Chest* 2007 ; 131 : 1166-72.
98. **Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, et al.** Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007 ; 131 : 1825-30.
99. **Salama C, Policar M, Venkataraman M.** Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 35-40.
100. **Graham JC, Tweddle DA, Jenkins DR, et al.** Non-tuberculous mycobacterial infection in children with cancer. *Eur Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 : 394-7.
101. **Doucette K, Fisherman JA.** Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1428-39.
102. **Patel R, Roberts GD, Keating MR, et al.** Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994 ; 19 : 263-73.
103. **Marras TK, Daley CL.** Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002 ; 53 : 553-67.
104. **Field SK, Cowie RL.** Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006 ; 129 : 1653-72.

105. **McGrath EE, Blades Z, McCabe J, et al.** Nontuberculous mycobacteria and the lung : From suspicion to treatment. *Lung* 2010 ; 188 : 269□82.
106. **Malouf MA, Glanville AR.** The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1611□6.
107. **Banks J, Hunter AM, Campbell IA, et al.** Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi*: review of treatment and response. *Thorax* 1984 ; 39 : 376□82.
108. American Thoracic Society. Diagnosis standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. New York: American Lung Association. 1974 ; 44 : 25.
109. **Stout JE.** Evaluation and management of patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006 ; 4 : 981□93.
110. **Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al.** Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005 ; 127 : 664□71.
111. **B. Carbonnelle et J. Grosset.** Azay Mycobactéries: groupe d'étude sur les mycobactéries créé en 1994.
112. **Carbonnelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J, Pernot.** Mycobactéries. Mycobactérioses. *Cahier de Formation Biologie Médicale*. 2003 ; 2 : 29.
113. **Cattoir V.** Identification moléculaire des mycobactéries et détection de la résistance aux antibiotiques. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 : 405□13.
114. **Glassroth J.** Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008 ; 133 : 243□51.
115. **Taiwo B, Glassroth J.** Nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2010 ; 24 : 769□89.
116. **Emmons W., Reichwein B., Winslow D.L.** *Rhodococcus* Infection in the patient with AIDS : literature review and report of an unusual case. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 91□6.
117. **Johnson J.A., Prescott J.F., Markham R J F.** The pathology of experimental *Corynebacterium equi* infection in foals following intrabronchial challenge. *Vet Pathol*. 1983 ; 20 : 440□9.
118. **Nordmann P, Caumes E, Grosser J, Gentilini M.** Pneumopathie alvéolaire récidivante à *R. equi* chez un patient atteint de SIDA. *Med Mal Infect* 1991 ; 21 : 19□21.

119. **Martens R.J, Fiske R.A, Renshaw H. W.** Experimental subacute foal pneumonia Induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*. *Equine Vet J* 1982 ; 14 : 111-116.
120. **Harvey R.L, Sunstrumd C.** *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Infect Dis.* 1991 ; 13 : 139-45.
121. **Germain P., Deville J., Remy G., Dropsy G.** A propos d'une observation d'infection humaine à *Corynebacterium equi*. *Méd Mal Infect* 1975 ; 5 : 194-197.
122. **Pelouxy., Durand J.M., Fosse T.** Péritonite *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* chez un cirrhotique. *Sere Hp Paris* 1985 ; 61 : 2441-2442.
123. **Chatelain R., Hild J., Woelt B., Wiederkehr J.L., Mengus C.** Septicémie à *Corynebacterium equi* chez un malade traité par immunodépresseurs pour maladie de Hodgkin. *Méd Mal Infect* 1980 ; 10 : 182-184.
124. **Hansen W., Graz G., Ploton C., Freney J., Fleurette D.** Septicémie *Rhodococcus equi*. A propos d'un cas chez un immunodéprimé. *Méd Mal Infect* 1990 ; 20 : 609-612.
125. **Allen U.D., Niec A., Kerem E., Greenberg M., Gold R.** *Rhodococcus equi* pneumonia in a child with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 656-658.
126. **Egawa T., Hara H., Kawase I., Masuno T., Asari S., Sakurai M., Kishimoto S.** Human pulmonary infection with *Corynebacterium equi*. *Eur Resp J* 1990 ; 3 : 240-242.
127. **Prescott JF.** *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 1991 ; 4 : 20-34.
128. **Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP. Kuhls TL. Slater LN.** *Rhodococcus equi* infections in humans: 12 cases. *Medicine* 1994 ; 73 : 119-132.
129. **Zink MC, Yager JA, Prescott JF, Fernando MA.** Electron microscopic investigation of intra-cellular event after ingestion of *Rhodococcus equi* by foal alveolar macrophages. *Vet Microbiol* 1987 ; 14 : 295-305.
130. **Fierer J, Wolf P. Seed L. Noonan K, Haghighi P.** Non pulmonary *Rhodococcus equi* infection in patients with AIDS. *J Clin Pathol* 1987 ; 40 : 556-558.
131. **Novak R, Polisky EL, Janda WM, Libertain CM.** Osteomyelitis caused by *Rhodococcus equi* in a renal transplant recipient. *Infection* 1988 ; 16 : 186-188.

132. **Macneil M.M., Brown J.M., Lasker B.A.** Evaluation of beta-lactam resistance among clinical Isolates of *Rhodococcus equi*. XXXIst Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago. 1991;
133. **Clave D., Archambaud M., Rouquet R.M., Massip P., Moatti N.** Activité de 21 antibiotiques sur *Rhodococcus equi*. Xème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Pads. 1990 ; 2 : 87.
134. **Decre D., Bure A., Pagon B., Philippon A., Bergogne-Berezin E.** In vitro susceptibility of *Rhodococcus equi* to 26 antibiotics. XXXth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta. 1990 ; 4 : 58-70.
135. **Nordmann P., Ronco E.** Activité in vitro de 34 antibiotiques et d'associations d'antibiotiques sur *Rhodococcus equi*. XIème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris. 1991 ; 7 : 43.
136. **Rouquet R., Clave D., Massip P., Moatti N., Leophonte P.** Imipenem-vancomycin for *Rhodococcus equi* pulmonary infection in HIV positive patient (letter). Lancet 1991 ; 337 : 375.
137. **Parquin F., Matheron S.** *Rhodococcus equi* pneumonia in AIDS : a therapeutic challenge. XXXth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta. 1990 ; 11 : 52.
138. **Pialoux G., Fournier S., Dupont B., Fleury J., Sansonety Ph., Goldstein F.** Abscès pulmonaire *Rhodococcus (Corynebacterium) equi* et infection à VIH : 2 cas. XIème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris. 1991;
139. **Sisera G., Romeu J., Clotet B., Velasco P. Arnal J., Rius F., Foz M.** Relapsing systemic Infection due to *Rhodococcus equi* in a drug abuser seropositive for human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1991 ; 13 : 509-10.
140. **Longue/Sorgho L.C., Cissé R., Ouedraogo M. et al.** Les aspects radiologiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive de l'adulte dans un pays à forte prévalence de tuberculose/VIH. Sidanet 2005 ; 2 : 870.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

➤ أن أراقب الله في مهنتي

➤ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

➤ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

➤ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

➤ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة الرباط



أطروحة رقم: 27

سنة: 2019

تعفنات الجهاز التنفسي بالإكتيريا بطيئة النمو

أطروحة:

قدمت و نوقشت علانية يوم :
من طرف

الآنسة : لمخوادم خديجة

المزداة في 09 يناير 1994 بأسفي

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مضادات حيوية، باكتيريا، تعفن، نمو بطيء، رئة.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس	السيد ميمون زوهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
	السيد ياسين سخوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
	السيدة سعيدة طلال
	أستاذة في علم الكيمياء الحيوية
	السيدة سكيانة الحمزاوي
	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
	السيد أحمد كوزي
	أستاذ في طب الأطفال