



Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine  
Département de pharmacie



## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

# Les Mycobactéries Pathogènes

**Réalisé et présenté par:**

- ✓ BOUAOUNE WIDJEDANE
- ✓ BOUCHAIR HADJER
- ✓ BENNABET MARWA

**Encadré par:**

**Pr. SEMRA ZAHIA**

**Membre de jury:**

**Pr. AIT KAKI**

**Dr. BENKHEMISSA**

**Année Universitaire : 2022-2023**

## Table des matières

<b>REMERCIEMENT :</b> .....	2
<i>Dédicace</i> .....	4
<i>Dédicace</i> .....	5
Liste des Figures .....	9
Liste des Tableaux: .....	11
Liste des abréviations: .....	12
Introduction : .....	2
1. Historique.....	5
2. définition et morphologie .....	6
<b>2.1. Définition</b> .....	6
<b>2.2. Morphologie</b> .....	6
3. Classification .....	9
➤ Les mycobactéries tuberculeuses:.....	11
➤ Les mycobactéries non tuberculeuses: .....	13
➤ Mycobacterium leprae .....	14
4. Caractéristiques .....	15
• Caractères cultureux .....	15
• Résistance aux agents physiques et chimiques .....	16
• Agents physiques.....	16
• Agents chimiques .....	16
• Production d'acidenicotiniqueouNiacine .....	17
• Réduction des nitrates en nitrites .....	17
• Activitécatalasique .....	17
• Hydrolyse du tween 80.....	17
5. <b>Epidémiologie des infections à mycobacteries pathogènes</b> .....	17
5.1. Epidémiologie de la tuberculose.....	17
<b>5.2. Epidémiologie de la lèpre</b> .....	21
<b>5.3. Epidémiologie des infections à mycobacteries atypiques</b> .....	23
6. Physiopathologie des infections à mycobacteries .....	27
6.1. Physiopathologie de la tuberculose.....	27
- Primo-infection.....	28
- Tuberculose de réactivation .....	30
- Tuberculoses extra pulmonaires .....	30

6.2.	Physiopathologie de la lèpre .....	31
6.3.	Physiopathologie des infections par les mycobactéries non tuberculeuse .....	34
7.	Le pouvoir pathogène dues à mycobactéries : .....	39
7.1.	La tuberculose .....	39
7.1.1.	Agent pathogène .....	39
7.1.2.	Les types de la tuberculose .....	40
-	Tuberculose post-primaire .....	41
•	Co-infection Tuberculose - VIH/sida.....	41
7.1.2.2	La tuberculose extra pulmonaire.....	42
•	La tuberculose miliaire .....	42
7.1.2.3.	<b>Les autres formes de tuberculose</b> .....	47
7.2.1.	<b>Agent pathogène</b> .....	48
7.2.2.	<b>Les manifestations clinique de la lèpre</b> .....	49
•	<b>La lèpre indéterminée</b> .....	49
•	<b>Lèpre lépromateuse</b> .....	50
•	<b>Cas dimorphes</b> .....	51
•	<b>neuropathie</b> .....	52
-	Atteinte neurologique dans la forme lépromateuse .....	54
-	Atteinte neurologique dans la forme borderline.....	54
•	Lesions oculaire.....	54
7.3.1.	<b>L'ulcère de Buruli</b> .....	59
7.3.1.2.	<b>Les manifestations dues à M ulcerans</b> .....	59
✓	Le stade pré-ulcératif .....	60
✓	Le stade d'ulcération .....	61
✓	Le stade de cicatrisation-séquelles.....	61
-	Formes sténosantes de la MC du grêle.....	68
✓	La manifestation clinique caractéristique d'une sténose .....	68
-	Formes fistulisantes de la MC du grêle.....	68
7.3.3.	<b>Pouvoir pathogène causée par M abscessus</b> .....	69
7.3.3.1.	<b>Agent pathogène</b> .....	69
8.	<b>Diagnostic des infections à mycobacteries</b> .....	76
8.1.	<b>Prélèvement</b> .....	76
	il faut absolument éviter de contaminer les échantillons. On les recueille dans un tube ou un pot stérile. Puis on les conserve à + 4°C jusqu'au traitement.[87].....	76

<b>8.2. Colorations et examens microscopiques</b> .....	77
<b>8.3. Culture :</b> .....	80
• homogénéisation- décontamination .....	80
• milieux de culture.....	81
<b>8.4. L'antibiogramme</b> .....	83
<b>9. Antibiotiques utilisés:</b> .....	97
<b>10. Traitement des infections à mycobacteries</b> .....	98
<b>11. La prévention :</b> .....	102
11.1. La prévention de la tuberculose .....	102
11.2. La prévention des mycobactéries atypiques.....	102
• lutter contre les facteurs favorisants .....	102
• préventions de la contaminations iatrogène .....	103
• vaccination par le BCG.....	104
• Chimio prophylaxie .....	104
11.3. Prévention de la lèpre .....	105
<b>Conclusion</b> .....	107
<b>Liste des références</b> .....	109



Nom et Prénom : Widjedane BOUAOUNE  
Hadjer BOUCHAIR  
Marwa BENNABET  
Titre : **Les Mycobactéries Pathogènes**  
Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en  
Sciences Médicales en Pharmacie



## Résumé

Les mycobactéries sont responsables de nombreuses pathologies en médecine humaine, notamment les espèces du complexe tuberculosis, agents de la tuberculose. Cette maladie frappe plus de 9 millions de personnes par an dans le monde et provoque environ 2 millions de décès. D'autres espèces (*Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium ulcerans*) sont aussi responsables d'infections appelées mycobactérioses qui surviennent généralement dans des contextes cliniques particuliers. Le diagnostic traditionnel des infections mycobactériennes repose sur l'examen direct et la culture. Même si le temps de culture a été considérablement raccourci grâce aux techniques en milieu liquide, l'isolement des bacilles et leur identification phénotypique nécessitent encore plusieurs semaines, de même que l'étude de la sensibilité aux antituberculeux. Le séquençage de différentes cibles génomiques (*rrs*, *rpoB*, *gyrB*, espace intergénique 16S-23S, *hsp65*) permet quant à lui des identifications précises et rapides, nécessitant cependant l'accès à un séquenceur. Enfin, la détection génotypique de la plupart des résistances pourra être envisageable grâce à notre meilleure compréhension des modes d'action des différents antibiotiques. Ainsi, la mise en évidence de mutations majeures dans les principaux gènes cibles (*rpoB*, *katG*, *embB*, *pncA*, *gyrA*, *rrl*) pourrait constituer une détection efficace et rapide de la résistance même si ce moyen n'est jusqu'à présent appliqué que pour la détection de la résistance à la rifampicine. Enfin, cette approche, réservée aux laboratoires de référence, ne peut remplacer à l'heure actuelle l'antibiogramme. La prise en charge des infections à MNT, compte tenu de l'augmentation des patients « à risque », est un véritable enjeu. De nombreuses études sont à réaliser pour améliorer les critères d'infection et pour trouver les associations thérapeutiques optimales. La prévention des infections à mycobactéries peut en théorie reposer sur la prévention des facteurs favorisants : l'hygiène envers les sources de contamination, indirectement la vaccination par le BCG et le traitement prophylactique des patients fortement immunodéprimés.

Mots clés : mycobactéries- tuberculose- diagnostic-antibiogramme

Directeur de thèse : Zahia SEMRA

Année Universitaire : 2022-2023



Nom et Prénom : Widjedane BOUAOUNE  
Hadjer BOUCHAIR  
Marwa BENNABET  
Titre : **Les Mycobactéries Pathogènes**  
Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en  
Sciences Médicales en Pharmacie



### Abstract

Mycobacteria are responsible for many pathologies in human medicine, including the species of the tuberculosis complex, agents of tuberculosis. This disease affects more than 9 million people a year worldwide and causes about 2 million deaths. Other species (*Mycobacterium avium* intracellulare, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium ulcerans*) are also responsible for infections called mycobacteriosis that usually occur in specific clinical settings. The traditional diagnosis of mycobacterial infections is based on direct examination and culture. Even if the culture time has been considerably shortened because of the techniques in liquid medium, the isolation of the bacilli and their phenotypic identification still require several weeks, The sequencing of different genomic targets ( rrs, rpoB, gyrB, intergenic space 16S 23S, hsp65) allows precise and rapid identifications, however requiring access to a sequencer. Finally, the genotypic detection of most of the resistance may be possible thanks to our better understanding of the modes of action of the different antibiotics. Thus, the detection of major mutations in the main target genes (rpoB, katG, embB, pncA, gyrA, rrl) could constitute an effective and rapid detection of resistance even if this means is so far only applied for the detection of resistance to rifampin. Finally, this approach, which is reserved for reference laboratories, cannot at present replace the antibiogram. Management of NCD infections, given the increase in “at-risk” patients, is a real issue. Many studies are needed to improve infection criteria and to find optimal therapeutic combinations. Prevention of mycobacterial infections can theoretically be based on the prevention of factors can theoretically favouring: hygiene against sources of contamination, indirectly vaccination by BCG and prophylactic treatment of highly immunocompromised patients

**keywords:** mycobacteria-tuberculosis-diagnosis-susceptibility

Directeur de thèse : Zahia SEMRA

Année Universitaire : 2022-2023



Nom et Prénom : Widjedane BOUAOUNE  
Hadjer BOUCHAIR  
Marwa BENNABET  
Titre : **Les Mycobactéries Pathogènes**  
Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en  
Sciences Médicales en Pharmacie



### ملخص:

تسبب البكتيريا السلالات المتعددة الأمراض في الطب البشري، ولا سيما سلالات مجموعة المتقطرة، وهي العوامل المسببة للسل. تصيب هذه الحالة أكثر من 9 ملايين شخص سنويًا في العالم وتتسبب في وفاة حوالي 2 مليون شخص. هناك أيضًا سلالات أخرى (مايكوباكتيريوم أفيوم إنتر اكيليار، مايكوباكتيريوم كانساس، مايكوباكتيريوم زينوبي، مايكوباكتيريوم أولسيرانس) المسؤولة عن العدوى المعروفة باسم السل الغير توبي، والتي تحدث عادةً في سياقات سريرية معينة. يعتمد التشخيص التقليدي للعدوى بالبكتيريا على الفحص المباشر والزرع. وعلى الرغم من أن وقت الزرع قد تم اختصاره بشكل كبير بفضل تقنيات الزراعة في وسط سائل، إلا أن عزل البكتيريا وتحديد هويتها بنوعية ظاهرية مازال يتطلب عدة أسابيع، بالإضافة إلى دراسة الحساسية لمضادات السل. من ناحية أخرى، يمكن توجيه التعرف الدقيق والسريع على الجينومات المستهدفة (rrs)، gyrB، rpoB، الفضاء بين الجيني S-23S16، (hsp65)، مع ضرورة الوصول إلى جهاز تسلسل. وأخيرًا، يمكن أن يكون الكشف الجينوتيبي لمعظم المقاومات ممكنًا بفضل فهمنا الأفضل لأوضاع عمل المضادات المختلفة. وبالتالي، فإن تحديد التحولات الرئيسية في الجينات المستهدفة الرئيسية (rpoB)، katG، embB، pncA، gyrA، rrl) يمكن أن يشكل كشف فعال وسريع للمقاومة، حتى لو تم تطبيق هذه الطريقة حتى الآن فقط لكشف مقاومة الريفامبيسين. وفي النهاية، فإن هذا النهج، الذي يحتاج إلى مختبرات مرجعية، لا يستطيع حاليًا أن يحل محل اختبار الحساسية للمضادات الحيوية. إدارة العدوى الناجمة عن البكتيريا غير السليلية، نظرًا لزيادة عدد المرضى "ذوي المخاطر"، هي تحدي حقيقي. هناك حاجة إلى إجراء العديد من الدراسات لتحسين معايير التشخيص وإيجاد تراكيب علاجية مثلى. من الممكن في النظرية أن تعتمد الوقاية من العدوى بالبكتيريا على الوقاية من العوامل المساعدة، مثل النظافة في مصادر التلوث، وبشكل غير مباشر التطعيم باللقاح ضد السل، والعلاج الوقائي للمرضى ذوي ضعف في جهاز المناعة.

الكلمات الرئيسية: البكتيريا، السل، التشخيص، اختبار الحساسية للمضادات الحيوية.

Directeur de thèse : Zahia SEMRA

Année Universitaire : 2022-2023