

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE - ALGER

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة - الجزائر

**PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

Thème

**LA TUBERCULOSE ET
L'ANTIBIORESISTANCE
CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME**

Présenté par : LIMANE Imad.

Soutenu le : 20 juin 2009

Les membres du jury :

- Président : KHELEF D. Maitre de Conférences à l'ENSV.
- Promotrice : AIT OUDHIA K. Maître Assistante Classe A à l'ENSV.
- Examinatrice: BENATALLAH A. Maître Assistante Classe B à l'ENSV.
- Examineur : ADJERAD O Maître Assistant. Classe B à l'ENSV.

Année universitaire : 2008-2009



Remerciements

*Tout d'abord, nous tenons à remercier DIEU,
le tout puissant qui a éclairé notre chemin.*

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à :

*Notre promotrice Mademoiselle Ait-Oudhia Khatima pour avoir accepté de
diriger ce travail avec patience et compétence et pour ses précieux conseils
et toute l'attention qu'elle nous a accordé tout au long de ce travail.*

*Monsieur KHELEF Djamel, qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider notre jury d'appréciation.*

*Mademoiselle Benatallah Amel sans qui ce travail n'aurait jamais pu
prendre forme.*

Monsieur ADJRAD Omar, qui ne nous a jamais refusé le moindre effort.

Puissent-ils trouver en cet essai l'expression de nos respects les plus distingués.

Nous tenons aussi à remercier les employés de la bibliothèque et du service informatique.

*Enfin, nous remercions tous ceux et toutes celles qui ont contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*





DEDICACES

*Louanges à Allah, Maître de l'Univers.
Paix et Salut sur notre Prophète Mohammed*

A mes parents qui ont consenti d'énormes sacrifices pour me voir réussir, pour l'enseignement de la vie et pour l'éducation qu'ils m'ont donnée et tous les conseils et encouragements qu'ils n'ont cessé de me prodiguer durant mes études.

Je leur dois reconnaissances et gratitude.

A mes frères Tarek, Fouad et le petit Zico.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de mon respect.

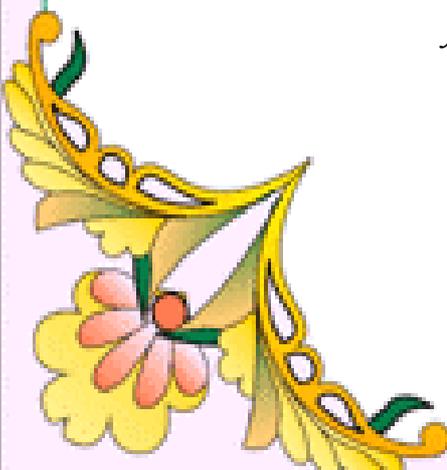
A toute ma grande famille, grands et petits.

A tous mes amis d'enfance : Nabil, Hamdi et Nacer.

A mes intimes Rachid, Takfarinas, Haroune, Amor et tous ceux que ne peut contenir cette feuille.

A mes camarades de promotion 2009 que j'apprécie beaucoup.

A vous tous, merci pour votre amitié.



LIMANE IMAD

Liste des abréviations

B.C.G : bacille de Calmette et Guérin.

cm : centimètre.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

Ex : exemple.

E. coli : Escherichia coli.

Gram (+) : Gram positif.

Gram (-) : Gram négatif.

h : Heure.

HSR : hypersensibilité retardée.

INH: isoniazide.

IFN- γ : l'interféron gamma.

INSP : Institut national de la santé publique.

mg : milligramme.

ml : millilitre.

mm : millimètre.

mn: minute.

M.africanum: *Mycobactérium africanum*.

M.avium: *Mycobactérium avium*.

M. bovis: *Mycobactérium bovis*.

M. kansasii: *Mycobactérium kansasii*.

M.lapreamuruim: *Mycobactérium lapreamuruim*.

M.leprae: *Mycobactérium leprae*.

M.microti: *Mycobactérium microti*.

M.paratuberculosis: *Mycobactérium paratuberculosis*.

M.tuberculosis: *Mycobactérium tuberculosis*.

nm: nanomètre.

PPD : « Purified Protein Derivative » dérivé protéique purifié de tuberculine.

PAS : Acide para-amino-salicylique.

VIH : virus d'immunodéficience humain.

°C : degré Celsius

ug/ml : microgramme par millilitre.

µm : micromètre.

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principales mycobactéries actuellement reconnues annexes.

Tableau 2 : Pathogénie et évolution de la tuberculoseannexes.

Tableau 3 : Tableau synoptique des divers moyens de mise en évidence de mycobactéries dans un prélèvementannexes.

Tableau 4 : Antibiotiques auxquels aucune résistance plasmidique n'a été détectéeannexes.

Tableau 5 : Résistance (R) secondaire de M.tuberculosis à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP) chez les malades de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) qui ont rechuté après un traitement antérieurannexes.

Tableau 6: Résistance (R) primaire de M.tuberculosis aux antibiotiques chez les malades non encore traités de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.....annexes.

Tableau 7 : Les antituberculeux de 1ère ligne utilisés dans la stratégie DOTS dans les pays en voie de développementannexes.

SOMMAIRE

Introduction.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I : LA TUBERCULOSE ANIMALE ET HUMAINE

I. Généralité.....	3
I.1. Historique.....	3
I.2. Etude de l'agent pathogène.....	4
I.3. Photogénie.....	8
I.4. Expression clinique.....	12
I.5. Epidémiologie.....	15
I.6. Diagnostic.....	17
I.7. Prophylaxie.....	17

CHAPITRE II :LA TUBERCULOSE ET L'ANTIBIORESISTANCE

II.1. Définition.....	21
II.2. Résistance naturelle.....	21
II.3. Résistance acquise.....	22
II.4. Mécanisme de la résistance aux antibiotiques.....	23
II.5. La résistance du bacille tuberculeux aux antibiotique... ..	24
II.5.1. La nature de la résistance.....	24
II.5.2. La fréquence de la résistance.....	25
II.5.3. La mesure de la résistance.....	26
II.5.4. La mesure de la résistance.....	26

II.6. Traitement de la Tuberculose Humaine.....	27
II.7. L'antibiorésistance Chez L'homme.....	28
II.8. La situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire.....	29
II.9. La situation de l'antibiorésistance en médecine humaine.....	30
CONCLUSION.....	31
Référence bibliographiques.....	32
Annexes.....	36

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

A la fois fléau économique et zoonose majeure, la tuberculose sévit encore à l'état enzootique dans de très nombreux pays. Les différents types de bacilles responsables de cette maladie, ubiquitaires et très résistants dans la nature, se montrent pathogènes pour toutes les espèces animales et pour l'homme, avec intertransmissibilité possible. En outre, son mode insidieux de propagation confrère à l'infection tuberculeuse un caractère peu spectaculaire où les animaux infectés latents, porteurs et excréteurs de germes, sont beaucoup plus nombreux que les malades avérés (Thorel M-F, 2003).

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à l'homme et à de nombreuses espèces animales, principalement chronique, mais aussi occasionnellement suraiguë, provoquée par des bactéries appartenant au genre *Mycobactérium* (BENET et al, 2006).

La tuberculose est une maladie encore très répandue ; 7 millions de sujets sont contagieux dans le monde, dont les trois quarts dans des pays en voie de développement.

Chaque année, 3,5 millions de nouveaux cas sont recensés et le nombre de personnes infectées chaque année est estimé à 5 à 8 millions. Environ 2 à 3 millions de personnes meurent encore de tuberculose chaque année (AVRIL et al, 1992).

En Algérie, la tuberculose humaine était, et reste à ce jour un problème de santé publique, elle a été l'une des premières maladies à bénéficier d'un programme national de lutte (1965). Au cours de l'année 2005, l'INSP a enregistré 19 713 cas de tuberculose avec un taux d'incidence annuel de : 60.62 cas pour 10 000 habitants.

La tuberculose animale est une maladie contagieuse, très dangereuse, s'étend lentement et insidieusement au sein des effectifs animaux ce qui lui confère un aspect enzootique ; La tuberculose bovine entraîne une réduction de la production laitière, de la valeur des carcasses et des performances de la reproduction (THOREL, 2003)

Le traitement de la tuberculose animale est une opération hasardeuse et dangereuse qui doit être proscrite. En effet, d'une part, les résultats d'un traitement (coûteux) de l'animal sont aléatoires, et peuvent donc créer un faux sentiment de sécurité pour l'éleveur, et d'autre part, l'emploi de produits antimycobactériens en médecine vétérinaire peut conduire à la sélection de mycobactéries résistantes, particulièrement redoutables, par la suite, en médecine humaine (THOREL, 2003).

Cette antibiorésistance caractérise une souche bactérienne dont la croissance n'est pas inhibée au contact d'une concentration d'antibiotique empêchant la multiplication de la majorité des autres souches de son espèce (ACAR et al, 1984).

Cette antibiorésistance constitue la principale difficulté actuelle du traitement de la tuberculose humaine qui est normalement simple et efficace.

Pour cela, ce mémoire avait pour objectif :

- Avoir une idée sur la maladie chez l'animal et l'homme ;
- Avoir une idée sur les mécanismes de l'antibiorésistance chez les bacilles tuberculeux ;
- Discuter les conséquences du traitement d'un animal tuberculeux ;
- En fin, essayé de répondre à la question : « *pourquoi est-il strictement interdit de traiter un animal tuberculeux ?* ».

Pour se faire, notre projet de fin d'études a été divisé en trois parties :

- Etude de la maladie animale et humaine ;
- L'antibiorésistance ;
- Discussion sur les conséquences du traitement des animaux tuberculeux.

Chapitre I

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à l'homme et à de nombreuses espèces animales. Elle est due à divers espèces bactériennes appartenant au genre *Mycobacterium* : *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.avium* (BENET et al ; 2006).

Elle est caractérisée, cliniquement, par une évolution le plus souvent chronique et un grand polymorphisme, anatomiquement, par des lésions inflammatoires : les tubercules (BENET et al ; 2006).

Toutes les espèces de vertèbres peuvent être atteintes spontanément par des bacilles tuberculeux (BENET et al ; 2006).

Sur le plan économique, la tuberculose animale entraîne des pertes en viandes (saisies aux abattoirs), en lait et gêne l'exportation (BENET et al ; 2006).

I.1. Historique :

La tuberculose est l'une des maladies les plus anciennes. Des lésions osseuses du mal de Pott (localisation vertébrale de la tuberculose) ont été trouvées sur des squelettes de l'âge de pierre et sur des momies égyptiennes et péruviennes (WATTS et LIFESO, 1996).

En 1810 : Laennec découvre le stéthoscope pour l'auscultation, effectue une étude clinique et nécropsique complète de la maladie qui lui permet d'affirmer l'unicité de la tuberculose. Il eut également le mérite de soupçonner la nature tuberculeuse de la maladie «perlière ou pommelière » des bovidés. En 1865, VILLEMIN démontra l'inoculabilité de la tuberculose humaine au lapin, et l'année suivante, affirma l'unicité de la tuberculose humaine et bovine ; l'injection au lapin de substances virulentes provenant de l'homme ou du bovin entraînait la même maladie (VILLEMIN, 1865).

En 1882, Koch décrit le bacille qu'il vient d'observer dans des lésions d'origine humaines, bovine, aviaire ; il attribut au même agent causal les trois formes de la maladie (KOCH, 1882).

Rivolta en 1889 et Maffucci en 1890 démontrent la spécificité de l'infection aviaire (THOREL, 2003).

En 1891, Koch décrit la réaction de l'hypersensibilité retardée appelée phénomène de Koch (TISON ET CARBONNELLE, 1972).

De 1908 à 1920 : une souche de *M. bovis* fut repiquée sur pomme de terre biliée par Calmette et Guérin. Le B.C.G (Bacille de Calmette et Guérin) fut appliqué à l'Homme pour la première fois en 1921 et l'a été depuis sur un milliard de personnes (BENET et al ; 2006). Tous les travaux effectués depuis le début de siècle ont permis, d'une part l'individualisation au sein du genre *Mycobacterium* de nombreuses espèces dont les caractères culturels et enzymatiques sont actuellement bien connus, d'autre part d'harmoniser un certain nombre de tests simples qui devraient permettre à tous les laboratoires de procéder à l'identification de la plupart des mycobactéries rencontrées chez l'homme et chez l'animal (THOREL, 2003).

I. 2. Etude de l'agent pathogène

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille de *Mycobacteriaceae* qui est constituée par des Actinomycetales dont le pseudo mycélium rudimentaire se présente habituellement sous la forme de petits bacilles, immobiles, ayant parfois des éléments renflés, uniforme ou ramifiés (GROSSET et BOISVERT, 1982).

Plusieurs dizaines d'espèces sont maintenant identifiées, certaines d'entre elles sont des parasites stricts de l'homme et des animaux : *M.tuberculosis*, *M.africanum*, *M.bovis*, *M.ulcerans*, *M.avium*, *M.leprae*, *M.lapreamurum*, *M.paratuberculosis*, *M.microti*. D'autres, plus nombreuses, sont principalement saprophytes ou commensales de l'homme et des animaux (GROSSET et BOISVERT, 1982).

Dans la famille des mycobactéries, on distingue trois groupes (Annexe : Tableau 1) :

- les mycobactéries pathogènes.
- les mycobactéries opportunistes.
- les mycobactéries saprophytes.

Ces deux dernières catégories sont qualifiées d'atypiques (BENET et al ; 2006).

Il s'agit d'un bacille de 2 à 5 μ m de long et de 0,3 μ m de large, rectiligne ou plus ou moins incurvé, aux extrémités arrondies et immobile. Ce bacille est non capsulé, non sporulé.

Dans les produits pathologiques il se présente sous forme isolée ou en petits amas. En culture on peut observer des formes coccoïdes ou filamenteuses (AVRIL et al, 1992). A la coloration, il s'agit de bacilles difficilement colorables par les colorants usuels, ce sont les colorations de Ziehl-Neelsen et l'auramine qui les mettent plus en valeur.

- Dans le cas de la coloration de Ziehl-Neelsen, le colorant utilisé est de la fuchsine phéniquée; les mycobactéries apparaissent en rosé sur fond bleu en microscopie à immersion.
- Dans le cas de la coloration à l'auramine O, les bacilles colorés ont une teinte vert-jaune en microscopie à fluorescence après excitation à 434 nm (AVRIL et al, 1992).

Les mycobactéries contiennent dans leur paroi des acides mycoliques qui sont des structures lipidiques responsables de la propriété « d'acido-alcool-résistance » des bactéries.

Au Microscopie électronique, La structure de la bactérie est semblable à celle des autres bactéries ; chez les bactéries quiescentes on trouve des granulations de poly phosphates et de poly-P-hydroxybutyrate. L'ADN des bactéries en croissance est associé à des mésosomes (AVRIL et al, 1992).

Les mycobactéries se caractérisent par ces exigences de culture et par sa lenteur de croissance (GROSSET et BOISVERT, 1982). Les conditions physico-chimiques nécessaires à leur croissance sont les suivantes :

- Strictement aérobies, toute diminution de l'apport en oxygène entrave sa culture (ZOPF et al, 1896).
- Température optimum de croissance : 35 à 37°C (AVRIL et al, 1992).
- Le pH des milieux de culture peut être compris entre 4.8 et 8, avec un optimum légèrement au-dessous de la neutralité : 6.7 (ZOPF et al, 1896).
- De l'humidité est nécessaire à la culture ainsi que du 5 à 10 % sur les milieux géloses
- Besoins nutritifs : - Source d'azote : asparagine ou acide glutamique.
 - Source de carbone : glycérol (0,75 %) pour *M. tuberculosis*.
 - Pyruvate sodique (0,48 %) pour *M. bovis*.
 - Sels (phosphates, potassium, magnésium, citrate de fer).

- Les acides gras du milieu de culture ont une action inhibitrice sur la croissance bactérienne, cette action peut être levée en diluant l'inoculum dans une solution d'albumine. (AVRIL et al, 1992).

En culture le milieu de Løwenstein-Jensen est le milieu de référence pour la détermination de la nature eugonique ou dysgonique des colonies. Le *M. tuberculosis* forme des colonies rough (R) (eugonique), rugueuses, friables, en chou-fleur, opaques, difficiles à émulsionner, beige-crème et se détachant facilement du milieu de culture. *M. bovis* forme des colonies smooth (S) (dysgoniques), petites et faciles à émulsionner. *M. africanum* est le plus souvent dysgonique avec un centre acuminé. Ces deux dernières espèces poussent mieux sur ce milieu additionné de pyruvate (AVRIL et al, 1992).

Le milieu de COLET SOS, bien que plus coûteux, donne souvent des colonies beaucoup plus volumineuses que le milieu de Jensen. *M. bovis* y pousse plus facilement car ce milieu contient du pyruvate en plus du glycérol. On décrit trois types de milieux de COLET SOS :

- Celui à 4 % de gélatine pour bactéries aérobies et en « bon état »,
- Celui à 20 % de gélatine pour les bactéries plutôt micro aérophiles,
- Celui additionné de pulpe d'organes de singe.

Seuls les deux premiers sont utilisés actuellement. (AVRIL et al, 1992).

Cependant afin de pallier les inconvénients de milieu de Lowenstein-Jensen, Middle brook a mis au point des milieux semi-synthétiques gélosés. Ces milieux, désignés selon leur degré d'enrichissement sous les noms de 7H10 et 7H11, contiennent plus de constituants constants (sels minéraux, glucose, fraction V d'albumine bovine), des acides aminés, du pyruvate de sodium, de la catalase, etc. ils permettent la bonne croissance de bacilles tuberculeux, dans des conditions atmosphériques contenant 10% de CO₂. (GROSSET et BOISVERT, 1982).

De toutes les bactéries, les mycobactéries sont celles dont on peut extraire la plus grande quantité de lipides : 20 à 45 %. Ceux-ci représentent 60 % des constituants de la paroi (GROSSET et BOISVERT, 1982).. Sa structure de base est représentée par un peptidoglycane lié d'une manière covalente avec un mycolate d'arabinogalactane et autres constituants :

Peptidoglycane : Sa composition est analogue à celle du peptidoglycane des autres bactéries (AVRIL et al, 1992).

Arabinogalactane: Ce polyoside est caractéristique des bactéries des genres *Mycobacterium*, *Corynebacterium*, *Nocardia*. C'est une haptène (AVRIL et al, 1992).

Acides mycoliques : Ce sont des acides gras ramifiés et hydroxylés formés de 60 à 90 atomes de carbone. Ces acides mycoliques sont responsables de l'acido-alcoolrésistance des mycobactéries (AVRIL et al, 1992).

Mycolate d'arabinogalactane : Le lipopolysaccharide des bacilles à Gram (-) est remplacé par le mycolate d'arabinogalactane (AVRIL et al, 1992).

Mycosides : Ce sont des glycolipides et des peptidoglycolipides.

Le cord-factor : responsable de la formation de « cordes serpentes » chez *M. Tuberculosis* en milieu liquide de Youmans : il s'agit d'amas de bacilles groupés en cordes. La présence de ces formations est corrélée à la virulence des bacilles tuberculeux. Le cord-factor n'entraîne pas d'immunité antituberculeuse après injection

Cires: Ce sont des éléments de paroi extractibles par l'alcool éther. Selon leurs propriétés physico-chimiques on en distingue 4 types : A, B, C et D. Les souches virulentes possèdent 6 à 8 % de cires D ; ces dernières peuvent remplacer les mycobactéries dans l'adjuvant complet de Freund qui est utilisé comme un facteur adjuvant de l'immunité (AVRIL et al, 1992).

Protéines : Elles sont le support de l'activité tuberculique et sont extraites du corps bactérien ou du filtrat de culture. Ces protéines injectées par voie intra-dermique permettent de vérifier si un sujet a été au contact de *M. tuberculosis* ou de *M. bovis* :

- si le sujet n'a jamais été tuberculisé, on n'obtiendra pas de réaction locale (ni infiltration cutanée, ni rougeur, ni papule),
- si le sujet a été tuberculisé, ces protéines provoqueront une réaction locale d'hypersensibilité retardée (HSR). Cette réaction est identique avec les différentes mycobactéries de la tuberculose. Il existe des réactions croisées avec des protéines analogues extraites d'autres mycobactéries et appelées sensibles. (AVRIL et al, 1992).

Le bacille tuberculeux est aussi sensible à la chaleur que les autres bactéries non sporulées. Il est détruit par l'autoclave à 120°C pendant 30 minutes et par la chaleur sèche du four Pasteur à 175°C pendant 30 minutes (CANETTI et GROSSET, 1968). Ces germes sont

sensibles à la chaleur et cette propriété est utilisée lors de la pasteurisation du lait pour détruire *M. bovis* (63°C pendant 30 mn) ; par contre ces bactéries résistent à + 4°C (AVRIL et al, 1992).

Le bacille tuberculeux perd rapidement de sa vitalité sous l'action de la lumière solaire ou des rayons ultra-violets (CANETTI et GROSSET, 1968). Ils sont aussi résistants à la dessiccation et restent virulents dans les gouttelettes de Pflügge desséchées (AVRIL et al, 1992).

L'association dessiccation-refroidissement (lyophilisation) est le meilleur procédé de conservation (CANETTI et GROSSET, 1968). À la réfrigération à +4° C, le bacille tuberculeux n'est pas affecté dans sa vitalité pendant plusieurs jours. A -35° C et surtout -76° C, il n'y a pas de diminution notable de la viabilité des bacilles pendant plusieurs mois (CANETTI et GROSSET, 1968).

Grâce à sa forte teneur en lipides, *Mycobacterium tuberculosis* est beaucoup plus résistant que les bactéries usuelles aux désinfectants chimiques. Cette plus grande résistance est employée pour sélectionner les bacilles des autres bactéries dans les produits pathologiques contaminés (CANETTI et GROSSET, 1968).

Les acides et bases détruisent les mycobactéries, mais moins vite que les germes banals. Cette propriété est mise à profit pour décontaminer certains prélèvements (crachats, urines) tout en conservant la viabilité des mycobactéries. Les alcools détruisent les germes de la tuberculose en quelques minutes ; ils sont utilisables sur la peau. L'hypochlorite de Na est tout aussi efficace même dilué au 1/200 avec 10 à 30 mn de contact, mais il n'a pas d'action résiduelle. Le formaldéhyde 3-8 %, le glutaraldéhyde alcalin à 2 % et le phénol à 5% sont aussi actifs, alors que les ammoniums quaternaires n'ont aucune d'action sur les mycobactéries. (AVRIL et al, 1992).

I.3. Pathogénie

La majorité des animaux de laboratoire sont réceptifs à l'inoculation du bacille tuberculeux (CANETTI et GROSSET, 1968). Le cobaye en général est l'animal de choix. Il est sensible à *M. tuberculosis* et à *M. bovis* et toutes les voies d'inoculation sont efficaces. En pratique, on effectue une injection sous-cutanée dans la face interne de la cuisse chez un cobaye ne réagissant pas à la tuberculine :

10 à 15 jours après l'injection apparaît un nodule qui s'ulcère et forme un chancre qui persiste jusqu'à la mort de l'animal.

Puis apparaît une adénopathie satellite qui s'étend à tous les ganglions.

Enfin la mort de l'animal survient en un à trois mois.

A l'autopsie, des nodules blanchâtres sont observés dans la rate, le foie et les poumons ; ces organes contiennent des bacilles tuberculeux.

Le lapin, quant à lui après inoculation de *Mycobactérium tuberculosis* soit par voie intraveineuse à la dose 1/100 mg, soit par voie sous-cutanée à la dose de 1 mg, fait une tuberculose régressive. Le bacille tuberculeux humain est donc non pathogène pour le lapin, ce qui permet de le différencier avec le bacille tuberculeux bovin ; *Mycobactérium bovis* (CANETTI et GROSSET, 1968).

La souris inoculée par voie intraveineuse fait une tuberculose granulite rapidement mortelle (3 à 6 semaines) lorsque la dose d'inoculation atteint 0.1 mg. La poule est réfractaire à l'inoculation de *Mycobactérium tuberculosis*. Le singe fait une tuberculose aiguë, rapidement mortelle. Les bovidés ne sont pas (ou très peu) réceptifs à *Mycobactérium tuberculosis* (CANETTI et GROSSET, 1968).

Chez l'Homme L'homme est très sensible à l'infection tuberculeuse, mais seuls 3 à 5 % des sujets infectés développeront une tuberculose pulmonaire ; ce pourcentage augmente chez les sujets stressés ou vivant dans un environnement confiné (AVRIL et al, 1992).

Il développe en général **une tuberculose primaire** avec un chancre d'inoculation, des adénopathies et éventuellement une dissémination hémotogène des bacilles dans tous les organes.

Les bacilles inhalés (cas le plus fréquent) arrivent préférentiellement dans le lobe moyen ou le lobe inférieur droit et se déposent au niveau de l'alvéole, juste sous la plèvre. Il se produit alors une réaction inflammatoire locale aspécifique : les macrophages alvéolaires phagocytent les bacilles tuberculeux ; ceux-ci poursuivent leur multiplication dans la cellule et la détruisent ; ils sont ainsi libérés, repris par d'autres macrophages et le cycle recommence. Ce chancre d'inoculation réalise donc une alvéolite.

Les bacilles diffusent de ce foyer primaire vers les ganglions loco-régionaux, c'est-à-dire les ganglions trachéo-bronchiques, et s'y multiplient, créant des adénopathies. L'infection se propage aux autres ganglions par voie lymphogène. Parallèlement se développe la réaction d'immunité cellulaire afin de tenter de limiter la dissémination hématogène du germe.

Par les voies lymphatiques efférentes les bactéries peuvent gagner la circulation générale et parvenir à tous les organes (AVRIL et al, 1992).

La guérison est le cas le plus fréquent (95 % des cas), car durant les différentes phases de la tuberculose primaire le sujet développe une hypersensibilité à la tuberculine (4 à 12 semaines). Cette hypersensibilité s'accompagne d'une stimulation de l'immunité cellulaire par augmentation de l'efficacité des macrophages vis-à-vis des bacilles tuberculeux. On observe alors histologiquement la formation du follicule tuberculeux autour de la lésion d'alvéolite : les macrophages se différencient en cellules épithélioïdes et en cellules multinuclées géantes dites de « Langhans » qui se disposent en follicules autour de la lésion qui se caséifie. Le groupement de plusieurs follicules réalise les tubercules visibles macroscopiquement, et qui ont donné leur nom à la maladie (AVRIL et al, 1992).

Les bacilles présents dans les organes sont, soit parfois détruits et la guérison est définitive, soit plus souvent quiescents et aident à maintenir une population de lymphocytes T mémoires spécifiques afin de prévenir toute réinfections par ce germe. Cependant ces germes quiescents peuvent se réactiver (stress, corticoïdes, irradiation, immunodépression). L'immunité spécifique est donc très imparfaite (AVRIL et al, 1992).

Cependant la tuberculose primaire peut évoluer différemment vers **une tuberculose maladie**. Cette dernière se déclare parfois d'emblée après la primo-infection, ou plusieurs années après. Elle est le plus souvent due à un réveil de bacilles quiescents : c'est la tuberculose par réactivation endogène. Parfois la maladie est déclenchée par surinfection avec une nouvelle souche de bacille tuberculeux : C'est la tuberculose par surinfection. Lors de la tuberculose-maladie, tout organe peut être atteint (rein ou articulation) sans atteinte pulmonaire. Chez les nourrissons on observera plus volontiers des méningites et des miliaires tuberculeuses ; à l'adolescence les séreuses seront atteintes plus fréquemment tandis que les localisations pulmonaires seront vues de préférence chez les adultes (AVRIL et al, 1992).

Dans le poumon, lorsque le caséum est mal oxygéné (caséum encore solide ou caséum ramolli non évacué), le nombre de bacilles décroît ; lorsque le caséum est en grande partie évacué

(Cavernes à bronche de drainage ouverte), l'oxygénation est satisfaisante et le nombre de bacilles élevé. La plus grande partie des lésions observées dans la tuberculose pulmonaire semble due à l'action toxique des macrophages activés par les lymphocytes T. Ces macrophages activés libèrent également beaucoup de cytokines (interleukine-1, TNF) qui peuvent avoir un rôle immunorégulateur : blocage de la réponse des lymphocytes T (d'où infection chronique), altération de la recirculation des lymphocytes (d'où faible réaction cutanée d'hypersensibilité retardée et baisse de l'immunité spécifique (AVRIL et al, 1992).

Chez l'animal

Les conditions de l'infection sont qualitatives, elles tiennent au bacille qui doit être suffisamment pathogène et à l'hôte qui doit être réceptif et sensible. Elles sont également quantitatives, c'est-à-dire qu'elles tiennent à la dose infectante et à la répétition des contacts avec le bacille (Annexe : Tableau 2) (FLACH et FAUNE, 1975).

Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'infection peut progresser et il est possible de différencier schématiquement dans le déroulement de la tuberculose deux étapes : étape primaire « primo-infection » et étape secondaire « surinfection » (BENET et al, 2006).

Concernant la période de primo-infection, après pénétration dans l'organisme, les bacilles tuberculeux (un petit nombre suffit) sont rapidement phagocytés par les macrophages. Une partie est détruite ; l'autre se multiplie dans les cellules qui les ont phagocytés. Cette multiplication locale conduit en 8 à 15 jours à la formation d'une lésion initiale : le chancre d'inoculation. Cette lésion se double, à la faveur du drainage lymphatique des bacilles, d'une lésion tuberculeuse du nœud lymphatique loco-régional (BENET et al, 2006).

Les deux, lésions peuvent coexister : « complexe primaire-complet » ; ou non : le chancre d'inoculation cicatrisé ne laisse persister que l'adénopathie : « complexe primaire dissocié » (FLACH et FAUNE, 1975).

Cette association (chancre d'inoculation et adénopathie satellite) constitue le complexe primaire dont la localisation révèle la porte d'entrée de l'agent infectieux : pulmonaire dans 95 % des cas chez les bovins et les autres ruminants, digestif chez porcs et volailles, et à part égale entre ces deux voies pour les carnivores (BENET et al, 2006).

Le complexe primaire peut évoluer selon trois modes différents : la **stabilisation**, la **guérison** ou la **généralisation précoce** (BENET et al, 2006).

- ➔ Le complexe primaire peut se stabiliser, c'est-à-dire passer à l'état quiescent, caractérisé soit par une calcification massive, soit par un enkystement, soit par un remaniement fibreux. Ces formes stabilisées peuvent demeurer en l'état durant toute la vie de l'animal, ou donner lieu à une généralisation tardive (FLACH et FAUNE, 1975).
- ➔ La guérison est marquée par une destruction du bacille tuberculeux et une cicatrisation des lésions après résorption du caséum. Elle est suivie d'une disparition de l'état H.S.R spécifique et de l'immunité, dès quelques mois après l'arrêt de la contamination (BENET et al, 2006).
- ➔ La tuberculose de généralisation précoce procède directement du complexe primaire et se traduit soit par une tuberculose miliaire aiguë, disséminée par voie lymphohématogène, soit par une tuberculose de généralisation progressive pouvant aussi succéder à une phase fugace de tuberculose miliaire aiguë. Elle évolue lentement par poussées successives. (FLACH et FAUNE, 1975).

Concernant la période de surinfection, elle est observée essentiellement chez les bovins, plus rarement chez les porcs, la chèvre et les carnivores (BENET et al, 2006).

La période de surinfection découle de contacts répétés entre, d'une part des bacilles provenant de lésions de primo-infection (surinfection endogène) ou du milieu extérieur (surinfection exogène), et d'autre part d'un organisme dont les défenses sont plus ou moins solides (FLACH et FAUNE, 1975). Les lésions sont regroupées dans un seul organe : **tuberculose chronique d'organe**. Les lésions, le plus souvent caséuses, peuvent s'ouvrir sur une voie de drainage (**formes ouvertes**). Cette forme peut se stabiliser ou se généraliser (BENET et al, 2006).

I.4. Expression Clinique

La tuberculose est le modèle type des maladies infectieuses à évolution chronique. Elle se caractérise par une évolution lente, progressive, s'étendant sur des mois voire des années, des poussées aiguës qui accélèrent et aggravent l'évolution et par une fréquence importante des formes cliniquement silencieuses : « Il y a plus d'infectés que de malades ». On dit que « *L'infection est la règle, la maladie l'exception* ».

Dans les espèces humaine et bovine, l'état de "tuberculose-infection" peut persister pendant des années, voire toute la vie, dans les autres espèces : porc, cheval, carnivores, oiseaux, l'infection tuberculeuse engendre ordinairement la maladie en quelques mois (BENET et al, 2006).

La tuberculose bovine a une incubation longue, une évolution chronique et elle est habituellement caractérisée par la formation de granulomes nodulaires ou tubercules. Dans la grande majorité des cas, les symptômes de la maladie passent longtemps inaperçus et l'animal tuberculeux conserve toutes les apparences d'une santé parfaite (THOREL, 2003).

Même si en fin d'évolution, la tuberculose entraîne une atteinte importante de l'état général, dominée par l'amaigrissement des animaux, les symptômes sont peu caractéristiques et, il est souvent nécessaire de recourir à des moyens expérimentaux pour pallier les insuffisances du diagnostic clinique (THOREL, 2003).

Chez les jeunes animaux, la croissance s'effectue irrégulièrement et tardivement. Ils gardent un aspect chétif et maigre. Les adultes gravement atteints présentent habituellement le même profil ; leurs côtes sont saillantes, leur poil est terne et piquant, leur peau sèche, adhérente aux muscles sous-jacents. Ils ont oeil terne, chassieux, enfoncé dans l'orbite, le regard abattu et la tête en extension. Leurs masses musculaires s'atrophient et leurs saillies osseuses s'exagèrent. Ils sont fréquemment sujets au météorisme et à la diarrhée. Avec le temps, ils finissent par devenir cachectiques.

La température corporelle est au début normale, et devient de plus en plus irrégulière, atteignant les 41 °C. L'appétit disparaît, la rumination devient irrégulière, lente. Finalement la mort arrive, soit par épuisement, soit à la suite des accidents consécutifs aux localisations des lésions tuberculeuses. (THOREL, 2003).

Les manifestations cliniques sont peu caractéristiques en dehors de quelques localisations particulières et il existe cependant une grande variété de signes cliniques, tous les tissus et organes pouvant être intéressés.

La **tuberculose pulmonaire** est la plus fréquente. Elle peut rester longtemps asymptomatique ; la respiration devient courte, rapide, saccadée ; la toux fréquente, s'accompagne de jetage jaunâtre, fétide.

La **tuberculose intestinale** est beaucoup plus rare. Elle reste asymptomatique ou s'accompagne d'une entérite chronique.

La **tuberculose de la mamelle** se traduit, à un stade avancé, par une hypertrophie de l'organe qui devient dur et bosselé.

La **tuberculose des organes génitaux** entraîne chez le mâle une orchite à évolution lente et chez la femelle une métrite chronique.

Ces quatre localisations sont les plus dangereuses pour la transmission du bacille à l'animal et à l'homme par leur excrétion massive dans le jetage, le lait, les fèces, le sperme ou le pus. (THOREL, 2003).

On peut noter aussi d'autres localisations : sur les séreuses, la plèvre, le péritoine, le foie, les nœuds lymphatiques (trachéobronchiques et médiastinaux, mésentériques, rétro-pharyngiens...), ou encore des formes osseuse, méningée et musculaire. Les adénopathies tuberculeuses, associées aux lésions des organes correspondant, sont constantes.

À l'heure actuelle, la forme clinique de la tuberculose bovine est rarement observée dans les pays développés en raison des campagnes nationales d'éradication de cette maladie. Toutefois, chez les bovins de ces pays, des tubercules sont fréquemment observés au cours de l'autopsie dans les nœuds lymphatiques (bronchiques, médiastinaux, rétro pharyngiens...) qui sont, le plus souvent, les seuls tissus affectés.

Lésionnellement, Les organes lésés sont variables d'une espèce à l'autre. La distribution des lésions varie également avec la voie de l'infection : respiratoire, orale, génitale, percutanée, par la mamelle ou congénitale. Les Lésions initialement grises et translucides sont rapidement transformées par le processus de caséification. Il est possible d'observer des foyers de ramollissement qui signent le réveil de l'inflammation tuberculeuse (Pollock and Neill, 2002)

Selon leur aspect on distingue des lésions localisées et bien délimitées : les **tubercules** ; et des lésions étendues et mal délimitées : les **infiltrations** et les **épanchements** tuberculeux (Liebana et al, 2008).

L'aspect des tubercules est variable selon leur stade évolutif :

- Tubercule gris : granulation de la taille d'une tête dépingle, de teinte grise ou translucide.

- Tubercule miliaire : plus volumineux et centre occupé par une substance blanc jaunâtre, pâteuse : le caséum.
- Tubercule caséux : de la taille d'un pois ou d'une noisette constitué par le caséum qui lui confère une teinte jaunâtre et la consistance du mastic.
- Tubercule caséo-calcaire : plus gros, blanc jaunâtre, crissant à la coupe.
- Tubercule enkysté : entouré d'une enveloppe scléreuse.
- Tubercule fibreux : taille variable, homogène, blanc nacré, sans caséum et dur.

Les infiltrations sont des lésions mal délimitées de nature exsudative, étendues à tout un territoire ou un organe ; surtout dans les poumons.

Les épanchements quant à eux sont observés dans les cavités séreuses : pleurésie, péricardite, péritonite ; parfois les articulations ou les méninges ; exsudat inflammatoire, sérofibreux ou sérohémorragique, riche en cellules lymphocytaires (THOREL, 2003).

Les lésions viscérales sont en général accompagnées par des adénopathies. Cette coexistence, quasi-constante dans la tuberculose, n'est pas caractéristique puisqu'elle se retrouve dans d'autres maladies. Les nœuds lymphatiques peuvent être les seuls à présenter des lésions, d'où la nécessité de rechercher ces adénopathies surtout si les lésions viscérales sont peu importantes (Pollock and Neill, 2002).

I.5. Epidémiologie

Les individus tuberculeux constituent une source importante de contagion. L'excrétion de bacille tuberculeux est Précoce pendant la période d'infection cliniquement muette, durable durant toute l'évolution de la maladie, importante surtout dans les formes ouvertes et irrégulière, c'est ce qui explique que l'excrétion varie en intensité dans le temps.

Les matières les plus virulentes sont les organes et les ganglions qui sont le siège du foyer tuberculeux, le sang ; la bacillémie est rare et transitoire et survient lors d'épisodes aigus et surtout à la phase terminale de la maladie (BENET et al, 2006).

- Par la proximité du foyer tuberculeux : la découverte de lésions ganglionnaires doit imposer, lorsque l'animal est destiné à la consommation, la saisie de l'organe ou de la partie de la carcasse correspondante.

- Par la virulence du sang : les formes évolutives de tuberculose (correspondant à un risque élevé de bactériémie) doivent imposer, lorsque l'animal est destiné à la consommation, la saisie totale des carcasses.

Toute excrétion joue un rôle dans l'épidémiologie de la tuberculose et se rôle est variable selon la localisation du processus tuberculeux (Liebana et al, 2008)..

Jetage, salive, expectorations : provoquent la dispersion dans l'atmosphère de gouttelettes contenant quelques bacilles tuberculeux et responsables d'une transmission aérienne (rôle important dans la tuberculose bovine).

Excréments : parfois très riches en bacilles tuberculeux (matière virulente essentielle dans la tuberculose aviaire).

Lait : virulence du lait lors d'infection mammaire, même en l'absence de lésion macroscopique (5 à 7 % des vaches à tuberculination positive excrètent du bacille dans le lait en l'absence de lésion mammaire apparente).

Urines : virulentes lors de tuberculose rénale ou de tuberculose généralisée.

Lésions cutanées : parfois riches en bacilles.

Sperme : virulent lors de lésions du testicule ou de l'épididyme.

Sécrétions utérines : importance lors de métrite tuberculeuse (bovins).

La transmission du bacille tuberculeux se fait le plus souvent par contacts entre individu infecté et individu sain : cohabitation, ingestion par le veau du lait virulent, contamination vénérienne, mais aussi par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments, eaux...contaminés. La transmission congénitale n'a jusqu'à présent jamais été prouvée ; un jeune issu de mère tuberculeuse naît sain ; isolé dès la naissance, il peut être utilisé pour le repeuplement. (BENET et al, 2006).

L'inhalation de microparticules (aérosols de 3 à 7 µm) excrétées par les organismes tuberculeux est la voie de pénétration la plus fréquente chez les bovins, le chien et l'Homme. Son efficacité est redoutable, car les bacilles sont déposés dans l'alvéole, où les défenses immunitaires sont les plus faibles. Cependant la voie digestive par absorption de lait virulent (veau, chat...), de viandes ou d'abats virulents (carnivores), coprophagie (volailles) n'est pas négligeable.

D'autres voies peuvent jouer un rôle dans la pénétration de l'agent pathogène telle que la voie vénérienne dans la monte publique et l'insémination artificielle, la voie cutanée

par piqûre, souillure de plaie ; rencontrée surtout chez l'Homme (contamination accidentelle de personnes en contact avec un animal familial tuberculeux ; contamination cutanée de bouchers, tripiers, vétérinaires...en contact avec des carcasses tuberculeuses) et la voie conjonctivale (THOREL, 2003).

Plusieurs facteurs conditionnent les aspects épidémiologiques de la tuberculose (BENET et al, 1986):

La contagiosité apparaît faible, lorsqu'on la compare à celle de certaines maladies virales comme la fièvre aphteuse, la peste aviaire,...etc. Elle est favorisée par la promiscuité (danger de la surpopulation), et l'entretien des individus dans une ambiance favorisant la survie de bacille tuberculeux : locaux humides, obscurs, insalubres.

L'infection isolée et légère d'organisme reste souvent cliniquement indécélable et n'évolue pas vers la maladie. L'exposition répétée à une contamination ou l'intervention de facteurs d'agression (lactation, surmenage,...etc.) jouent un rôle important dans le déclenchement de la maladie.

La longueur de l'incubation et de l'évolution clinique étale dans le temps les contaminations et, par la suite, l'apparition de cas secondaires.

Toutefois, les conditions modernes d'élevage, en facilitant la contamination de nombreux animaux à une même source sans diffusion réelle dans l'effectif.

La réceptivité de différentes espèces d'organisme au bacille tuberculeux et la variété d'occasions de transmission de ces bacilles sont à l'origine d'un réseau complexe d'interrelations entre la tuberculose humaine et celle de différents animaux.

I.6. Diagnostic

La tuberculose est une maladie d'évolution chronique pouvant affecter des organes variés. En raison de la fréquence de l'infection inapparente et de l'absence de spécificité des symptômes observés, il est nécessaire d'associer au diagnostic clinique une ou plusieurs épreuves de diagnostic expérimental. Après autopsie ou à l'abattoir, les lésions tant macroscopiques (le tubercule) que microscopiques (le follicule tuberculeux) sont suffisamment évocatrices pour porter le diagnostic (THOREL, 2003).

Les diagnostics bactériologiques et histopathologique (Annexe : Tableau 3) sont utilisés le plus souvent à partir de bovins abattus ou autopsiés présentant des lésions suspectes en vue de confirmation. L'examen bactériologique repose sur la mise en évidence de formes caractéristiques de *M. bovis* sur des calques ou dans les broyats d'organes tuberculeux. L'examen microscopique est réalisé :

- Soit après coloration des frottis par une technique révélant le caractère acido-alcool-résistant de *M. bovis* (méthode de Ziehl Neelsen), les bacilles apparaissant colorés en rouge.
- Soit en mettant à profit l'absorption non spécifique (le fluorochrome sur la paroi des mycobactéries (méthode à l'auramine), les bacilles apparaissant jaunes fluorescents sur fond rouge.

En général, l'isolement de *M. bovis* suffit à établir le diagnostic. Mais ce résultat est long à obtenir. D'un autre côté, un résultat négatif ne peut jamais être considéré comme suffisant (BENET et al, 1986).

Le diagnostic de certitude repose sur un diagnostic allergique et qui consiste à mesurer l'hypersensibilité retardée spécifique (HSR) qui s'est développée chez l'animal infecté à l'égard du bacille tuberculeux (en lui injectant de la tuberculine par voie intra-dermique) (OIE, 2000).

La tuberculine est une substance extraite d'une culture de bacille tuberculeux, capable de révéler l'HSR d'un organisme infecté et ce, à des doses sans effet sur des sujets sains et incapables de les sensibiliser. Il existe plusieurs types de tuberculines en fonction de l'espèce bactérienne qui sert à la préparation : la tuberculine bovine à partir de *M bovis*, la tuberculine humaine à partir de *M. tuberculosis* et la tuberculine aviaire à partir de *M. avium*. Les extraits concentrés non purifiés de culture de bacilles en milieu liquide ; « tuberculine brute » ou « tuberculine de Koch » ; sont progressivement abandonnés au profit d'un dérivé protéique purifié de tuberculine : « PPD ». (THOREL, 2003).

La technique est dite « simple » si elle utilise seulement la tuberculine bovine, « double » ou « comparative » si elle utilise simultanément les tuberculines bovine et aviaire (OIE, 2000).

En cas d'intradermotuberculation simple, la tuberculine PPD est injectée par voie intradermique sous le volume de 0,1 ou 0,2 ml à la dose de 2 000 unités minimum, dans la région du tiers moyen de l'une des faces latérales de l'encolure des bovins. Le lieu d'élection doit être d'abord rasé et apparaître indemne de toute lésion évidente. La distance entre les deux points d'injection sera d'environ 10 à 15 cm. L'épaisseur du pli cutané est mesurée au pied à coulisse avant l'injection et 72 h plus tard. La réaction est considérée comme positive si on observe une augmentation d'épaisseur du pli de peau d'au moins 2 mm, ou indépendamment de l'épaisseur du pli de peau, en présence d'un simple œdème diffus sous cutané.

L'épreuve comparative est celle où ces deux tuberculines, bovine et aviaire, sont utilisées simultanément en des points différents du même côté de l'encolure. La lecture de la réaction se fait comme pour l'intradermotuberculation simple.

L'importance et les caractéristiques de la réaction à chacune des deux tuberculines indiquent soit que l'animal est infecté avec *M. bovis*, soit qu'il présente une HSR non spécifique. En cas de réactions douteuses, l'épreuve tuberculinique devra être renouvelée 60 jours plus tard (OIE, 2000).

I.7. Prophylaxie :

La prophylaxie des tuberculoses animales est nécessaire pour deux raisons, hygiénique (faire disparaître toute source de contamination pour l'homme) et économique (réduire les pertes pour l'éleveur).

L'objectif dans de nombreux pays est d'obtenir l'éradication totale de la tuberculose animale. Cela implique une action visant simultanément la tuberculose infection et la « tuberculose maladie ».

Deux groupes de méthodes peuvent répondre à cet objectif, et deux stratégies différentes sont à envisager selon que la prophylaxie est entreprise dans des pays développés ou dans des pays en développement.

La tuberculose n'est ni maladie héréditaire, ni maladie tellurique. Le dépistage et l'élimination des animaux infectés entraînent la suppression de la source essentielle de l'agent pathogène (Tyson, 2007).

Le seul moyen permettant d'aboutir à l'éradication de la tuberculose animale est le dépistage précoce de l'infection par tuberculination, avec élimination rapide des animaux reconnus infectés, complété par la prévention contre tout risque d'infection des milieux et des populations indemnes. Cette méthode constitue le fondement actuel de la lutte contre la tuberculose animale dans la majorité des pays.

La tuberculose bovine peut être facilement éliminée dans un pays ou une région en mettant en oeuvre une politique de dépistage et abattage, s'il n'existe pas d'autre réservoir de l'infection. (Tyson, 2007).

Chapitre II

II.1. Définition :

Dès le début de l'utilisation des antibiotiques, la résistance à ces substances est apparue progressivement chez les espèces habituellement sensibles chez l'homme ou chez l'animal, avec une augmentation du nombre de souches résistantes, ainsi qu'une augmentation du nombre d'antibiotiques de familles différentes auxquels peut résister une même souche (ENRIQUEZ, 2002).

Du point de vue bactériologique : l'antibiorésistance caractérise une souche bactérienne dont la croissance n'est pas inhibée au contact d'une concentration d'antibiotique empêchant la multiplication de la majorité des autres souches de son espèce (Acar et al, 1984). En règle générale, on considère qu'une bactérie est résistante lorsqu'elle peut se multiplier au contact d'une teneur en antibiotique 8 à 10 fois supérieure à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) moyenne de son espèce (ENRIQUEZ, 2002).

D'un point de vue clinique : une bactérie est résistante si le traitement mis en place par le praticien est inefficace pour traiter l'infection dont elle est la cause (GROUPE DE TRAVAIL DE L'AFSSA, 2006).

Le terme "résistant" est employé pour décrire deux propriétés différentes :

- Un germe est dit "résistant" quand la concentration d'un antibiotique qu'il est capable de supporter est plus élevée que la concentration atteinte *in vivo*.
- Une souche bactérienne est dite "résistante" quand elle supporte une concentration d'un antibiotique plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ou des individus de la même culture. (OMS, 1961).

Sur le plan génétique, la résistance des bactéries aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise.

II. 2. Résistance naturelle :

Elle est caractéristique de l'espèce. Les différentes souches de la même espèce résistent à un même antibiotique ou à une même famille d'antibiotiques quelque soit la concentration. Soit elles sont imperméables, soit elles le détruisent (enzymes constitutives). L'espèce est alors dite " en dehors du spectre de l'antibiotique" (WITCHITZ, 1981).

C'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe. Elle permet de définir le spectre d'action d'un antibiotique (POYART, 2002).

En clinique, ce mécanisme semble peu important, car il ne rend compte que de 10 à 20 % des souches résistantes. Les antibiotiques les plus affectées par ce type de résistance sont : la streptomycine, la rifampicine, la novobiocine, l'acide fusidique, les quinolones, la fosfomycine et l'érythromycine (ACAR et al, 1984 ; GUILLOT, 1990).

II.3. Résistance acquise

Le terme de résistance acquise est utilisé pour désigner des processus permettant à des bactéries appartenant à une espèce naturellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques.

La résistance par acquisition de gènes définit donc des souches d'une espèce normalement sensibles, qui peuvent devenir résistantes. Elle s'explique génétiquement soit par une modification de l'information génétique endogène (mutation chromosomique), soit par l'acquisition d'information génétique exogène (plasmides ou transposons).

Cette résistance est due à un phénomène d'addition d'information génétique portée par des plasmides ou des transposant. Ces derniers peuvent s'intégrer aux plasmides ou même au chromosome bactérien. Cette information acquise permet à la bactérie d'obtenir de nouveaux caractères.

La résistance plasmique est le mécanisme le plus répandu, il rend compte de la majorité des souches résistantes isolées en clinique (80 à 90%) et intéresse la plupart des antibiotiques (Tableau4). L'acquisition des gènes de la résistance engendre une synthèse de protéines nouvelles par la bactérie ce qui se traduit par des niveaux de résistance très différents. (ACAR et al, 1984 ; GUILLOT, 1990).

Les transposant, ou gènes sauteurs, sont des éléments génétiques mobiles qui peuvent s'insérer, souvent au hasard sur un chromosome ou un plasmide. Les souches qui portent ce type de mutation sont connues sous le nom de «mutants d'insertion» (BOGARD, 1999).

Contrairement aux plasmides, les transposons sont incapables de se répliquer de manière autonome. De ce fait, ils doivent être maintenus dans une structure possédant un système de répllication : un chromosome ou plasmide (MERLIN et TOUSSAINT, 1999).

II.4. Mécanisme de la résistance aux antibiotiques :

Indépendamment du support génétique, quatre principaux mécanismes biochimiques vont conduire à la manifestation de la résistance :

- **Résistance par action enzymatique :**

Les bactéries synthétisent des enzymes qui inactivent l'antibiotique (ACAR et al, 1984 ; GUILLOT, 1990). La bactérie produit dans ce cas une enzyme capable d'induire une modification de la molécule antibiotique, aboutissant en final à son inactivation. C'est un moyen de défense mis en oeuvre contre de nombreuses familles d'antibiotiques comme les bêta-lactamines ou les aminosides (CHASLUS-DANCLA, 1999).

- **Résistance due à la diminution de la perméabilité cellulaire à l'antibiotique :**

La diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique peut résulter d'une réduction de l'entité de l'antibactérien dans la cellule par diminution ou absence de synthèse des voies d'entrée de celui-ci, ou d'une augmentation de l'afflux de ce dernier par activation de systèmes actifs de transport (POYART, 2002 ; SCHARTZ et KEBRENBURG, 2001).

- **Résistance par modification de la structure du site d'action :**

La modification du site d'action peut être obtenue par inhibition de la liaison de l'antibiotique à sa cible ou par le remplacement de cette dernière par une molécule pour laquelle l'antibactérien aura une affinité moindre (SCHARTZ et CHASLUS-DANCLA, 2001).

- **Résistance par utilisation de voies détournées :**

Consiste à substituer un processus de dérivation au processus qu'inhibe l'antibiotique (GUILLOT, 1990). Ceci concerne les antibiotiques agissant sur des voies de synthèse fondamentales pour la bactérie, celle-ci réagissant en produisant une quantité additionnelle d'enzymes moins sensibles à ces antibactériens (CHASLUS-DANCLA, 1999).

II. 5. La résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques :

Le traitement de la tuberculose par les antibiotiques a été effectif en Novembre 1944, grâce aux travaux de Selman A. Waksman qui a purifié la streptomycine à partir du *Streptomyces griseus*. Cette monothérapie à la streptomycine a rapidement engendrée des mutants résistants ce qui suscitera la mise au point de nouveaux antibiotiques: PAS- Acide para-amino-salicylique (1949), Isoniazide (1952), Pyrazinamide (1954), Cyclosérine (1955), Ethambutol (1962) et Rifampine ou Rifampicine, (1963). L'association de 3 ou 4 antibiotiques est formalisée afin de résoudre le problème des mutants résistants (New Jersey Medical School National Tuberculosis center, 1996).

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* ont une résistance naturelle ou clinique à la majorité des antibiotiques actifs sur les autres espèces bactériennes. Elles peuvent aussi acquérir une résistance aux antibiotiques auxquels elles sont naturellement sensibles. Aussi *in vitro* au laboratoire et *in vivo* chez l'animal d'expérience, notamment la souris, de même que chez l'homme, des souches de *M.tuberculosis* résistants aux antibiotiques sont couramment isolées (GROSSET, 1999).

II.5. 1. La nature de la résistance :

Aucun plasmide codant pour la résistance aux antibiotiques naturellement actifs n'ayant été jusqu'à présent identifié, la résistance acquise des mycobactéries du complexe *tuberculosis* aux antibiotiques est considérée comme résultant de la sélection de mutants chromosomiques (GROSSET, 1999).

La fréquence de ces mutants est en moyenne de 10^{-6} pour l'isoniazide et la streptomycine (CANETTI et GROSSET, 1961), (CANETTI et al, 1963) et de 7×10^{-7} à 10^{-8} pour la rifampicine (LE LIRZIN et DJUROVIC, 1971). Elle est souvent plus élevée pour les antibiotiques de deuxième ligne (GROSSET et CANETTI, 1962).

Les gènes responsables de la résistance de *M.tuberculosis* à l'isoniazide et à la rifampicine ont été identifiés. Pour l'isoniazide, la résistance est liée à la perte du gène de la catalase-peroxydase. La délétion du gène de la catalase-peroxydase confère la résistance à l'isoniazide et, à l'inverse, la complémentation d'une souche résistante à l'isoniazide par le gène de la catalase-peroxydase restaure la sensibilité à l'isoniazide (HEYM et COLE, 1992), (HEYM et al, 1992), (ZHANG et al, 1992).

On comprend pourquoi les mutants de *M.tuberculosis* résistants à l'isoniazide ont une activité catalasique et une virulence pour le cobaye qui diminuent au fur et à mesure que leur degré de résistance à l'isoniazide s'élève. La quasi totalité des souches de *M.tuberculosis* pour la quelle la CMI de l'isoniazide est de 10mg/l ou plus n'ont plus d'activité catalasique et de pouvoir pathogène pour le cobaye (MIDDLEBROOK, 1954).

Pour la rifampicine, une ou plusieurs mutations non-sens portant sur le gène *rpo* codant pour la ARN polymérase-ADN dépendante sont responsable de la résistance, comme chez *E. coli* (YOUNG et COLE, 1993). Les mutants de *M.tuberculosis* résistants à la rifampicine et aux autres antibiotiques tels la streptomycine, la pyramidase, l'éthambutol, etc... ; Ne sont pas de virulence diminué et ne semble pas voire leur équipement enzymatique modifié. Il existe une résistance croisée entre la rifampicine et les autres dérivés de la rifampicine B comme la rifapentine (TRUFFOT-PERNOT et al, 1988) mais pas de résistance croisé avec les autres familles d'antibiotiques (GROSSET, 1999).

Les mutants de *M.tuberculosis* résistants aux antibiotiques d'une famille restent normalement sensibles aux antibiotiques des autres familles à l'exception des mutants résistants aux thioamides qui sont résistants à la thiacétazone (GROSSET et BENHASSINE, 1970) et des mutants faiblement résistants à l'isoniazide qui ont parfois une résistance fortes aux thioamides. Il n'existe pas de résistance croisée entre l'isoniazide et le pyrazinamide malgré l'analogie structurale des deux molécules (GROSSET J, 1999).

II.5. 2. La fréquence de la résistance :

La fréquence des échecs thérapeutiques de la tuberculose a considérablement diminuée depuis que le traitement antituberculeux repose sur l'association de plusieurs antibiotiques et notamment l'emploi systémiques de la rifampicine. Toutefois, chez les rares sujets dont la tuberculose rechute après un ou plusieurs traitements antérieurs, les bacilles deviennent dans 20% des cas en moyenne, résistants aux antibiotiques. La résistance acquise ou secondaire a des graves conséquences thérapeutiques puisque la moitié des souches de *M.tuberculosis* avec résistance secondaire sont résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine qui sont les deux antibiotiques antituberculeux essentiels (tableau 5) (GROSSET J, 1999).

La résistance primaire se définit comme une résistance observée chez les patients dont la tuberculose a été récemment diagnostiquée et qui n'a pas encore été traitée (ou un traitement inférieur à un mois) est de 5 à 8 % en France (tableau 6). Les plus fréquentes sont la résistance primaire à la streptomycine (3 à 7 %), et la résistance primaire à l'isoniazide (3 à 4 %). Jusqu'à ces dernières années, la résistance primaire à la rifampicine et l'éthambutol était exceptionnelle (0.1 % ou moins) (GROSSET J, 1999). Mais on observe maintenant des cas de résistance primaire multiple à l'isoniazide et à la rifampicine chez des sujets séropositifs VIH. Certains de ces cas apparaissent groupés et pourraient être le reflet d'une transmission nosocomiale (EDLIN B R et al, 1992).

Les PAS et la D-cyclosérine étant rarement utilisés, la résistance acquise à ces deux antibiotiques est aujourd'hui exceptionnelle. Pourtant, la résistance primaire au PAS s'observe encore dans 1 à 2 % des cas. La résistance secondaire à la thiacétazone est rare, sauf chez les malades antérieurement traités par un thioamide en raison de la résistance croisée entre ces deux antibiotiques (GROSSET J, 1999).

II.5. 3. La mesure de la résistance :

La sensibilité aux antibiotiques antituberculeux standards- isoniazide, rifampicines, éthambutol, streptomycine,...etc, est habituellement éprouvée par la méthode des proportions (CANETTI et al, 1963) qui donne des résultats faibles si elle est effectuée avec rigueur par du personnel entraîné.

La croissance de *M.tuberculosis* se faisant mal à un pH acide, il est en revanche difficile d'éprouver d'une manière fiable la sensibilité de *M.tuberculosis* au pyrazinamide (GROSSET J, 1999).

Pour pallier cet inconvénient majeur, une méthode simple et rapide mais indirecte de détection de la résistance est basée sur la mise en évidence de la pyrazinamide, enzyme nécessaire à l'activité du pyrazinamide (WAYNE L.G, 1974). Malheureusement, il n'y a pas toujours corrélation entre la résistance au pyrazinamide et la perte de la pyrazinamidase. Il en résulte que la fréquence de la résistance primaire et secondaire de *M.tuberculosis* au pyrazinamide est inconnue (GROSSET J, 1999).

II. 6. Traitement De la Tuberculose Humaine

L'OMS déclare la tuberculose une urgence mondiale en 1993, et lance la « Stratégie DOTS » en 1995, puis « Halte à la Tuberculose » en 1998. A partir de 2001, le programme « Global Drug Facility » a été lancé, et un « Green Light Committee » a été créé.

La DOTS (Directly Observed Therapy Short course : la Stratégie de Traitement Directement Observé) est une stratégie globale qui vise la guérison des personnes atteintes de tuberculose se présentant dans les services de soins de santé primaires qui fournisse des soins de qualité. C'est une stratégie en 5 points :

1. Engagement politique
2. Dépistage des cas par examen bactériologique
3. Traitement standardisé de brève durée sous observation directe
4. Système d'approvisionnement efficace en antituberculeux essentiels
5. Système de suivi et d'évaluation de l'impact.

➔ **Engagement politique** nécessite :

- La considération de la tuberculose comme priorité de santé publique ;
- Un financement national assuré ;
- Une forte équipe nationale ;
- Un responsable qualifié au niveau intermédiaire ;
- L'intégration dans le système de santé de district ;
- La stabilité du personnel.

➔ **Dépistage des cas**

La cible du dépistage est les cas de tuberculose pulmonaire ou la toux persiste plus 15 jours. Le dépistage se fait grâce au Bacilloscopie au niveau des laboratoires des hôpitaux de district

➔ **Traitement Directement Observé (TDO)** consiste à :

- L'observation des patients pendant qu'ils avalent ses médicaments par des Personne formée (agent de santé) ;
- Limiter les résistances aux antituberculeux (Notamment vis à vis de la rifampicine +++) ;
- Améliorer les taux de guérison.

➔ **Approvisionnement régulier en médicaments et matériel: nécessite :**

- Un contrôle au niveau national ;
- L'utilisation des antituberculeux spécifiques ;
- L'absence d'alternative dans le secteur privé ;

- La mise en place d'un stock de réserve à chaque niveau :
 - 6 mois au national
 - 3 mois au régional
 - 3 mois en périphérie.
- ➔ **Bon système de notification des cas de tuberculose et de leur devenir : on assure :**
 - Un contrôle par le niveau national ;
 - Le registre de la tuberculose au niveau district ;
 - Une déclaration par formulaires standardisés :
 - Nombre de cas enregistrés ;
 - Cas guéris, traitements terminés, décédés, échecs, perdus de vue, transférés, non évalués.

Le Plan Halte de la tuberculose est le dernier programme recommandé par l'OMS. Il comprend six principaux points (OMS, 2009) :

1. Poursuivre l'extension d'une stratégie DOTS de qualité et son amélioration;
2. Lutter contre la coïnfection tuberculose/VIH, la tuberculose MR et répondre aux besoins des populations pauvres et vulnérables;
3. Contribuer au renforcement des systèmes de santé sur la base des soins de santé primaires;
4. Associer tous les dispensateurs de soins;
5. Donner aux personnes atteintes de tuberculose et aux communautés les moyens d'agir grâce aux partenariats;
6. Favoriser et promouvoir la recherche.

II.7. L'Antibiorésistance Chez L'homme :

Les souches sauvages (jamais en contact avec un médicament antituberculeux) sont globalement sensibles aux principaux médicaments, et la résistance résulte de l'action combinée de 2 phénomènes (RENE MIGLIANI, 2008) :

- Mutations spontanées chromosomiques ;
- Sélection des mutants par une thérapie inadéquate.

Pour cela on a deux niveaux de résistance :

- Tuberculose multi-résistante (MDR-TB) ;
- Tuberculose ultra-résistante (XDR-TB).

Plusieurs facteurs sont liés à l'apparition de tuberculoses pharmacorésistantes :

→ **Facteurs liés aux prescriptions et aux médicaments**

- Programme de lutte insuffisant : mal organisé, insuffisance de financement.
- Non respect des schémas thérapeutiques par les soignants
- Traitement sans surveillance
- Qualité médiocre des médicaments
- Ruptures de stock
- Posologie ou association inadaptées.

→ **Facteurs liés aux malades**

- Mauvaise observance surtout ;
- Manque de moyens financiers ;
- Manque d'information ;
- Effets indésirables ;
- Mauvaise absorption.

II. 8. La situation de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire :

L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et dans la production animale suscite actuellement certaines craintes dans le grand public. Il est évident que toute utilisation d'antibiotiques (médicale, vétérinaire ou phytosanitaire) exerce une pression de sélection sur les bactéries concernées et, de ce fait, conduit à une escalade du problème d'antibiorésistance et à une menace à long terme.

Des travaux scientifiques récents démontrent la présence de bactéries porteuses de résistances dans certains produits laitiers et carnés, et suggèrent que les antibiotiques utilisés dans l'alimentation animale ou lors de traitements vétérinaires pourraient en être la cause.

D'autres mesures sont également envisagées pour les années à venir. La mise sur pied d'un système de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire doit permettre un suivi régulier de la situation. Il est prévu de coordonner ce programme à celui de la médecine humaine comme à ceux qui se mettent en place. Plusieurs groupes de travail élaborent actuellement un programme de mesures à long terme qui concernent les dispositions à prendre en matière de santé animale, de méthodes de production, d'élevage, de détention et de management.

Le but de ces mesures est de diminuer l'usage général des antibiotiques dans la production animale sans que l'on ait recours à d'autres substances pour compenser les effets bénéfiques perdus.

(GROUPE DE COORDINATION SUR LES MICROORGANISMES RESISTANTS AUX ANTIBIOTIQUES, 2009).

II. 9. La situation de l'antibiorésistance en médecine humaine

La résistance progressive aux antibiotiques est consécutive en premier lieu à la pression de sélection opérée par leur usage en médecine. Le passage des résistances d'origine animale dans l'écologie humaine est démontré, mais peu étudié. Il s'agit de prévenir la transmission des résistances, qu'elles soient d'origine humaine, alimentaire ou animale.

La surveillance médicale est partielle et s'adresse à un groupe limité de germes communautaires ou hospitaliers. Les laboratoires nationaux de référence contribuent à cette surveillance. Parmi les lacunes identifiées, on signale le besoin d'élargir la gamme et les possibilités d'interventions ; l'absence de surveillance systématique en pratique hospitalière ; l'insuffisance de tests diagnostiques microbiologiques rapides qui permettraient d'éviter les traitements à l'aveugle ; le manque de données sur l'acceptance et la discipline dans le traitement ambulatoire ; l'absence d'analyse du risque humain lié à la consommation animale d'antibiotiques ; l'importance des germes commensaux n'est pas connue ; l'absence de nouvelle famille d'antibiotiques depuis un quart de siècle. (GROUPE DE COORDINATION SUR LES MICROORGANISMES RESISTANTS AUX ANTIBIOTIQUES, 2009).

Conclusion

CONCLUSION

Après avoir eu une idée globale sur la tuberculose humaine et animale et après avoir détaillé les mécanismes de l'antibiorésistance du bacille tuberculeux, il en ressort clairement que la tuberculose est une zoonose majeure d'impact dévastateur de part sa photogénie, ses lésions et de saisies qui en résulte engendrant par conséquent des pertes économiques très lourdes ;

Afin de ne pas dépenser des sommes faramineuses dans des traitements aux résultats souvent aléatoires et afin d'éviter la sélection de nouvelles souches résistantes et surtout éviter la transmission de la maladie dans le cheptel, le recours aux antibiotiques est à proscrire à la faveur de l'élimination des animaux diagnostiqués positifs à l'issue d'un dépistage que l'on veut de plus en plus précoce moyennant des tests de tuberculination de plus en plus précis, qui concernerons l'ensemble du cheptel, le résultat escompté au final est l'éradication totale de la tuberculose qui reste l'une des priorités nationale en matière de santé humaine et animale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. **ACAR J F, BOUHAUCHAUD D H, BUU-HOI A ; 1984 :** Résistance bactérienne aux antibiotiques. In : bactériologie médicale (Le Minor L ; Veron M). Flammarion Med. Sci. Ed. 213-222.
2. **AVRIL J L, DABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H, 1992 :** Bactériologie clinique, 389, 390, 391, 399,400,
3. **BENET, les enseignants de maladies contagieuses des quatres écoles nationales vétérinaires françaises (ENVA, ANVL, ENVN, ANVT), 2006 :** La tuberculose animale, 5,6
4. **BENET, les enseignants de maladies contagieuses des quatres écoles nationales vétérinaires françaises (ENVA, ANVL, ENVN, ANVT), 1986 :** La tuberculose animale, 1-15.
5. **BOGARD M, 1999:** Biologie moléculaire en biologie clinique.Paris.Masson.288.
6. **CANETTI ET G et GROSSET J, 1961:** « Teneur des souches sauvages de *Mycobactérium tuberculosis* en variants résistants à l'isoniazide et en variants résistants à la streptomycine sur milieu de Löwenstein-Jensen », Ann.Inst.Pasteur 1961 ; 101 :28-46.
7. **CANETTI G, RIST N, GROSSET J, 1963:** « Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drouges antibacillaires par la méthode des proportions ». Rev.Tuberc. (Paris) 1963 ; 27 :217-220.
8. **CANETTIET G et GROSSET J, 1968:** « Techniques et indications des examens bactériologiques en Tuberculose ».Ed de la Tourelle ; 17,18, 19, 21,
9. **CHASLUS-DANCLA E, 1999 :** Exemple de diffusion de mécanismes de résistance aux antibiotiques. Proceeding de l'AFMVP.Maison Alfort.153-157.
10. **COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILLIPON A, SIROT J, 1985 :** Principes de détermination du support génétiques d'un caractère de résistance aux antibiotiques In : Antibiogramme. Ed. Mpc-videom.
11. **EDLIN B R, TOKARS J I, GRIECO M.H, CRAWFORD J.T, WILLIAMS J, SORDILLO E.M, ONG K.R, KILBURN J.O, DOOLEY S.W, CASTRO K.G, JARVIS W.R, HOLMBERG S.D, 1992 :** « An outbreak of multiresistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome », N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 1514-1521.

12. **ENRIQUEZ B, 2002:** les antibiotiques en médecine vétérinaire. Pharmacie et toxicologie expérimentales et cliniques : notions générales sur les antibiotiques antifongiques. photocopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort ; unité pédagogique de pharmacie et toxicologie.
13. **FLACH et FAUNE, 1975:** « Les mycobactérioses en hygiène des viandes ». In : Mycobactérioses. Inf. Tech. Serv. Vét ; 49-50 : 3-24.
14. **GROSSET GJ et BOISVERT, 1982:** Bactériologie médicale. Flammarion Médecine-Sciences ; 658
15. **GROSSET J, 1999 :** Antibiotiques agents antibactériens et antifongique. Antituberculeux, 1079, 1080, 1081.
16. **GROSSET J, BENHASSINE M, 1970 :** « La thiacétazone (Tb1) : données expérimentales et cliniques récentes », Adv. Tuberc.Res.1970 ; 17 : 107-153.
17. **GROSSET et CANETTI G, 1962 :** « Teneur des souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants aux antibiotiques mineurs », Ann.Ins.Pasteur 1962 ;23 :56-74.
18. **GROUPE DE COORDINATION SUR LES MICROORGANISMES RESISTANTS AUX ANTIBIOTIQUES, 2009 :** groupe composé de représentants des organismes suivants: Office Fédéral de la Santé Publique, Office Vétérinaire Fédéral, Office Fédéral de l'Agriculture, Station Fédérale de Recherches Laitières. <http://www.newsservice.admin.ch/NSBSubscriber/message/attachments/2387.pdf>.
19. **GROUPE DE TRAVAIL DE L'AFSSA, 2006:** Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale.
20. **HEYM B et COLE S T, 1992:** « Isolation and characterization of isoniazid-resistant mutants of *Mycobacterium smegmatis* and *M. aurum* », Res, microbiol.1992 ;143 :721-730.
21. **HEYM B, ZHANG Y, POULET S, YOUNG D, COLE S.T, 1992:** « Characterization of the *KatG* gene encoding a catalase-peroxydase required for the isoniazid susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*», J. bact.
22. **KOCH, 1882:** Die Aetiologie der tuberkulose. Berl. Klin. Wochenschr ; 19 : 221-230.

- 23. LE LIRZIN M et DJUROVIC V, 1971:** « Etude sur milieu de Löwenstein-Jensen de la composition des souches sauvages de de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants à la rifamycine et en variants résistants à la l'éthambutol », Ann.Ins.Pasteur 1971 ; 120 : 531-548.
- 24. LIEBANA E, JOHSON L, GOUGH J, DURR P, JAHANS K, CLIFTON-HADLEY R, SPENCER Y, HEWINSON RG, DOWNS SH. 2008.** Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. Vet. J 2008; 176 (3): 354-60.
- 25. MERLIN C et TOUSSAINT A, 1999:** Les éléments transposables bactériens, médecine/science, société fransaise de génétique.1-13.
- 26. NEILL S.D, CASSIDY J, HANNA J, MACKIE D.P et al, 1994:** Detection of *Mycobacterium bovis* infection in skin test negative cattle with an assay for bovine interferon gamma. Vet. Rec. 135: 134-135.
- 27. OIE, 2000:** Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. Office International des Epizooties, Paris.
- 28. OMS, 1961:** Organisation Mondiale de la Santé; Rapport N°210.
- 29. OMS, 2009 :** Rapport mondial 2009 sur la tuberculose.www.santelog.com
- 30. POLLOCK JM, NEILL SD. 2002.** Mycobacterium bovis and tuberculosis in cattle. Vet. J 2002; 163 (2): 115-27. Review.
- 31. POYARTC, 2002 :** cours de bactériologie générale PCEM2, faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 375-431.
- 32. RENE MIGLIANI, 2008 :** Tuberculose en contexte tropical. <http://v-bordeaux2-medtrop.org>.
- 33. SCHATZ S et KEBRENBER C, 2001:** "Use of antimicrobial agents and food animal production".Int.J.antibicrobial agents.17 (6)436-7.
- 34. SCHATZ S et CHASLUS-DANCLA E, 2001:** "Use of antimicrobial in veterinary medicine and mechanisms of resistance".Vet.Res.32(3-4).=201-25.
- 35. STOP TB AT THE SOURCE, 1995:** la tuberculose en zone tropicale. <http://v-bordeaux2-medtrop.org>
- 36. THOREL, 2003:** Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail-europe et région chaudes, Tome 2. Edition Tec et Doc ; 927-946.

- 37. TISON ET CARBONNELLE, 1972:** Identification des mycobactéries. A : Historique. In : recherche, isolement et Etude du bacille tuberculeux et des autres mycobactéries en pratique coirante. Crouan et Rouques (Eds), Lille, 217-225.
- 38. TRUFFOT-PERNOT C, GIROIR A.M, MAURY L, GROSSET J, 1988:** « Etude de concentration minimales inhibitrices de rifabutine (ansamycine LM427) pour *M.tuberculosis*, *M.xenopi*, *M.avium* », Rev.Fr.Mal.Respir.1988 ; 5 ; 401-406.
- 39. TYSON JD.** 2007. Control of bovine tuberculosis. Vet. J 2007; 161 (11): 396.
- 40. USE DOTS MOREWIDELY, 1997 :** la tuberculose en zone tropicale. <http://v-bordeaux2-medtrop.org>
- 41. VILLEMIN, 1865:** Etudes expérimentales et cliniques sur la tuberculose. C. R. Acad. Sci ; 61 : 1012.
- 42. WATTS et LIFESO, 1996:** Current concept review, Tuberculosis of obnes and joints. J Bone joint surg. 78-A: 288-298.
- 43. WAYNE L.G, 1974:** « Simple pyrazinamide and urease tests for routine identification of mycobacteria », Am. Rev. Respir. Dis. 1974; 109: 147-151.
- 44. WHIPPLE D.L, BOLIN C.A, DAVIS A.J, JARNAGIN J.L et al, 1995:** Comparaison of the sensitivity of the caudal fold skin test and a commercial γ -interferon assay for diagnostic of bovine tuberculosis. Am. J. Vet. Res; 56: 415-419.
- 45. WHO, 2006:** Global Task Force on XDR-TB. la tuberculose en zone tropicale. <http://v-bordeaux2-medtrop.org>.
- 46. WITCHITZ J.L, 1981:** Epidemiological aspects of aminoglycoside resistance in France.
- 47. YOUNG B D et COLE S T, 1993:** « Leprosy, tuberculosis, and the new genetics », J.Bact.1993; 175: February issue.
- 48. ZOPF, LEHMANN, NEUMANN, 1896 :** Bactériologie médicale. Flammmation Médecine-Sciences ;

ANNEXES

Tableau 1 : Principales mycobactéries actuellement reconnues (BENET et al, 2006).

Noms d'espèce	Signification pathologique
M. PATHOGENES	
<i>M. tuberculosis</i>	++++ (Tub. humaine)
<i>M. bovis</i>	++++ (Tub. bovins)
<i>M. caprae</i>	+++ (Tub. Chèvre)
<i>M. avium</i>	++++ Oiseaux (Tub. aviaire) + Mammifères
<i>M. avium paratuberculosis</i>	++++ (Maladie de Johne)
<i>M. microti</i>	+ (Tub. du campagnol)
<i>M. leprae</i>	++++ (Lèpre humaine)
<i>M. lepremurium</i>	+ (Lèpre murine)
<i>M. farcinogenes</i>	+ (Farcin du bœuf)
M. OPPORTUNISTES	
<i>M. chelonae</i>	+/-
<i>M. fortuitum</i>	+
<i>M. gordonae</i>	+/-
<i>M. intracellulare</i>	+
<i>M. kansasii</i>	+
<i>M. marinum</i>	+
<i>M. ulcerans</i>	+
<i>M. xenopi</i>	+
M. SAPROPHYTES	
<i>M. flavescens</i>	-
<i>M. gastri</i>	-
<i>M. phlei</i>	-
<i>M. smegmatis</i>	-
<i>M. terrae</i>	-
<i>M. vaccae</i>	-

Tableau 2 : Pathogénie et évolution de la tuberculose (FLACH et FAUNE, 1975).

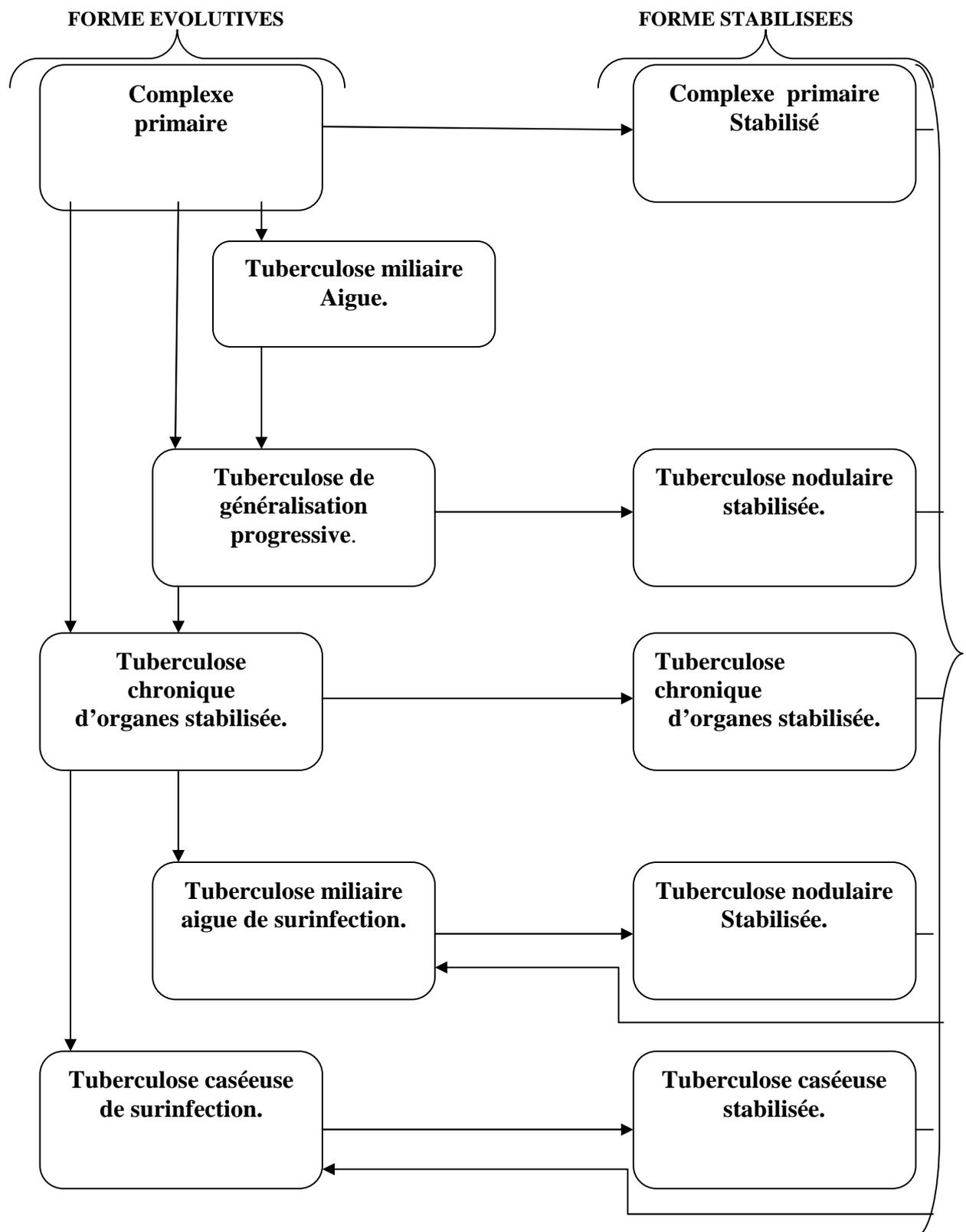


Tableau 3 : Tableau synoptique des divers moyens de mise en évidence de mycobactéries dans un prélèvement (BENET et al, 2006).

	tests	SENSIBILITE	RAPIDITE
1	Examen bactériologique direct(Ziehl).	+/-	3 à 24 h.
2	Histopathologie.	++	5 à 7 j.
3	Homogénéisation + concentration	++	24 à 48 h.
4	Ziehl Mise en culture sur milieux spéciaux (Après décontamination si nécessaire)	+++ à ++++	10 à 180 j.
5	Inoculation au cobaye.	- à ++++ (selon Mycobactérie).	1 à 3 mois.

Tableau 4 : Antibiotiques auxquels aucune résistance plasmidique n'a été détectée (Courvalin et al, 1985).

Rifampicine.
Polypeptides (bacitracine, polymixine B, colistine).
Furanes.
Quinolones.
Vancomycine.

Tableau 5 : Résistance (R) secondaire de *M.tuberculosis* à l'isoniazide (INH) et à la rifampicine (RMP) chez les malades de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) qui ont rechuté après un traitement antérieur (GROSSET J, 1999).

Souches de <i>M.tuberculosis</i>	Années 1980-1987		Année 1988-1992	
	N	%	N	%
Total éprouves	186	100	104	100
R à INH	16	8.6	8	7.7
R à RMP	1	0.5	2	1.9
R à INH + RMP	23	12.4	13	12.5
Total R à INH et/ou RMP	40	21.5	23	22.1

INH = isoniazide ; RMP = rifampicine.

Tableau 6: Résistance (R) primaire de *M.tuberculosis* aux antibiotiques chez les malades non encore traités de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (GROSSET J, 1999).

Souches de <i>M.tuberculosis</i>	Années 1980-1987		Année 1988-1992	
	N	%	N	%
Total éprouves	859	100	570	100
R à INH seul	14	1.6	10	1.7
R à SM seule	17	2	28	4.9
R à RMP seule	1	0.1	0	0
R à INH + SM	11	1.3	12	2.1
R à INH + RMP	0	0	1*	0.1
R à INH + SM + RMP	0	0	4*	0.7
Total R à au moins un antibiotique	43	5	54	9.5

* tous des malades séropositifs VIH.

INH = isoniazide ; SM = streptomycine ; RMP = rifampicine.

Tableau 7 : Les antituberculeux de 1ère ligne utilisés dans la stratégie DOTS dans les pays en voie de développement (Stop TB at the source, 1995), (Use DOTS morewidely, 1997).

Antituberculeux	Action	Quotidien (mg/kg)	Trihebdo (mg/kg)
Isoniazide 1952	Bactéricide ++	5	10
Rifampicine 1965	Bactéricide ++	10	10
Pyrazinamide 1949	Bactéricide +/-	25	35
Streptomycine 1944	Bactéricide +/-	15	15
Ethambutol 1961	bactériostatique	15	30 (avec RMP)
Thiacétazone 1946	bactériostatique	25	jamais

Résumé:

La tuberculose est une Zoonose majeure, très dangereuse, entraîne des pertes en viandes (saisies aux abattoirs), en lait et gêne l'exportation.

Le traitement de la tuberculose animale est une opération hasardeuse et dangereuse qui doit être proscrite, car l'emploi de produits antimycobactériens en médecine vétérinaire peut conduire à la sélection de mycobactéries résistantes, particulièrement redoutables, par la suite, en médecine humaine.

Le but de cette étude est de vulgariser la maladie, prendre une idée sur les mécanismes de l'antibiorésistance chez les bacilles tuberculeux, de discuter les conséquences du traitement d'un animal tuberculeux.

Mots clés : Tuberculose, Traitement, Antibiorésistance.

Summary:

The tuberculosis is a very dangerous, major zoonosis, which causes loss of meat (seizes in slaughter houses), of produced milk and disturb the exportation of animal products.

The treatment of sick animals is a risky and dangerous operation which must be proscribed, because the use of antimycobacterial drugs in veterinary medicine can induce mycobacterium antibioresistance, especially dangerous in human medicine.

The aim of this study was to popularize the disease, to take an idea on the mechanism of antibioresistance in tuberculosis bacil and to discuss the consequences of treatment of tuberculosis animals.

Key words: Tuberculosis – treatment - antibioresistance.

ملخص:

السل داء خطير جدا، ينتقل من الحيوان إلى الإنسان، يسبب خسائر في اللحم (الحجز في المذابح)، خسائر في الحليب و يعيق التصدير.

علاج السل عند الحيوان هي عملية عفوية و خطيرة يجب إيقافها، لأن استعمال مضادات بكتريا السل في الطب البيطري يمكن أن يؤدي إلى انتقاء بكتريا السل مقاومة، خاصة خطيرة فيما بعد في العلاج عند الإنسان.

الهدف من هذه الدراسة هو التعريف بهذا المرض، أخذ فكرة عن آليات مقاومة المضادات الحيوية عند عصيات كوخ، و مناقشة نتائج علاج حيوان مصاب بداء السل.

الكلمات الدالة: السل – العلاج – مقاومة المضادات الحيوية.

