



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



Année: 2020

Thèse N°: 121

TUBERCULOSE DU TUBE DIGESTIF

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Rim MOUFAKKIR

Née le 15 Juin 1993 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Antibacillaire; Endoscopie; Tuberculose; Tube digestif; Biopsie

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سلام قولا من رب رحيم

سورة يس الآية 57



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie –Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Radiothérapie
Biophysique



Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMMPA
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Médicale

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie Directeur Hôp.A



Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*



Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAQURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilal
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie



Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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



Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *

Pr. AMHAJJI Larbi *

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed *

Pr. BALOUCH Lhousaine *

Pr. BENZIANE Hamid *

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual *

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *

Pr. EL BEKKALI Youssef *

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid *

Pr. ICHOU Mohamed *

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain *

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MAHI Mohamed *

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. MRANI Saad *

Pr. OUZZIF Ez zohra

Pr. RABHI Monsef*

Pr. RADOUANE Bouchaib*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine *

Pr. SIFAT Hassan *

Pr. TABERKANET Mustafa *

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour *

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *

Pr. AGADR Aomar *

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. ALLALI Nazik

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie générale

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Radiologie

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Virologie

Biochimie chimie

Médecine interne

Radiologie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Chirurgie vasculaire périphérique

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Directeur ERSSM



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

* Enseignants Militaires

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

Février 2013

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

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



Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

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

Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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



DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignants Militaires



2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

 **Chef de Service des Ressources Humaines**
Abdellah KHALED

A photograph of several pink roses and greenery arranged on a white wooden plank background. The roses are in various stages of bloom, and the greenery includes ferns and baby's breath. The word "Dédicaces" is written in a pink, serif font in the center of the image.

Dédicaces



A ma très chère mère Rachida B addar

À la plus douce, la plus forte et la plus merveilleuse des mamans. À une personne qui m'a tout donné sans compter. Les mots me manquent pour qualifier tout l'amour que je porte pour toi. Ton dévouement, tes encouragements, ta confiance en moi, ta bénédiction et tes prières m'ont été d'un grand soutien pour mener à bien mes études, mais aussi pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je suis devenue médecin. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire, pour ma sœur, mon frère a moi et ma fille aussi, depuis notre naissance. Tu as fait le meilleur qu'une mère puisse faire pour que ses enfants aient une bonne éducation et suivent le bon chemin dans leur vie. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Puisse Allah te préserver et t'accorde santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.





A mon très cher père Khalid Moufakkir

D'autant de phases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que je porte pour toi. De tous les pères, tu es le meilleur ; tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes années d'études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. J'espère rester toujours digne de ton estime. Aucun mot ne pourrait jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. qu'Allah te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude d'esprit et longue vie.





A mon cher mari Hicham Bennani

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour m'a procuré confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie. Je t'aime depuis toujours et je t'aimerai éternellement

A ma fille Julia Bennani

C'est à toi mon adorable ange, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Ta venue dans ma vie a été une grande source de joie mais surtout de motivation. Ton doux regard qui brille fait briller mes yeux aussi. Que le tout puissant t'accorde une longue vie. Je t'aime mon bébé et je te souhaite tous le bonheur du monde





A ma sœur Hind Moufakkir

Aucune expression ne saurait exprimer mon admiration pour toi. Depuis toute petite, tu as toujours su être là pour me rassurer et me porter conseil. Par ta présence, ton soutien, tes encouragements, tu as participé à faire de moi la jeune femme que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir été pour moi une amie avant d'être une sœur. Ta sincérité, la bonté de ton cœur et tes conseils avisés m'ont toujours été d'un grand réconfort. Puisse Allah pérenniser et consolider ce lien fraternel encore et encore ; et t'accorder joie, bonheur et réussite.

A mon cher frère Marwane Moufakkir

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour et la considération que je porte pour toi. Frère mais surtout ami, ma vie serait si monotone et ennuyeuse sans toi.

Je remercie le bon Dieu pour ta présence dans ma vie et je souhaite qu'elle perdure aussi longtemps que je respire ! Puisse te retrouver dans ce travail le reflet de toute l'affection que j'ai pour toi.

Puisse qu'Allah jouir ta vie, te comble d'avantage, t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.





A ma grand mere Khnata Labioui

A la plus douce et la plus merveilleuse
de toutes les grand-mères

Vous êtes une source inépuisable, de tendresse,
d'amour, de patience et de sacrifice.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour
éternel et mon grand attachement. Ton soutien, ta prière
ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.
Merci d'être une aussi formidable grand-mère.

**A mon cher grand pere maternelle abdelkader baddar
et mon cher grand pere paternelle reguragui moufakkir**

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que
vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.
Que Dieu vous préserve santé et longue vie.





**A la memoire de ma grand mere
paternelle Mahjouba L ghali**

Je ne saurai exprimer mon grand chagrin en votre absence.
Tu restes présente dans nos cœurs. Je t'aime et même si la
mort nous sépare, je ne t'oublierai jamais.
Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.

**A la memoire de mon oncle ahmed bidar.
la memoire de ma cousine najwa baddar,
la memoire de amal baghdad**

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je
vous dédie aujourd'hui ma réussite. que dieu,
le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.





**A mon beau frere hicham errabhi
et ma belle sœur manal nourichafi**

Je vous dédie mon travail avec mes profonds
souhais de réussite dans votre vie.
mon amour pour vous est si profond.

**A mes adorables neveux Z iad, N izar,
L ilya, L ina et G hayth**

Que Dieu, le tout puissant, vous protège
et vous garde.

**A ma grande famille mes tantes, mes oncles ansi que
mes cousins et cousines**

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments
les plus sincères. j'ai beaucoup de chance de vous avoir
à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup
de bonheur et de prospérité.





A ma deuxième famille :
Bouchra Malki, Bouchra Bouanani,
Khadija Fatni, Naima Raoui

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.
je vous remercie pour vos encouragements et je vous
souhaite bonheur, santé et prospérité à vous
Veuillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection

À mes beaux parents :
Mr hamid Bennani et sa femme Bouchra Cherti

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour
vous. vos prières, vos encouragements et votre soutien
m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse dieu, le tout
puissant vous préserver du mal, vous combler de santé,
de bonheur et vous procurer une longue vie.





**A mes meilleurs amies :
Soukaina, Yosra et Nassima**

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. puisse dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.







**A notre Maître et Président de Jury,
Mimoun ZOUHDI Professeur de microbiologie
à la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat et Chef de
service de Microbiologie au CHU Ibn SINA de
Rabat.**

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

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre
compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de
votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.*

*Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre
profond respect.*

Merci !





Monsieur le Professeur Y assine Sekhsoukh
Professeur de Microbiologie
et Chef de service
du laboratoire de Recherche et de Biosécurité- P3 de
I'HMIMV

Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous
Mr. Yassine SEKHSOUKH, vous qui m'avez
permis de réaliser à bien cette thèse.

Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement
précieux. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos
obligations professionnelles.

Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde
gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés
afin que ce travail puisse aboutir.

Merci !





**A notre Maître et Membre du jury,
Mr GAOUZI**

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège
de vous avoir dans notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression
de notre gratitude et de notre grande estime.*

Merci !





**A notre Maître et Membre du jury,
Mr Rachid A bi
Professeur de microbiologie
à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat,**

*Votre assistance parmi les membres du jury
de thèse nous honore beaucoup.*

*Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent
et nous incite d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.*

*Permettez-nous chère professeur de vous exprimer
nos remerciements les plus sincères.*

Merci !



A decorative border of pink roses, green leaves, and white baby's breath flowers is arranged around the central text. The background is a white wooden surface with vertical planks.

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	: Activité adénosine desaminase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMK	: Amikacine
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARN	: Acide ribonucléique
ART	: Therapy antirétroviral
ATB	: Antibiotique
ATP	: Adénosinetriphosphate
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
BAAR	: Bacilles Acido-Alcolorésistant
BCG	: Bacille de Calmette-Guérin
BK	: Bacille de Koch
CD	: Cellules dendritiques
CEMOVIS	: Cryo-Electron Microscopy Of Vitreous Sections
CMI	: Concentrations minimales inhibitrices
CPG-SM	: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
CRI	: Colorimetric Redox Indicateur
DAT	: Direct agglutination test
DOT	: Directly observed therapy
ED	: Examen direct
ELISPOT	: Enzyme-linked immunospot

EMB	: Ethambutol
FQ	: Fluoroquinolone
GGT	: Gamma-glutamyltranspeptidase
GPLS	: Gaz de Pétrole Liquéfiés
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance
IDR	: Intradermoréaction
IFNγ	: Interféron γ
IGRA	: Interféron gamma release assays
IL12	: Interleukine 12
INH	: Isoniazide
LED	: Light Emitting Diode
LJ	: Lowenstein-Jensen
LSD	: Diéthyllysergamide
LT	: Lymphocytes T
MCT	: Mycobactéries du complexe tuberculosis
MGIT	: Mycobacterial growth indicator tube
MI	: Artère mésentérique inférieure
MNT	: Mycobactéries Non Tuberculeuses
MODS	: Microscopic Observation Drug Susceptibility
MR	: Multi résistance
MS	: Artère mésentérique supérieure
Mt	: Mycobactérieum tuberculosis
MTBC	: Mycobacterium tuberculosis complex
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
NRA	: Nitrate reductase activity
ODD	: Objectifs de développement durable

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Para-aminosalicylique
PC	: Phase de continuation
PCR	: Polymérase chain reaction
PI	: Phase initiale
PIT	: Primo-infection tuberculeuse
PZA	: Pyrazinamide
RIB	: Rifabutine
RMP	: Rifampicine
RPM	: Multidrug-résistant tuberculosis
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
TB	: Tuberculose
TB-MR	: Tuberculose multirésistant
TB-RR	: Tuberculose résistante à la rifampicine
TDR	: Totally drug-resistant tuberculosis
TEP	: Tuberculose extrapulmonaire
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α
TPM+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
UNICEF	: United Nations of International Children's Emergency Fund
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
XDR	: Extensively drug-resistant tuberculosis



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Oesophage	9
Figure 2: Estomac	11
Figure 3: Vascularisation artérielle de l'estomac	14
Figure 4: Vascularisation artérielle du duodénum	18
Figure 5: Intestin grêle jéuno-iléon	19
Figure 6: Transit du grêle	24
Figure 7: Gros intestin	26
Figure 8: Sept portions du gros intestin.....	26
Figure 9: Caecum	27
Figure 10: Appendice	28
Figure 11: Différentes positions de caecum et de l'appendice	29
Figure 12: Vascularisation du gros intestin	36
Figure 13: Vue détaillée des artères du colon sigmoïde.....	38
Figure 14: Coupe sagittale du rectum.....	41
Figure 15: Coupe frontale du rectum.....	42
Figure 16: Vascularisation du rectum.....	46
Figure 17: Lavement baryté	48
Figure 18: Représentation schématique des mycobactéries.....	58
Figure 19: Cycle infectieux du <i>M.tuberculosis</i>	61
Figure 20: Répartition de la tuberculose selon le sexe en 2018.....	64
Figure 21: Enfants âgés de 0 à 14 ans atteints de la tuberculose en 2018.....	64
Figure 22: Situation épidémiologique de la tuberculose au Maroc en 2017.....	67
Figures 23: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par régions en 2017.....	68
Figure 24: Evolution du nombre de cas et de l'incidence de la TB au Maroc, 1991-2016.....	69
Figure 25: Aspect microscopique de <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> après coloration de Ziehl-Nielsen	71
Figure 26: Image de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> par microscope électronique	72
Figure 27: Modèle d'organisation de l'enveloppe des mycobactéries	72

Figure 28: Représentation du génome de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	78
Figure 29: Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux	82
Figure 30: Formation de la lésion initiale primaire	84
Figure 31: Organisation du granulome primaire	85
Figure 32: Coloration de Ziehl-Neelsen	98
Figure 33: Coloration à l'Auramine	98
Figure 34: Colonies jaunes rugueuses de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en culture sur milieu solide.....	100
Figure 35: Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie : Exam en microscopique	101
Figure 36: Test tuberculinique	107
Figure38: Endoscopie digestive. Intérieur de la cavité abcédée s'ouvrant dans l'œsophage	122
Figure37: Endoscopie digestive. Fistule œsophagienne de 8mm	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Facteurs de risque pour la tuberculose maladie	62
Tableau II: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport aux milieux liquide et solide	102
Tableau III: Performance du diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire par le Genexpert MTB/RIF	106
Tableau IV: Tableau récapitulatif de l'interprétation de l'IDR.....	111
Tableau V: Indications des principales techniques de diagnostic.....	115
Tableau VI: Différences entre tuberculose iléo-caecale et maladie de crohn	136
Tableau VII : Spectre antibactérien des antituberculeux majeurs	147
Tableau VIII: Dosages conseilles des médicaments antituberculeux de première ligne en (Mg/Kg/J).....	148
Tableau IX: Médicaments antituberculeux de première ligne et leurs effets secondaires....	148
Tableau X: Principale présentation pharmaceutique des antituberculeux.....	152
Tableau XI: Attitude thérapeutique en cas de prise érratique des antituberculeux de première ligne, si l'évolution est favorable	163
Tableau XII: Différents protocoles de la chimioprophylaxie antituberculeuse	170
Tableau XIII: Surveillance au cours du traitement antituberculeux.....	173
TABLEAU XIV: Gestion des effets secondaires des antituberculeux de première ligne.....	177



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPEL ANATOMIQUE DU TUBE DIGESTIF	7
1) Anatomie de l'œsophage	7
1.1) Description :	7
1.1.1) Origine	7
1.1.2) Trajet.....	7
1.1.3) Terminaison	7
1.2) Rapports	8
1.2.1) Rapports avec le diaphragme	8
1.2.2) Rapports péritonéaux.....	8
1.2.3) Rapports avec les organes.....	8
1.3) Vaisseaux et nerfs	10
1.3.1) Artères.....	10
1.3.2) Veines	10
1.3.3) Lymphatiques.....	10
1.3.4) Nerfs	10
2) Anatomie de l'estomac	10
2.1) Description	11
2.1.1) Morphologie externe	11
2.1.2) Morphologie interne	12
2.2) Rapports	12
2.3) Fixité, séreuses	12
2.4) Vascularisation	13
2.5) Innervation	14
3) Anatomie du duodenum.....	15
3.1) Description	15
3.1.1) Morphologie externe	15
3.1.2) Morphologie interne	16

3.2) Rapports	16
3.3) Fixité, séreuses	17
3.4) Vascularisation	17
3.5) Innervation	18
4) Anatomie de jejuno-ileon	19
4.1) Description	19
4.1.1) Description du jéjuno-iléon.....	19
4.1.2) Carrefour iléo-caecal	20
4.1.3) Diverticule de meckel.....	20
4.2) Rapports	20
4.2.1) Avec le péritoine	20
4.2.2) Avec les éléments de voisinage.....	21
4.3) Vaisseaux et nerfs	22
4.3.1) Artères.....	22
4.3.2) Veines	23
4.3.3) Lymphatiques.....	23
4.3.4) Nerfs	23
5) Anatomie du gros intestin (colon).....	25
5.1) Description	25
5.2) Différentes parties du colon	27
5.2.1) Caecum et appendice	27
5.2.1.1) Description	27
5.2.1.2) Variations	28
5.2.1.3) Rapports.....	29
5.2.2) Colon ascendant	30
5.2.2.1) Description	30
5.2.2.2) Rapports.....	30
5.2.3) Angle colique droit.....	31
5.2.3.1)	31
5.2.3.2) Rapports.....	31

5.2.4) Colon transverse	31
5.2.4.1) Description	31
5.2.4.2) Rapports.....	31
5.2.5) Angle colique gauche	32
5.2.5.1) Description	32
5.2.5.2) Rapports.....	32
5.2.6) Colon descendant	33
5.2.6.1) Description	33
5.2.6.2) Rapports.....	33
5.2.7) Colon sigmoïde	33
5.2.7.1) Description	33
5.2.7.2) Rapports.....	34
5.3) Définition de colon droit et gauche	34
5.4) Vaisseaux et nerfs du colon droit	35
5.4.1) Artères.....	35
5.4.2) Veines	37
5.4.3) Lymphatiques.....	37
5.4.4) Nerfs	37
5.5) Vaisseaux et nerfs du colon gauche.....	37
5.5.1) Artères.....	37
5.5.2) Veines	39
5.5.3) Lymphatiques.....	39
5.5.4) Nerfs	39
6) Anatomie de rectum	39
6.1) Description	39
6.1.1) Limites	39
6.1.2) Configuration extérieure.....	40
6.1.3) Configuration intérieure.....	41

6.2) Rapports	42
6.2.1) Loge rectale.....	42
6.2.2) Rapports par la loge rectale.....	43
6.3) Vaisseaux et nerfs	45
6.3.1) Artères.....	45
6.3.2) Veines rectales	47
6.3.3) Lymphatiques.....	47
6.3.4) Nerfs	47
II. HISTORIQUE DE LA TUBERCULOSE	50
III. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUE	57
1) Agent causal	57
2) Mode de transmission.....	58
3) Mode de diffusion	59
4) Facteurs favorisants.....	61
5) Répartition géographique	63
5.1) À l'échelle mondiale	63
5.2) Au Maroc	67
6) Caractères bactériologiques	70
6.1) Caractères morphologiques	70
6.2) Caractères culturels	73
6.3) Caractères biochimiques	75
6.4) Caractères antigéniques.....	77
6.5) Caractères géniques	77
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	81
1) Généralité.....	81
1.1) Formation du granulome	81
1.2) Evolution de la nécrose caséuse.....	86
2) Au niveau du tube digestif.....	87

V. ANATOMOPATHOLOGIE.....	90
1) Macroscopie.....	90
1.1) Tuberculose œsophagienne :	90
1.2) Tuberculose gastroduodénale :	90
1.3) Tuberculose intestinale :	91
2) Microscopie :	92
VI. CLINIQUE	95
1) Mode de découverte	95
2) Présentation clinique	95
3) Données para-cliniques	96
3.1) Prélèvements	96
3.2) Bactériologie	97
3.2.1) Examens conventionnels	97
3.2.1.1) Microscope optique.....	97
3.2.1.2) Microscope à fluorescence	98
3.2.1.3) Culture.....	99
3.2.1.3.1) Milieu solide	99
3.2.1.3.2) Milieu liquide.....	100
3.2.2) Examens non conventionnels.....	102
3.2.2.1) Technique microscopie observation drug susceptibility	102
3.2.2.2) Test à la nitrate réductase	102
3.2.2.3) Colorimetric redox indicateur.....	103
3.3) Histologie	103
3.4) Biologie moléculaire.....	104
3.4.1) Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction.....	104
3.4.2) Test Xpert MTB/RIF	105
3.4.3) Autres techniques	106
3.5) Biologie :.....	106
3.5.1) L'IDR à la tuberculine :	106
3.5.2) Tests de libération d'interféron gamma.....	111

3.5.3) Dosage de l'activité adénosine désaminase	113
3.5.4) Sérologie	113
3.5.5) Autres examens biologiques non spécifiques :	113
3.6) Indications	115
3.7) Imagerie	116
VII. FORMES CLINIQUES	118
1) Tuberculose œsophagienne.....	118
1.1) Clinique	118
1.2) Paraclinique	119
1.2.1) Biologie.....	119
1.2.2) Bactériologie	119
1.2.3) Biologie moléculaire	120
1.2.4) Imagerie	120
2) Tuberculose gastrique.....	123
2.1) Clinique	123
2.2) Paraclinique	123
3) Tuberculose duodénale.....	124
3.1) Clinique	125
3.2) Paraclinique	125
4) Tuberculose intestinale.....	126
4.1) Clinique	127
4.2) Paraclinique	128
4.2.1) Biologie.....	128
4.2.2) Imagerie	128
5) Tuberculose de l'intestin grêle.....	132
5.1) Clinique	132
5.2) Paraclinique	132
6) Tuberculose iléocæcale	134
6.1) Clinique	134
6.2) Paraclinique	134

7) Tuberculose colorectale.....	136
7.1) Clinique	136
7.2) Paraclinique	137
VIII. TRAITEMENT	140
1) Buts du traitement curatif	140
2) Bilan préthérapeutique	141
3) Principes de base et règles générales du traitement médical.....	141
4) Antituberculeux de première ligne.....	143
4.1) Rifampicine	143
4.2) Isoniazide	144
4.3) Ethambutol	146
4.4) Pyrazinamide	146
5) Antituberculeux de réserve	149
5.1) Streptomycine.....	149
5.2) Rifabutine	149
5.3) Délamanid	150
5.4) Bédaquiline.....	150
5.5) Acide para-aminosalicylique.....	151
6) Nouvelles molécules	153
7) Traitements adjuvants.....	155
7.1) Pyridoxine	155
7.2) Corticoïdes	155
8) Schémas Thérapeutiques	156
8.1) Principes.....	156
8.2) Traitement standard	157
8.3) Retraitement en cas de récurrence de la tuberculose.....	159
8.4) Adaptation du traitement standard en cas d'évolution défavorable	161
8.5) Traitement en cas de résistance démontrée aux antituberculeux de premières ligne.....	162

8.6) Adaptation du traitement en cas de prise irrégulière ou reprise de la thérapie après interruption limitée	162
9) Tuberculose multirésistante et ultrarésistante.....	164
10) Cas particuliers.....	166
10.1) Enfant	166
10.2) Femme enceinte ou allaitante	167
10.3) Patient avec maladie hépatique préexistante.....	168
10.4) Sujet infecté par le VIH.....	169
11) Traitement chirurgical	170
12) Surveillance du traitement	171
13) Gestion des principaux effets secondaires.....	176
14) Traitement préventif.....	178
CONCLUSION	179
RESUMES	181
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	185



Déclarée comme problème de santé mondiale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la tuberculose constitue l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde [1]. Sa fréquence est encore élevée dans les pays en voie de développement, alors que dans les pays industrialisés, elle a connu une recrudescence suite à l'avènement et l'extension du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) et l'utilisation des thérapies immunosuppressives. Cette réémergence de la tuberculose a entraîné un regain d'intérêt pour cette pathologie [1].

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose en 2018, nombre qui est resté relativement stable au cours des dernières années. La charge de morbidité varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de moins de 5 à plus de 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, la moyenne mondiale étant d'environ 130 nouveaux cas. Selon les estimations, 1,2 million de décès dus à la tuberculose ont été enregistrés chez les VIH négatifs en 2018, et 251 000 décès supplémentaires chez les VIH positifs [2].

Parmi les pays du Maghreb, le Maroc reste le pays le plus endémique avec un taux de 10 à 99 cas pour 100 000 habitants jusqu'à 2018, tandis que la proportion d'enfants infectés par la maladie varie entre 5 et 9,9 [3].

La tuberculose touche les deux sexes dans toutes les tranches d'âge, toutefois la charge est la plus importante chez les hommes (surtout les adultes pendant les années où ils sont le plus productifs) qui représentaient 57 % de l'ensemble des cas de tuberculose en 2018. En comparaison, les femmes et les enfants étant observés dans les anciens pays soviétiques [2].

En 2018, 1,1 million d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) ont fait une tuberculose et 230 000 (parmi lesquels des enfants ayant une tuberculose associée au VIH) en sont morts [4].

Sur le plan topographique, la localisation pulmonaire de la tuberculose est estimée à environ 70 % [5]. La localisation digestive constitue l'une des localisations les plus communes de la tuberculose extra pulmonaire, elle occupe le troisième rang après la forme pleurale et ganglionnaire [1]. L'intestin est le deuxième site en fréquence de la tuberculose digestive. Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints, avec une prédominance pour la région iléocæcale (42 %) et le jéjuno-iléon (35 %) [6]. L'atteinte du côlon seule est plus rare (12 %), celle-ci est segmentaire, touchant le sigmoïde mais aussi le transverse et le côlon droit.

Enfin, d'autres localisations sont plus rares, voire exceptionnelles même dans les pays de forte endémie, il s'agit de la localisation duodénale, anorectale (7% des cas) et appendiculaire (1% des cas) [7].

La tuberculose digestive s'observe à tous les âges de la vie, dans les deux sexes avec un sex-ratio de 1,1 [8] et elle se caractérise par son polymorphisme clinique et radiologique et par les difficultés diagnostiques qu'elle pose surtout avec la maladie de crohn et les tumeurs digestives [1].

Le diagnostic de tuberculose repose sur l'isolement de bacilles acido-alcool-résistant (BAAR) à l'examen direct des expectorations ou sur l'isolement en culture de mycobactéries du complexe tuberculosis (MCT) [9]. Le diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires est moins aisé dépendant, d'une part, de la difficulté d'obtention de matériel par geste invasif (ponction de liquide d'ascite, biopsie hépatique, etc.), mais aussi d'une documentation

bactériologique parfois difficile (inoculum bactérien moindre). Le diagnostic est le plus souvent présomptif reposant sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, histologiques, biologiques, voire sur une évolution jugée favorable sous traitement antituberculeux [10].

Le diagnostic de certitude d'une tuberculose maladie repose toujours sur l'identification des mycobactéries du complexe tuberculosis. Le diagnostic bactériologique conventionnel, qui reste d'actualité, comprend différentes étapes qui sont l'examen microscopique, la culture, l'identification et l'antibiogramme.

En ce qui concerne les domaines de la microscopie et de la culture, peu de nouveautés ont permis ces 10 dernières années d'optimiser le diagnostic bactériologique de tuberculose maladie. Les innovations portent essentiellement sur le développement de nouveaux outils de biologie moléculaire qui offrent le double avantage d'accélérer le diagnostic de tuberculose maladie et la détection de la résistance aux antituberculeux [11].

On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 58 millions de personnes entre 2000 et 2018. Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 fait partie des cibles fixées dans les objectifs de développement durable (ODD) dans le domaine de la santé. La Stratégie OMS, approuvée par l'Assemblée Mondiale de la Santé en 2014, appelle à réduire de 90% le nombre de décès dus à la tuberculose et de 80% le taux d'incidence de la tuberculose, entre 2015 et 2030 [12].

Les cibles des ODD et de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose fixées pour 2030 consistent à réduire de 90 % le nombre de décès imputables à la tuberculose et de réduire de 80 % le taux d'incidence de la tuberculose par rapport aux niveaux de 2015. Les objectifs intermédiaires pour 2020 sont une

réduction de 35 % du nombre de décès dus à la tuberculose et une réduction de 20 % du taux d'incidence de la tuberculose. La stratégie comprend également un objectif intermédiaire pour 2020, à savoir que plus aucun patient ni sa famille ne supporte des coûts catastrophiques liés à la tuberculose

Ces cibles ne peuvent être atteintes sans une intensification de la recherche-développement. Il faut réaliser des avancées technologiques d'ici 2025 pour que la baisse annuelle du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde puisse être accélérée et que l'on puisse atteindre une moyenne de 17 % par an [2].

Ce sujet de thèse va traiter les différents aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose du tube digestif puis définir les outils diagnostiques pour une meilleure prise en charge thérapeutique et préventive dans le cadre de la lutte de cette épidémie.

A decorative border of pink roses, green leaves, and small white flowers is arranged around the central text. The background is a white wooden plank surface.

Rappel anatomique du tube digestif

I. RAPPEL ANATOMIQUE DU TUBE DIGESTIF

1) Anatomie de l'œsophage

L'œsophage abdominal est situé en sus-mésocolique, dans la partie la plus profonde de la région épigastrique. L'œsophage forme avec son orifice diaphragmatique musculaire un ensemble anatomique d'une grande importance chirurgicale (en particulier, parce que c'est à ce niveau qu'on intervient en cas de méga-œsophage, de reflux gastro-œsophagiens et dans les hernies hiatales).

1.1) Description :

1.1.1) Origine

Elle se fait en regard de T10 dans l'anneau musculaire provenant des piliers principaux du diaphragme. Il présente souvent au niveau du diaphragme une dilatation : l'ampoule épiph rénique (celle-ci est également souvent sus-diaphragmatique et ne doit pas être confondue avec une hernie hiatale de l'estomac).

1.1.2) Trajet

L'œsophage abdominal est un segment très court (2 à 3 cm) oblique en caudal et à gauche.

1.1.3) Terminaison

L'œsophage se termine dans l'estomac par un orifice, le cardia, qui est oblique en caudal et latéral droit et se situe à 2 cm à gauche de la ligne médiane, sur la partie gauche de T₁₁.

1.2) Rapports

1.2.1) Rapports avec le diaphragme

L'orifice œsophagien du diaphragme, à hauteur de T₁₀, est un véritable canal musculaire ouvert en avant. Ces fibres musculaires sont issues des piliers principaux du diaphragme mais surtout du pilier droit. Cette gaine musculaire joue le rôle d'un sphincter qui est très important dans la continence œsophagienne. L'oesophage est uni au muscle par une gaine celluleuse de glissement sur laquelle se fixent des fibres diaphragmatiques.

La déhiscence de cet orifice est responsable de la hernie hiatale, passage d'une plus ou moins grande partie de l'estomac dans le thorax.

1.2.2) Rapports péritonéaux

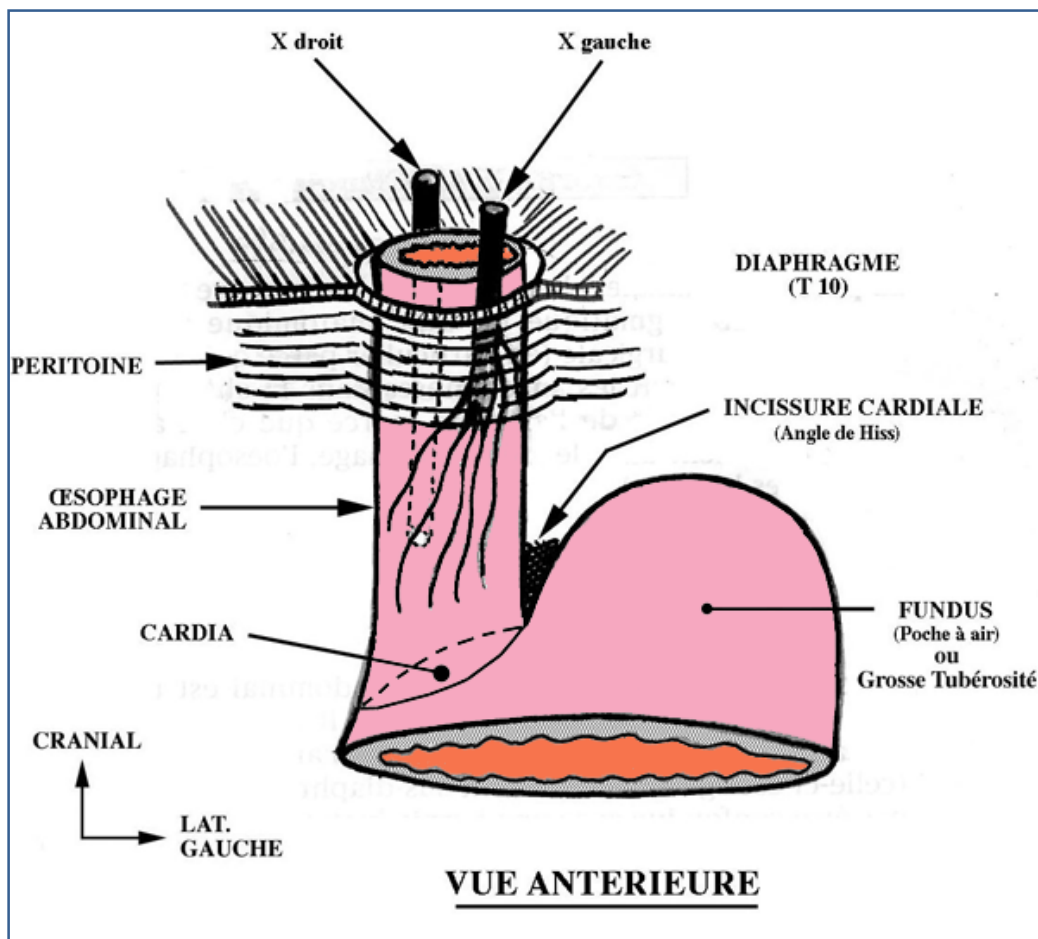
L'œsophage est rétro-péritonéal : seule, sa face ventrale est recouverte par le péritoine pariétal.

1.2.3) Rapports avec les organes

- en dorsal, rapport avec les piliers du diaphragme, essentiellement le pilier gauche.
- en ventral et latéral droit : le foie
- en latéral gauche et caudal : L'estomac : le fundus (la grosse tubérosité) forme avec le bord gauche de l'œsophage l'incisure cardiaque (angle de Hiss). Le revêtement muqueux des 2 versants de l'incisure cardiaque réalise une petite valve (valve de Gubaroff) qui lors de l'augmentation des pressions intra-gastriques, viendrait se plaquer sur la paroi droite de l'œsophage en jouant un rôle de clapet

La continence est cependant imparfaite ce qui explique les régurgitations, vomissements. Processus pathologique : Reflux gastro-oesophagien, hernie hiatale

- en latéral gauche et cranial : pole supérieur de la rate.
- Les nerfs vagues :
 - le X gauche : ventral, divisé, mêlé aux fibres oesophagiennes ;
 - le X droit : dorsal, volumineux, séparé de l'oesophage, proche du pilier droit, rejoint le plexus cœliaque.



1.3) Vaisseaux et nerfs

1.3.1) Artères

L'irrigation artérielle (provenant de l'artère gastrique gauche et des artères phréniques inférieures) est la moins riche de l'œsophage à ce niveau (précarité des sutures).

1.3.2) Veines

Les veines réalisent une anastomose (ou shunt) porto-cave importante entre le système cave supérieur et le système porte. C'est ici que se forment les varices œsophagiennes dans l'hypertension portale.

1.3.3) Lymphatiques

Les lymphatiques ont une double destinée, thoracique (noeuds ou ganglions médiastinaux postérieurs) et abdominale (noeuds gastriques gauches). Importance ++ dans les cancers œsophagiens et gastriques.

1.3.4) Nerfs

L'innervation est double, vagale et sympathique (nerfs splanchniques) [13].

2) Anatomie de l'estomac

Segment dilaté du tube digestif faisant suite à l'œsophage, l'estomac est situé dans l'étage sus mésocolique de la cavité péritonéale, dans la loge sous-phrénique gauche.

2.1) Description

2.1.1) Morphologie externe

L'estomac a deux faces, antérieure et postérieure, et deux bords, les grande et petite courbures. Dans un plan sagittal, il est orienté selon un axe oblique en avant et en bas. Vide, il est aplati d'avant en arrière. Ayant grossièrement la forme d'un J, il est divisé au niveau de l'incisure angulaire, nette sur la petite courbure, en :

- une portion verticale (2/3 de l'estomac) ou fundus, comportant la grosse tubérosité et le corps séparés par une ligne horizontale passant par le cardia ;
- une portion horizontale ou antrum prépylorique, séparée du fundus par une ligne tirée de l'incisure angulaire.

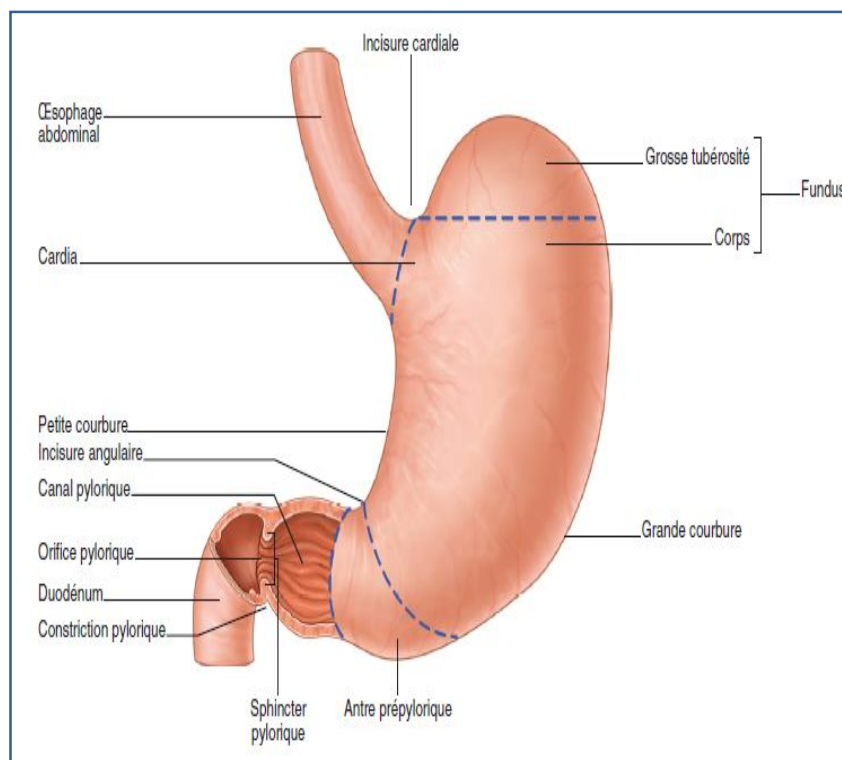


Figure 2: Estomac [14]

2.1.2) Morphologie interne

La paroi de l'estomac est épaisse de 5 mm. Elle comporte de dedans en dehors une muqueuse glandulaire rosée plissée, une sous-muqueuse, une musculieuse (musculature lisse) oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe. L'ensemble est recouvert d'une séreuse (péritoine viscéral).

2.2) Rapports

La face antérieure de l'estomac est recouverte dans sa partie supérieure par la paroi thoracique gauche et dans sa partie inférieure par la paroi abdominale. La partie supérieure est en contact avec le diaphragme. Entre l'estomac et le diaphragme se trouve le lobe gauche du foie. La paroi postérieure est en rapport en arrière avec le diaphragme et son pilier gauche, et la glande surrénale gauche. La paroi postérieure limite en avant la bourse omentale. Par son intermédiaire, l'estomac est en rapport avec le corps et la queue du pancréas et avec la face gastrique de la rate.

La proximité entre la face postérieure de l'estomac et le pancréas permet par abord échoendoscopique intragastrique d'étudier le parenchyme pancréatique corporeo-caudal, et parfois de réaliser par voie transgastrique des biopsies de masses pancréatiques ou le drainage de collections pancréatiques.

2.3) Fixité, séreuses

L'estomac est mobile, presque entièrement recouvert de péritoine viscéral. Les deux points quasi fixes sont le cardia et le pylore. La petite courbure est unie au foie par le petit omentum. La grande courbure est reliée en haut au diaphragme par le ligament gastrophrénique, plus bas à la rate par le ligament

gastrosplénique, et en bas au côlon transverse par le grand omentum. La seule portion accolée de l'estomac est la face postérieure de la grosse tubérosité, accolée à la coupole diaphragmatique gauche par le ligament gastrophrénique.

2.4) Vascularisation

La vascularisation artérielle est réalisée par les trois branches du tronc cœliaque, qui s'anastomosent en arcades. L'arcade de la petite courbure est formée par l'anastomose des branches de l'artère gastrique gauche avec les branches de l'artère gastrique droite. L'arcade de la grande courbure est formée par l'anastomose entre l'artère gastro-omental droite et l'artère gastro-omental gauche. Le fundus est vascularisé par les artères gastriques courtes et par les branches œsophagiennes de l'artère splénique et de l'artère gastrique gauche. Les veines sont satellites des artères et portent le même nom. Elles se drainent majoritairement dans la veine porte. Il existe des anastomoses portocaves par les veines cardiotubérositaires.

Les lymphonœuds sont situés sur le trajet des artères et le drainage est divisé en trois territoires qui se chevauchent en partie : gastrique gauche, splénique et hépatique.

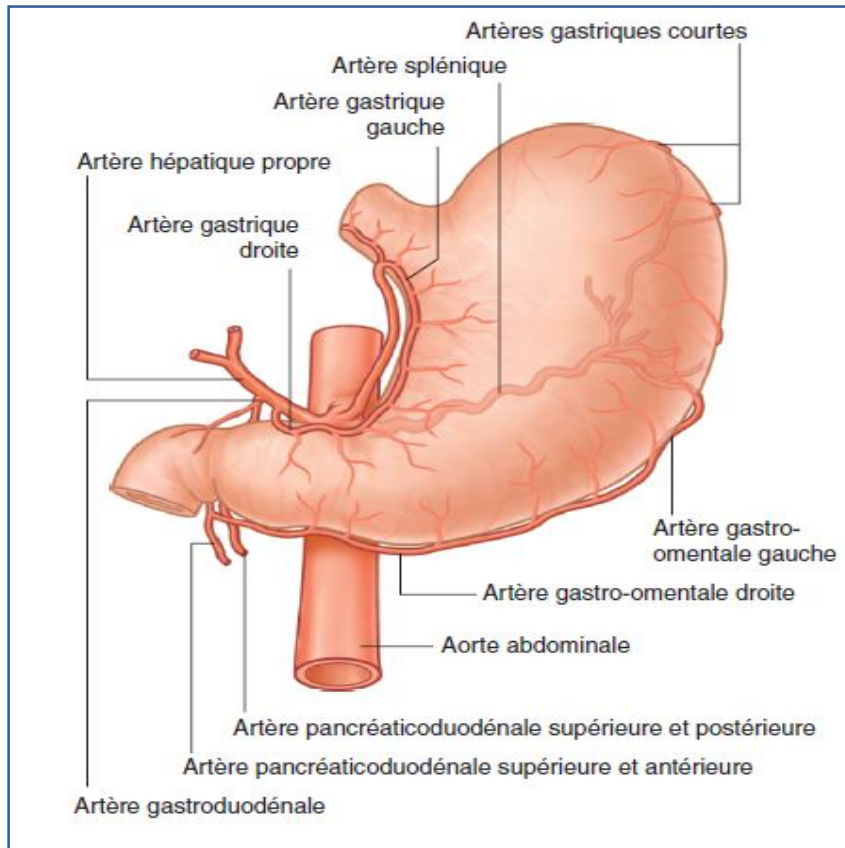


Figure 3: Vascularisation artérielle de l'estomac [14]

2.5) Innervation

Les nerfs de l'estomac proviennent des deux nerfs pneumogastriques (système parasympathique, Xe paire crânienne) et du nerf grand sympathique, entre lesquels existent des anastomoses. On définit trois pédicules :

- le pédicule de la petite courbure, antérieur et postérieur, constitué des branches des nerfs pneumogastriques gauche et droit, à destinée essentiellement fundique, jouant un rôle sécrétoire. Quelques branches terminales à destinée antro-pylorique ont un rôle moteur sur le couple antrepylore

- le pédicule duodénopylorique, formé de branches descendantes du plexus hépatique
- le pédicule gastro-omental, accessoire, satellite de l'artère gastroduodénale et formé comme le précédent de branches descendantes du plexus hépatique [14].

3) Anatomie du duodenum

Le duodénum est en forme de C, entourant la tête du pancréas. Il mesure 20 à 25 cm de long. Sa lumière est la plus large de l'intestin grêle

3.1) Description

3.1.1) Morphologie externe

Le duodénum comprend quatre parties :

- le premier duodénum horizontal (D1), qui fait suite au pylore ;
- le deuxième duodénum (D2) vertical, qui chemine au bord droit du rachis lombaire, de L1 au disque L3–L4 ;
- le troisième duodénum (D3), qui est horizontal ; • le quatrième duodénum (D4), qui est ascendant et se termine par un angle aigu, l'angle duodénojéjunal, en regard de L2. Il se poursuit avec la première anse jéjunale.

D1 et D2 forment un angle droit appelé genu superius. D2 et D3 forment un angle droit appelé genu inferius. Sur la face interne de D2 se trouvent un ou deux orifices appelés papilles. La papille majeure (grande caroncule), constante, est située le plus souvent à l'union des tiers moyen et inférieur de D2. Elle correspond à l'abouchement de l'ampoule biliopancréatique (de Vater), petite

cavité recevant elle-même le canal cholédoque et le canal pancréatique principal. La papille mineure (petite caroncule), inconstante, située à l'union des tiers supérieur et moyen de D2, correspond à l'abouchement du canal pancréatique dorsal ou accessoire.

Les canaux pancréatiques pénètrent la musculuse duodénale au niveau de « fenêtres », zones de faiblesse, où peuvent se constituer les diverticules duodénaux.

3.1.2) Morphologie interne

Le duodénum comporte comme le reste de l'intestin grêle, de dedans en dehors, une muqueuse glandulaire de type villositaire rosée formant des valvules conniventes, une sous-muqueuse, une musculuse (circulaire interne, longitudinale externe). Il est revêtu du péritoine viscéral dans ses portions non accolées.

3.2) Rapports

Le cadre duodénal est solidaire de la tête du pancréas qu'il entoure, formant ainsi le bloc duodénopancréatique qui est fixé au plan postérieur par le fascia d'accolement duodénopancréatique.

D1 comprend un segment mobile et un segment fixe, séparés par l'artère gastroduodénale, qui passe en arrière de D1 et en avant de la tête du pancréas.

D2, situé en dehors de la tête du pancréas, répond en arrière, à la veine cave inférieure, au pédicule rénal et génital droit. En avant, la racine du mésocôlon transverse est oblique de bas en haut et de droite à gauche et sépare le bloc duodénopancréatique en une partie sus-mésocolique, en rapport en avant et en dehors avec le foie, et une partie sous-mésocolique en rapport avec l'intestin grêle et le côlon ascendant.

D3, situé sous la tête du pancréas, est en arrière de la racine du mésentère, mais en avant de la veine cave inférieure, de l'aorte et de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

D4, situé en dehors du crochet pancréatique, est en rapport en avant avec le côlon transverse en haut et avec l'intestin grêle en bas. En arrière, il est en rapport avec le pédicule rénal et génital gauche. En dehors, il est en rapport avec le rein gauche et dans le mésocôlon avec la veine mésentérique inférieure et l'artère colique gauche.

3.3) Fixité, séreuses

Le duodénum est profond, accolé au plan postérieur, sauf la partie initiale de D1, appelée bulbe, qui est mobile. D1 et D2 sont moulés sur la convexité des corps vertébraux.

3.4) Vascularisation

La vascularisation artérielle du bulbe duodéal est commune avec celle du pylore (artères gastrique droite et gastroomentale droite). La vascularisation du reste du duodénum est indissociable de celle de la tête du pancréas et de la terminaison de la voie biliaire principale. Les artères duodénopancréatiques forment deux arcades anastomotiques, antérieure et postérieure, entre le système cœliaque (par l'intermédiaire des artères hépatique moyenne et gastroduodénale) et l'artère mésentérique supérieure. Les veines duodénopancréatiques sont satellites des artères et se drainent dans la veine porte et la veine mésentérique supérieure. Les lymphonœuds duodénaux se drainent dans les relais hépatiques et cœliaques, mésentériques supérieurs et inter-cœlio-mésentériques.

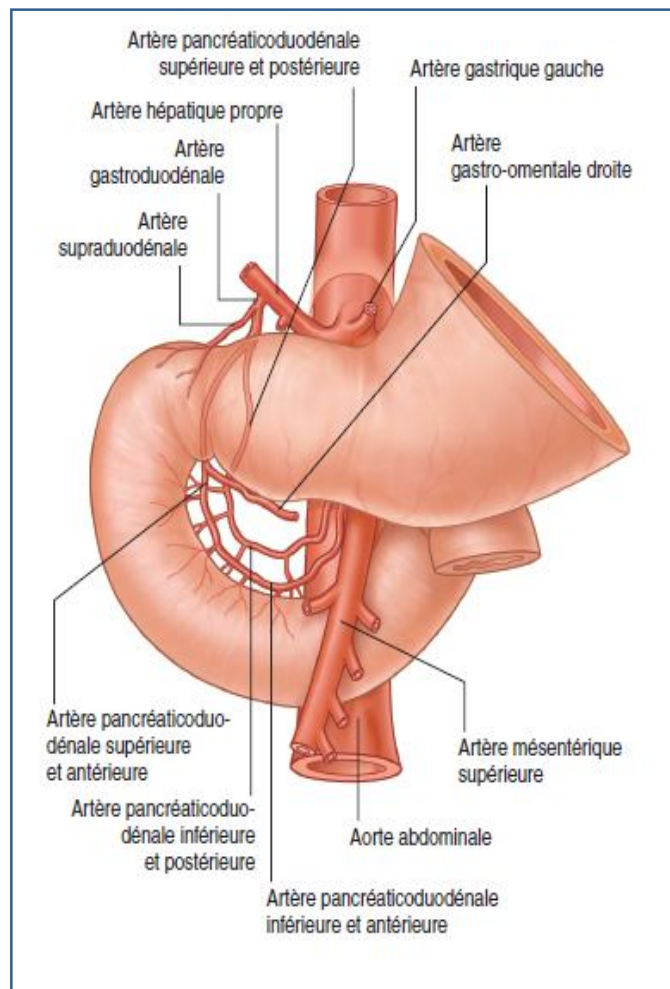


Figure 4: Vascularisation artérielle du duodénum [14]

3.5) Innervation

L'innervation est assurée par le plexus cœliaque. Cette innervation est végétative. Les afférences parasympathiques sont sécrétoires et les afférences sympathiques sont nociceptives [14].

4) Anatomie de jeuno-ileon

Portion mobile de l'intestin grêle s'étendant de l'angle duodéno-jéjunal, sur le bord gauche de L2, jusqu'à la jonction iléo-colique, dans la fosse iliaque droite. Il est situé entièrement dans l'étage sous-mésocolique.

4.1) Description

4.1.1) Description du jéjuno-iléon

De forme cylindrique, cette portion de l'intestin grêle mesure de 5 à 6 mètres. Son diamètre est d'environ 3 cm à son origine et de 2 cm à sa terminaison.

Comme tous les éléments du tube digestif, il est animé de contractions, le péristaltisme, qui font progresser le "bol" alimentaire.

L'intestin est mobile dans la cavité péritonéale mais relié à la paroi dorsale par le mésentère. Il se love dans la cavité abdominale en dessinant des anses :

- horizontales pour la portion craniale et gauche = Jéjunum
- verticales pour la portion caudale et droite = Iléon

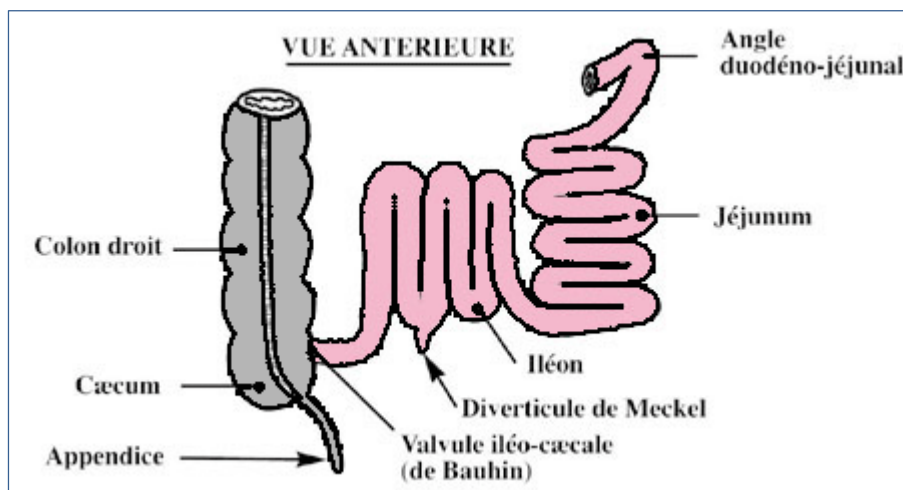


Figure 5: Intestin grêle jéjuno-iléon [15]

4.1.2) Carrefour iléo-caecal

L'abouchement de l'iléon dans le colon se fait presque à angle droit (angle iléo-caecal) par un orifice muni d'une valvule : la valve iléo-caecale. Cette dernière n'est pas parfaitement continente, d'où possibilité d'exploration des dernières anses iléales par voie rétrograde (Lavement baryté)

4.1.3) Diverticule de meckel

On retrouve parfois sur l'iléon (2% de la population), à une distance variable de l'angle iléo-caecal mais qui n'excède pas 80 cm, un diverticule implanté sur le bord anti-mésentérique de l'intestin, le diverticule de Meckel, vestige du canal omphalo-mésentérique ou canal vitellin. Ce diverticule peut être à l'origine de complications : Meckélite ou hémorragie digestive parfois grave (présence de tissu hétérotopique, de type gastrique, entraînant des ulcères iléal).

Le diverticule ne représente pas le seul résidu possible du canal vitellin. On peut rencontrer une persistance totale du canal vitellin ce qui entraîne une fistule ombilico-digestive (omphalo-mésentérique).

4.2) Rapports

4.2.1) Avec le péritoine

Le mésentère est le méso de l'intestin grêle.

Il relie le jéjunum et l'iléon au plan dorsal de la cavité péritonéale.

Il paraît s'insérer sur la paroi dorsale par une racine, oblique en caudal et latéral droit, tendue de l'angle duodéno-jéjunal à l'angle iléo-caecal.

Cette racine divise l'étage sous-mésocolique en 2 loges, dextro et sénestro-mésentériques.

Entre les deux feuillets du mésentère cheminent les vaisseaux et les nerfs du jéjunum et de l'iléon. Le bord de l'intestin où arrivent les vaisseaux et les nerfs prend le nom de bord mésentérique, le bord opposé, libre, prend le nom de bord anti-mésentérique.

4.2.2) Avec les éléments de voisinage

Le jéjunum et l'iléon occupent la partie médiane de la cavité péritonéale :

- en ventral, la plus grande partie du jéjuno-iléon est recouverte par le grand omentum qui sépare dans une certaine mesure l'intestin de la paroi abdominale.
- en dorsal, les éléments de l'espace rétro-péritonéal :
 - le rachis et les gros vaisseaux, en médian,
 - les reins, les uretères, les Vx génitaux, en latéral.
- en crânial, située entièrement au-dessous du colon et du mésocolon transverse
- en latéral, il est limitée par les portions ascendantes et descendantes des colons
- en caudal, répondant en bas au colon sigmoïde qui forme une sorte de "couvercle" mais incomplètement fermé et permettant aux anses jéjuno-iléales de descendre dans le petit bassin.

4.3) Vaisseaux et nerfs

4.3.1) Artères

Artères mésentérique supérieur :

- 1) Origine : face ventrale de l'aorte rétro-péritonéale en L1.
- 2) Trajet : oblique en caudal et à droite. D'abord rétro-pancréatique, elle passe en avant du processus uncinatus et du troisième duodénum, se situant à gauche de la veine mésentérique supérieure.
- 3) Terminaison : entre 60 et 80 cm environ de l'angle iléo-caecal.
- 4) Collatérales :
 - Sus-mésocoliques :
 - Artères pancréatico-duodénales, vont former les arcades pancréatiques ventrales et dorsales avec les branches de l'artère gastro-duodénale
 - Artère hépatique droite, inconstante mais, d'une extrême importance lorsqu'elle existe (transplantation hépatique).
 - Sous-mésocoliques :
 - Branches droites : destinées au colon droit, au nombre de trois :
 - A. colique droite supérieure
 - A. colique droite moyenne
 - A. colique inférieure ou iléo-bicaeco-appendiculo-colique

- Branches gauches : destinées au jéjuno-iléon, au nombre de 10 à 17, qui s'anastomosent entre elles en formant un système d'arcades (jusqu'à 2 à 3 arcades) qui se terminent en vaisseaux droits qui pénètrent l'intestin.

4.3.2) Veines

Elles ont une disposition analogue aux artères et elles confluent pour former la veine mésentérique supérieure qui passe en avant de D3 et du processus uncinatus, à droite de l'artère mésentérique supérieure pour contribuer à la formation de la veine porte, en arrière du pancréas.

4.3.3) Lymphatiques

En raison de leur rôle primordial dans la digestion portent le nom de Chylifères.

Le réseau lymphatique prend naissance au niveau de la muqueuse de l'intestin qui présente des amas lymphoïdes sur toute l'étendue du jéjuno-iléon (ils se groupent vers la terminaison du grêle pour former les plaques de Peyer ou follicules lymphoïdes).

Les vaisseaux lymphatiques cheminent parallèlement aux artères et aux veines. Ils sont très denses au niveau du carrefour iléo-caecal et dans la racine du mésentère.

Ils se drainent dans la citerne du chyle qui est à l'origine du conduit thoracique.

4.3.4) Nerfs

Ils proviennent du plexus mésentériques supérieur (qui est une extension du Plexus coeliaque), situé autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure 15].

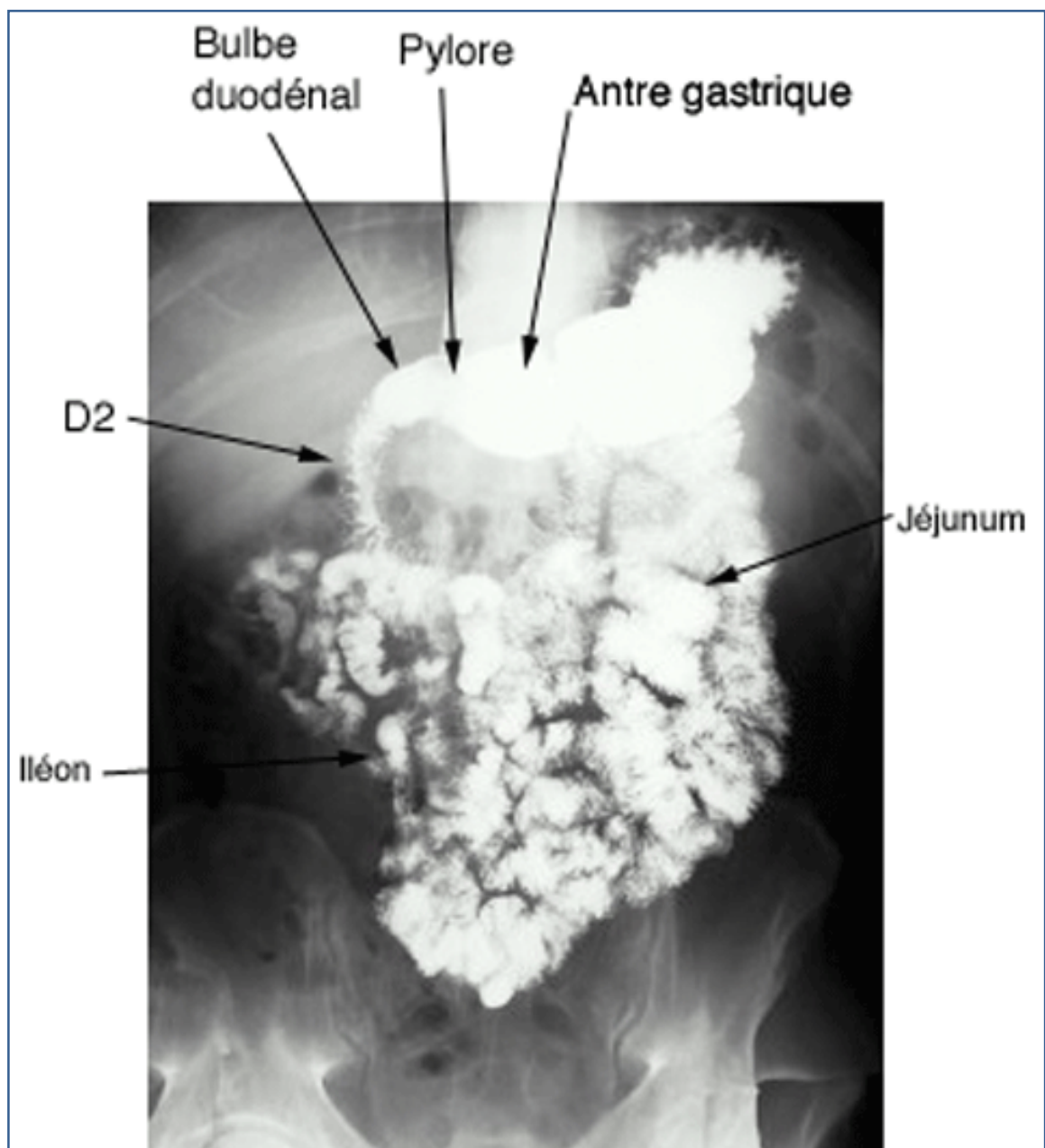


Figure 6: Transit du grêle [15]

5) Anatomie du gros intestin (colon)

Par opposition à l'intestin grêle ou petit intestin, le colon est appelé "gros intestin". Il s'étend de la terminaison de l'intestin grêle, c'est à dire depuis l'angle iléo-caecal et sa valvule dans la fosse iliaque droite, jusqu'au rectum, à la charnière recto-sigmoïdienne, dans la région hypogastrique.

5.1) Description

Il mesure, en moyenne, 1,35 mètre de long.

Il se différencie du grêle par 4 éléments :

- son diamètre plus important qui est d'environ 8 cm à son origine et de l'ordre de 4 cm à sa terminaison.
- sa couleur blanchâtre qui s'oppose à l'aspect rosé de l'intestin grêle
- les bosselures de sa surface, appelées haustrations coliques et séparées par des sillons transversaux, les plis semi-lunaires
- la condensation de la couche musculaire longitudinale en trois bandelettes (ventrale, dorso-latérale, dorso-médiale) et que l'on appelle ténia coli. Sur elles, s'insèrent des petits amas graisseux, les appendices épiploïques.

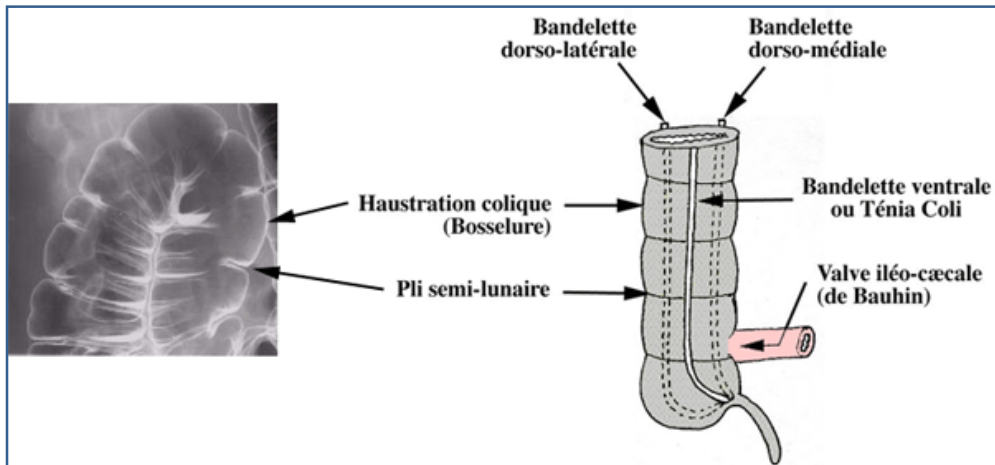


Figure 7: Gros intestin [16]

Le colon est habituellement disposé en cadre dans la cavité abdominale, mais quelque fois un défaut de rotation le met en position dite de mésentère commun, tout le jéjuno-iléon est situé à droite de la cavité péritonéale et tout le colon à gauche.

On lui reconnaît 7 portions, qui occupent tous les cadrants de l'abdomen, sauf celui de la région ombilicale. La région ombilicale.

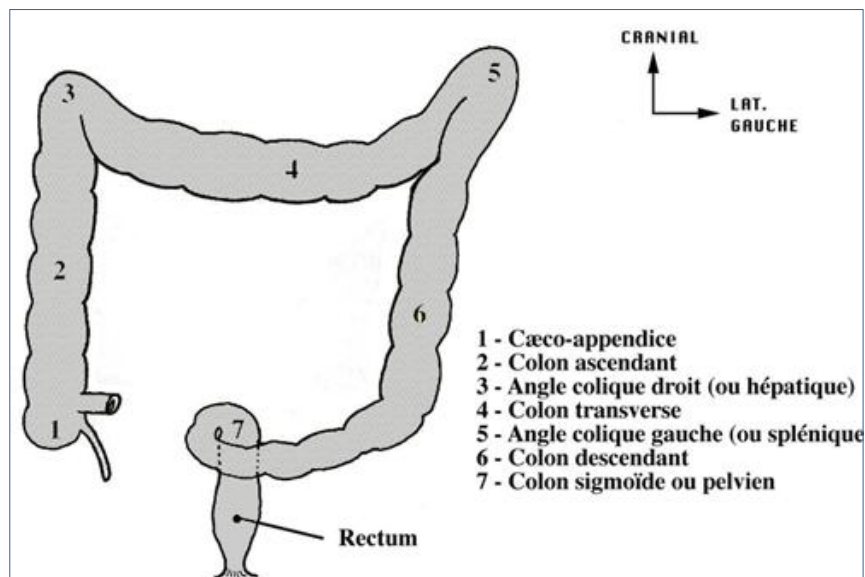


Figure 8: Sept portions du gros intestin [16]

5.2) Différentes parties du colon

5.2.1) Caecum et appendice

5.2.1.1) Description

Le caecum et l'appendice se situent dans la fosse iliaque droite. A l'état normal, ils sont mobiles.

Le caecum représente la portion du colon située au-dessous de l'abouchement du grêle, sous la valvule iléo-caecale. Il forme un volumineux cul-de-sac.

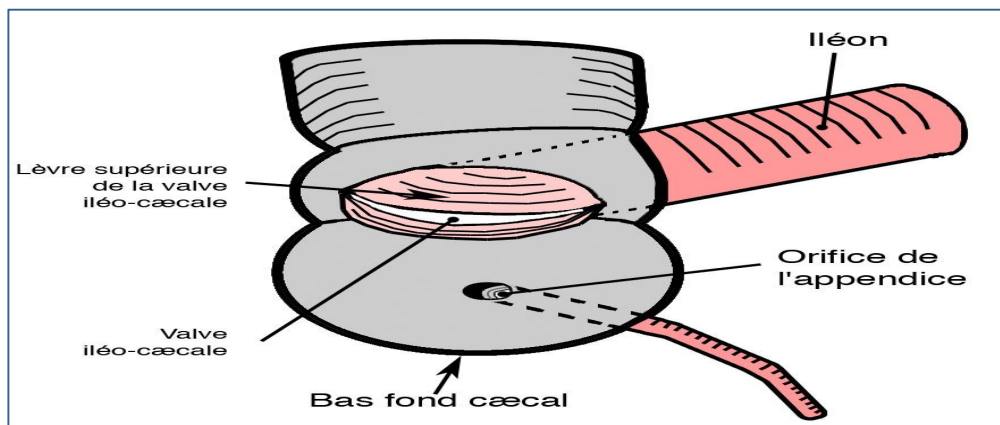


Figure 9: Caecum [16]

Les trois ténia coli (bandelettes musculaires longitudinales) de sa paroi convergent vers le bord médial du caecum où s'implante l'appendice = moyen de repère de l'appendice.

L'appendice est tubulaire. On dit qu'il est VERMIFORME. Il naît sur le bord médial du caecum. Sa longueur est variable (7 à 8 cm en moyenne chez l'adulte). Il présente un méso propre, le méso-appendiculaire.

C'est un organe très riche en formations lymphoïdes qui le rend sensible aux infections -> appendicites.

5.2.1.2) Variations

La situation de l'appendice par rapport au caecum est variable : normalement médio-caecal, il peut être pré-caecal, rétro-caecal, ou s'étirer vers le mésentère, en rétro-iléal.

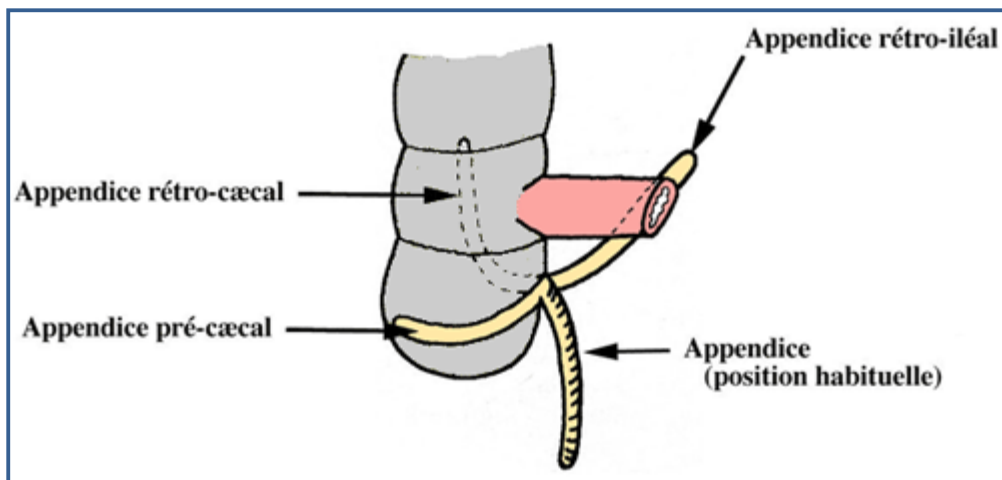


Figure 10: Appendice [16]

Les variations des accolements péritonéaux font que le caecum et l'appendice peuvent occuper dans la cavité abdominale des positions variables tantôt haute (sous hépatique), tantôt interne (mésocoelique), tantôt basse (pelvienne) par rapport à la position normale. Parfois, il est même situé dans la fosse iliaque gauche (mésentère commun).

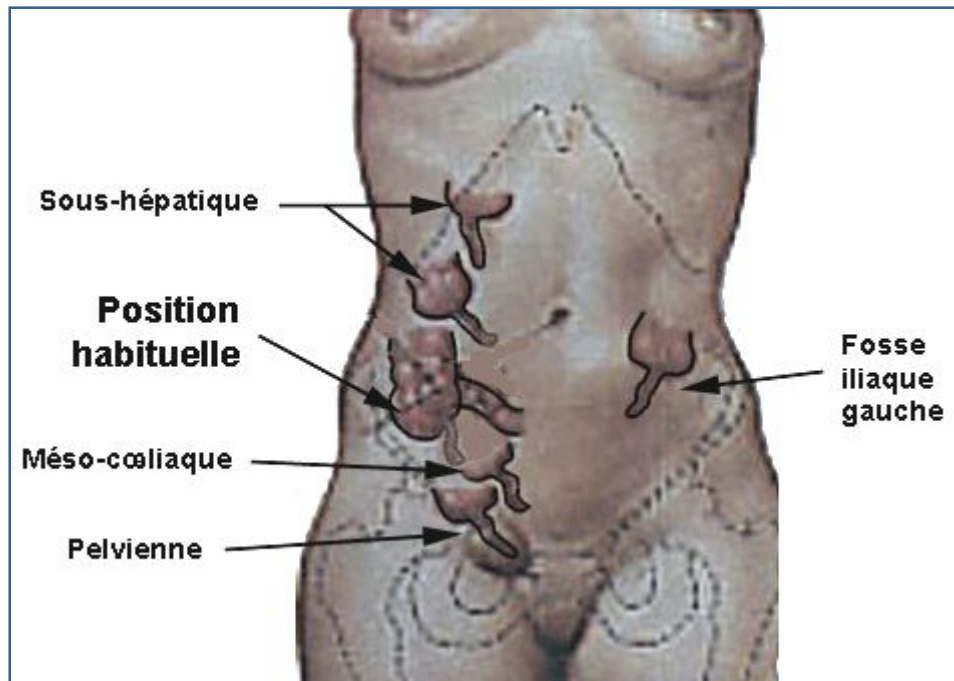


Figure 11: Différentes positions de caecum et de l'appendice [16]

5.2.1.3) Rapports

Les principaux rapports du caecum et de l'appendice sont :

- En dorsal :- le muscle psoas-iliaque (contracture du psoas lors de certaines appendicites : psoïtis)
- les nerfs lombaires (en particulier, nerfs génito-fémoraux) : irradiation vers les organes génitaux
- l'uretère et la vessie : symptomatologie urinaire (dysurie, pollakiurie)
- En médial : les anses grêles et le mésentère. En cas d'appendicite, possibilités de diarrhée ou à l'inverse de syndrome pseudo-occlusif.
- En latéral et en ventral : la paroi abdominale ventro-latérale

5.2.2) Colon ascendant

5.2.2.1) Description

Le colon ascendant occupe la fosse iliaque, le flanc droit et l'hypochondre droit. Verticalement ascendant et limitant avec la paroi la gouttière pariéto-colique droite, il est en grande partie fixe.

Cette fixité de la plus grande partie du colon droit est due à l'accolement du mésocolon au péritoine pariétal. Cet accolement constitue le fascia colique droit (ancien fascia de Toldt droit).

L'accolement est variable en hauteur : il laisse en général le caecum libre et donc mobile. Ce fascia, comme tous les fascia est décollable (intérêt chirurgical)

5.2.2.2) Rapports

Il répond :

- Au rein droit, en dorsal et cranial
- A l'uretère et aux vaisseaux génitaux droits, en médial et dorsal
- Aux anses grêles, essentiellement l'iléon, en ventral et médial.
- Avec la paroi, en latéral où il délimite la gouttière pariéto-colique droite.

5.2.3) Angle colique droit

5.2.3.1)

❖ Description

On l'appelle aussi angle hépatique en raison de sa position au contact du foie.

Situé dans l'hypochondre droit, il forme un angle aigu ouvert en caudal et ventral. Il est fixe par la poursuite du fascia colique droit et par la présence d'un ligament phréno-colique droit.

5.2.3.2) Rapports

Il entre en rapport avec :

- En dorsal : le rein droit
- En ventral : la face caudale du foie sous laquelle il est enfoui, la vésicule biliaire et la partie descendante du duodénum (D2).

5.2.4) Colon transverse

5.2.4.1) Description

Sa portion médiale est mobile.

Le mésocolon transverse cloisonne la cavité péritonéale en deux étages : sus-mésocolique et sous-mésocolique.

5.2.4.2) Rapports

- En dorsal et de droite à gauche,
 - Le rein droit,
 - D3 et le processus uncinatus,
 - Le rein gauche

- En cranial :
 - Face caudale du foie,
 - Vésicule biliaire,
 - Le fond de l'estomac (petite tubérosité) auquel il est réuni par le ligament gastro-colique
- En caudal : l'angle duodéno-jéjunal, l'intestin grêle.
- En ventral : le grand omentum

5.2.5) Angle colique gauche

5.2.5.1) Description

On l'appelle aussi angle splénique en raison de sa position au contact du pôle inférieur de la rate.

Situé dans l'hypochondre gauche, l'angle colique gauche est plus aigu, plus haut et plus dorsal que l'angle droit.

Il est fixé à la paroi (ligament phrénico-colique gauche, fascia colique gauche).

5.2.5.2) Rapports

Il est en rapport avec :

- En médial : la grande courbure de l'estomac
- En dorsal : la face ventrale du rein gauche
- En cranial : la rate qui paraît reposer sur l'angle colique, la queue du pancréas.

5.2.6) Colon descendant

5.2.6.1) Description

Il descend dans l'hypochondre gauche, le flanc gauche et dans la fosse iliaque gauche (colon iliaque) jusqu'au bord médial du muscle psoas gauche.

Il ne possède que 2 bandelettes musculaires, ventrale et caudale.

Il est fixe. Son méso est accolé au péritoine pariétal et forme le fascia colique gauche (ancien fascia de Toldt gauche).

5.2.6.2) Rapports

Il répond :

- En dorsal et cranial, au rein gauche
- En dorsal et médial, à l'uretère et aux vaisseaux génitaux gauche
- En ventral et médial. aux anses grêles, essentiellement le jéjunum,
- Avec la paroi, en latéral, où il délimite la gouttière pariéto-colique gauche.

On l'appelle aussi colon pelvien

5.2.7) Colon sigmoïde

5.2.7.1) Description

Il se caractérise par :

- Sa situation dans la région hypogastrique.
- Sa mobilité au bout d'un méso qui lui est propre.
- La présence de seulement 2 bandelettes musculaires, ventrale et caudale.

Le colon sigmoïde forme une boucle d'une longueur variable (20 à 40 cm) descendant sur le côté gauche du pelvis depuis le bord médial du muscle psoas gauche jusqu'à la hauteur de la 3ème vertèbre sacrale, au niveau de laquelle il se continue par le rectum (charnière recto-sigmoïdienne)

Le colon sigmoïde est relié à la paroi dorsale par un méso propre présentant deux racines : l'une gauche, le long du détroit supérieur, l'autre médiane, verticale. Entre ces 2 racines, existe une poche péritonéale, la fosse sigmoïdienne.

Il forme au-dessus du bassin une cloison ou couvercle qui tend à isoler la cavité pelvienne de la cavité abdominale. Cette séparation est tout à fait incomplète, laissant passage aux anses grêles qui plongent dans le petit bassin.

5.2.7.2) Rapports

Ses principaux rapports sont :

- Les anses grêles, en cranial et ventral
- La vessie, les organes génitaux, le rectum en caudal
- L'uretère, le pédicule génital et les vaisseaux iliaques gauches en dorsal.

5.3) Définition de colon droit et gauche

En pratique, les différentes portions du colon, du fait de leur vascularisation et de leur fonction différente, sont regroupées en :

Colon droit :

- S'étend depuis le caecum jusqu'à la moitié droite du colon transverse :
- Vascularisé par l'artère mésentérique supérieure,
- Jouant un rôle important dans la résorption hydrique.

Colon gauche :

- S'étend depuis la moitié gauche du colon transverse jusqu'à la charnière recto-sigmoïdienne
- Vascularisé par l'artère mésentérique inférieure
- Jouant essentiellement un rôle évacuateur et de réservoir des matières fécales.

Le colon droit est donc vascularisé par l'artère mésentérique supérieure

5.4) Vaisseaux et nerfs du colon droit

5.4.1) Artères

Origine : naît de la face ventrale de l'aorte, à hauteur de L1.

Trajet : oblique en caudal et latéral droit.

Terminaison : sur le bord mésentérique de l'iléon, à une distance située à 60 à 80 cm en amont de l'angle iléo-cæcal.

Collatérales : Outre les artères jéjuno-iléales, l'artère mésentérique supérieure donne sur son bord droit 3 artères coliques droites qui s'anastomosent entre elles

- Inférieure, pour la région iléo-caecale (artère iléo-bicaeco-appendiculo-colique)
- Moyenne, pour le colon ascendant
- Supérieure, pour l'angle hépatique
- Parfois, il existe une quatrième collatérale, colique médiale, destinée au colon transverse.

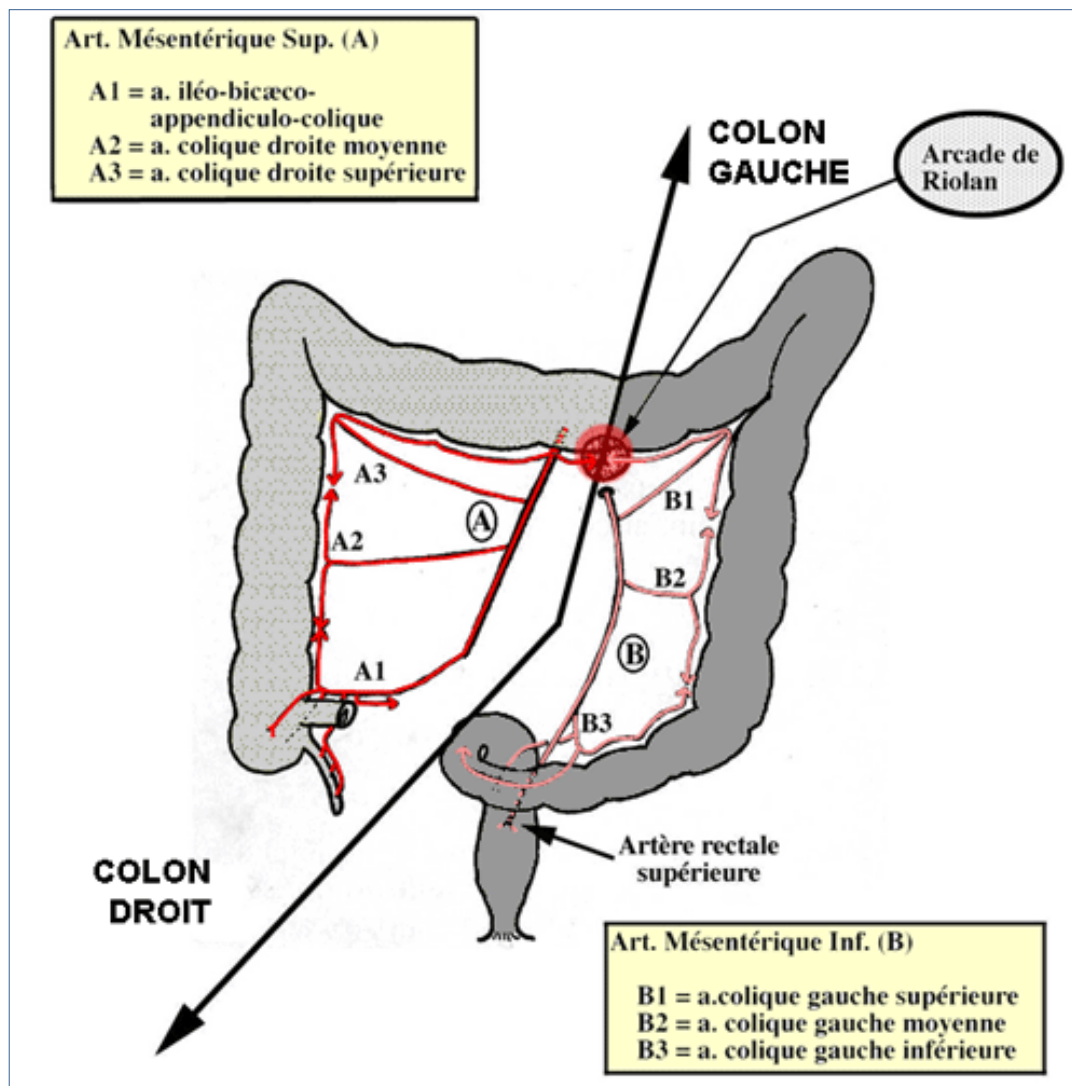


Figure 12: Vascularisation du gros intestin [16]

5.4.2) Veines

Elles se drainent selon un schéma analogue vers la veine mésentérique supérieure

5.4.3) Lymphatiques

Le riche réseau lymphatique est parsemé de relais ganglionnaires situés le long du colon ou dans le mésentère, le long des vaisseaux. Ils rejoignent les chaînes lymphatiques latéro-aortiques et surtout le nœud rétro-pancréatique.

De nombreux nœuds lymphatiques occupent l'angle iléo-coecal (leur inflammation provoque une adénolymphite mésentérique donnant une symptomatologie d'appendicite).

5.4.4) Nerfs

Ils proviennent d'une expansion du plexus coeliaque, le plexus mésentérique supérieur situé autour de l'origine aortique de l'artère mésentérique supérieure.

5.5) Vaisseaux et nerfs du colon gauche

Le colon gauche est vascularisé par l'artère mésentérique inférieure.

5.5.1) Artères

Origine : face ventrale de l'aorte abdominale rétro-péritonéale à hauteur de L3

Trajet : elle décrit un arc concave à droite.

Terminaison : à la charnière recto-sigmoïdienne, à hauteur de S3, par l'artère rectale supérieure.

Collatérales :

- A. colique supérieure gauche. L'artère colique supérieure droite va s'anastomoser avec l'artère colique supérieure gauche formant l'arc artériel para-colique (arcade de Riolan), très important puisque constituant le seul système anastomotique artériel entre artères MS et MI.
- A. colique moyenne gauche
- A. colique inférieure gauche ou tronc des sigmoïdes qui donne 3 artères :
 - Artère sigmoïdienne supérieure qui s'anastomose avec l'artère colique moyenne
 - Artère sigmoïdienne moyenne pour la boucle sigmoïdienne
 - Artère sigmoïdienne inférieure pour la portion descendante du sigmoïde et qui s'anastomose, de façon inconstante, avec l'artère rectale supérieure

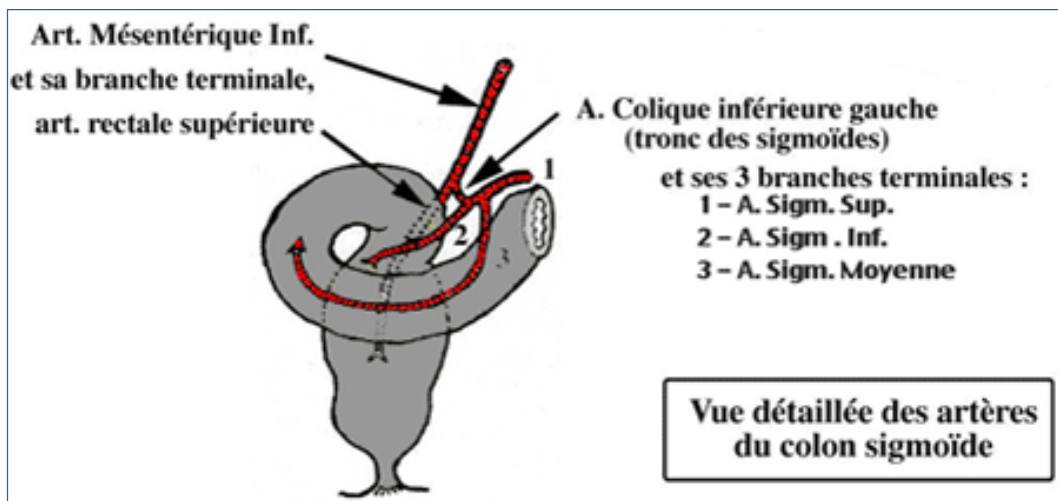


Figure 13: Vue détaillée des artères du colon sigmoïde

5.5.2) Veines

Elles confluent toutes vers la veine mésentérique inférieure qui en s'anastomosant avec la veine splénique forme le tronc spléno-mésaraïque. Ce dernier, en s'unissant à la veine mésentérique supérieure, contribue à la formation de la veine porte.

5.5.3) Lymphatiques

Ils ont même disposition qu'à droite et rejoignent aussi les chaînes lymphatiques latéro-aortiques et en particulier le nœud rétro-pancréatique.

5.5.4) Nerfs

Ils proviennent du plexus mésentérique inférieur situé autour de l'origine de l'artère mésentérique inférieure et issu du plexus coeliaque [16].

6) Anatomie de rectum

Partie terminale du tube digestif, il est situé dans l'espace sous-péritonéal. Le rectum est un segment fixe, doué de propriétés contractiles.

6.1) Description

6.1.1) Limites

- En cranial : au niveau de S3 (charnière recto-sigmoïdienne)
- En caudal : par un orifice, l'anus, au niveau de la ligne ano-cutanée (jonction entre la muqueuse du canal anal et la peau du périnée) qui présente les plis radiés de l'anus.

6.1.2) Configuration extérieure

Le rectum présente plusieurs parties, importantes sur la plan anatomique, pathologique et chirurgical :

- En cranial, le rectum pelvien, le plus important, forme *l'ampoule rectale*, portion dilatée, orientée en caudal et ventral. Il mesure 13 cm de longueur.
- En caudal, le rectum périnéal ou canal anal, portion rétrécie qui se termine à l'anus. Il est orienté en caudal et dorsal et mesure 5 cm de longueur.

Cette portion est munie d'un double système sphinctérien.

L'un est un simple renforcement de la paroi musculaire lisse du rectum, c'est le sphincter interne.

L'autre est un anneau musculaire fait de muscles striés, c'est le sphincter externe de l'anus. Il reçoit des fibres musculaires du muscle élévateur de l'anus

Le cap du rectum, situé entre ces 2 zones correspond au muscle élévateur de l'anus qui participe de façon importante à la continence anale. Il forme un angle obtus en dorsal, pratiquement à hauteur de la pointe du coccyx.

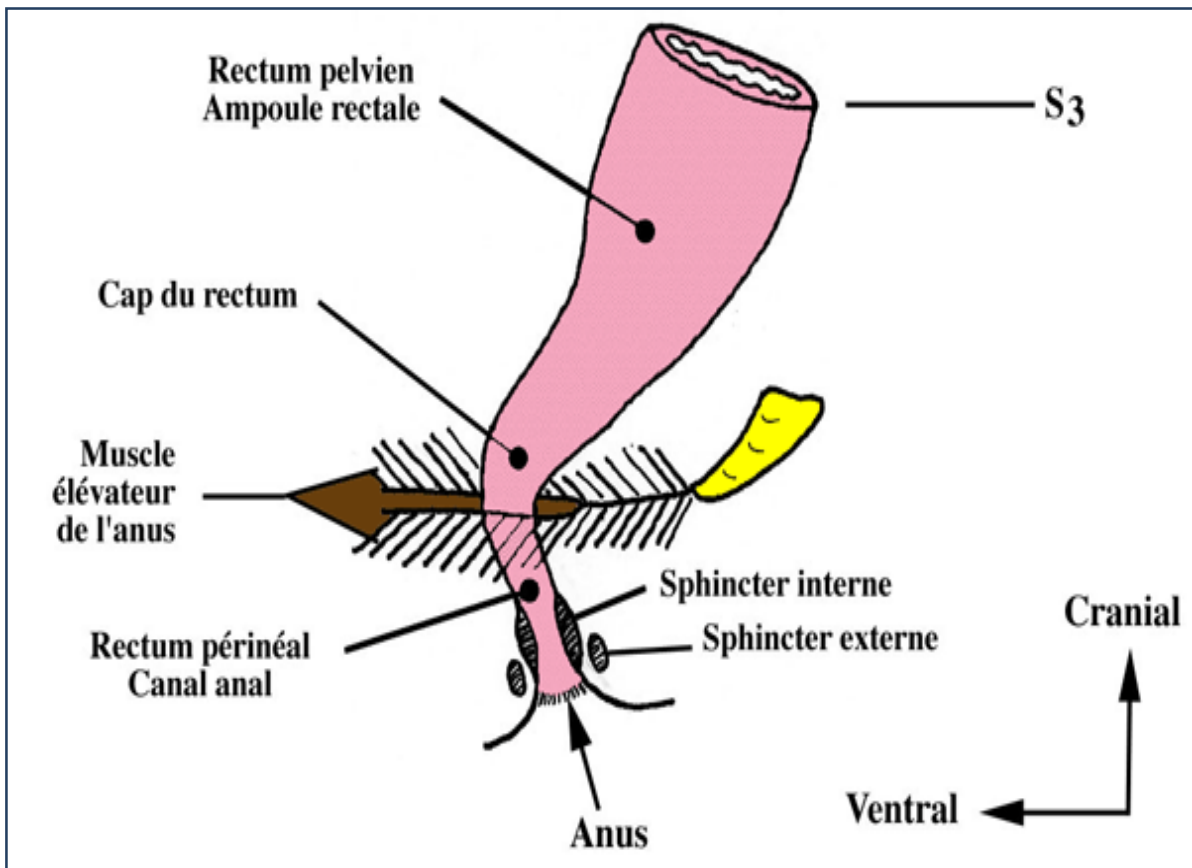


Figure 14: Coupe sagittale du rectum [17]

6.1.3) Configuration intérieure

Lorsqu'il est vide, le rectum pelvien est aplati d'avant en arrière. Lorsqu'il est plein, il décrit des sinuosités en forme de S italique ce qui délimite des incisures rectales. Elles sont représentées à l'intérieur du rectum par des saillies : les valvules du rectum, au nombre de 3.

On note aussi la présence de saillies longitudinales remontant dans le rectum depuis la ligne ano-cutanée (ano-pectinée), ce sont les colonnes rectales.

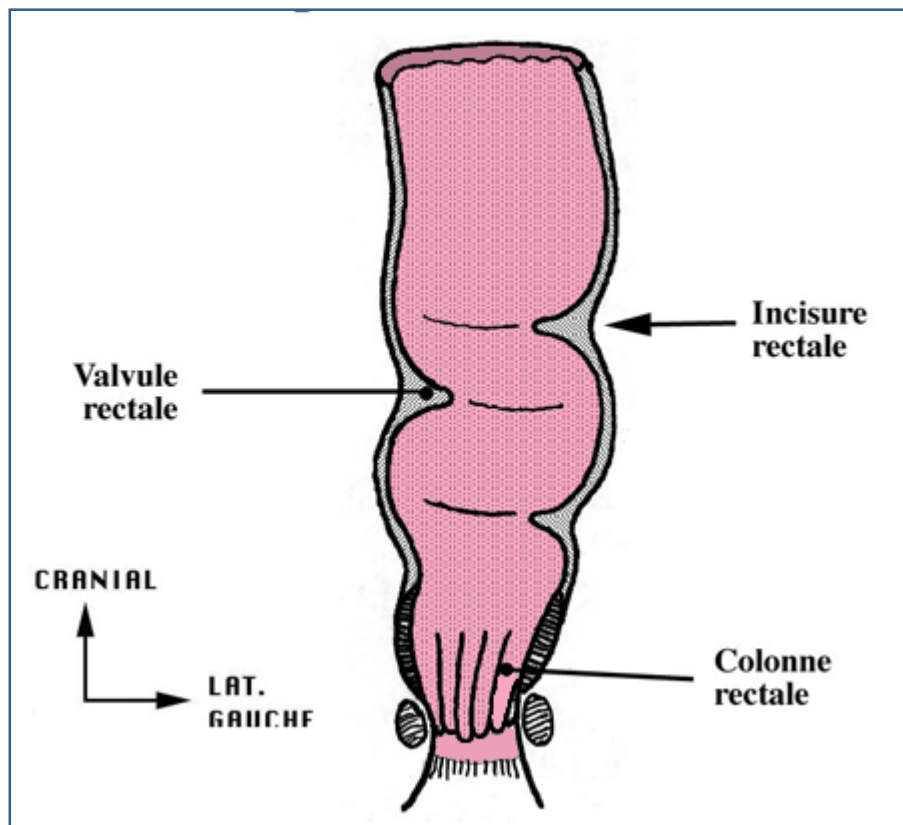


Figure 15: Coupe frontale du rectum [17]

6.2) Rapports

Il n'y a plus de rapport avec le péritoine puisque nous sommes en sous-péritonéal. Par contre, le rectum va être situé dans une loge

6.2.1) Loge rectale

Intérêt à cause du cancer. C'est un espace cellulaire avec

- En dorsal, face ventrale du sacrum doublé de l'aponévrose pré-sacrée.

- Latéralement, les lames sagittales (sacro-recto-génito-vésico-pubiennes) qui contiennent le plexus hypogastrique.
- En ventral, un septum recto-génital (recto-prostatique ou recto-vaginal)
- En caudal, le muscle élévateur de l'anus
- En cranial, le péritoine pelvien qui a une disposition particulière : il recouvre plus les faces ventrales et latérales que la face dorsale.

Le rectum est séparé des organes génitaux et de la vessie par une dépression : le cul-de-sac recto-génital (de douglas).

6.2.2) Rapports par la loge rectale

Tous les organes qui entourent le rectum sont susceptibles d'être comprimés ou envahis en cas de cancers.

- Rapports dorsaux

Avec la face ventrale des 3 dernières vertèbres et l'origine du plexus sacré qui donne le nerf sciatique d'où lésions sciatiques dans les cancers du rectum.

On trouve aussi l'artère sacrée médiane, l'une des branches terminales de l'aorte abdominale.

- Rapports ventraux

Ils sont différents selon le sexe :

- Chez l'homme,
 - En cranial, avec la face dorsale de la vessie, avec les vésicules séminales, les canaux déférents, et la terminaison des uretères pelviens.
 - En caudal, face dorsale de la prostate : (cap du rectum) examen par toucher rectal. L'ensemble de ces rapports se fait par l'intermédiaire du cul de sac recto-génital souvent appelé chez l'homme, recto-vésical qui est prolongé par le septum recto-prostatique, jusqu'au noyau fibreux central du périnée.
- Chez la femme,
 - En cranial, le corps de l'utérus,
 - En caudal, le vagin qui contient le col de l'utérus, séparé de la face ventrale du rectum par le septum recto-vaginal qui s'étend du cul-de-sac recto-génital (de douglas) au noyau fibreux central du périnée très important dans la statique pelvienne : sa faiblesse est responsable de prolapsus du rectum et de l'utérus.

Le toucher rectal est un moyen d'exploration du col utérin.

- Rapports latéraux

Ils correspondent chez l'homme et chez la femme aux parois pelviennes ostéo-musculaires.

° La partie craniale est en rapport avec les grandes incisures ischiatiques : d'où cancers du rectum qui peuvent comprimer le nerf sciatique.

- La partie caudale est en rapport avec les fosses ischio-rectales d'ou risque de compression du nerf obturateur et de fusion d'abcès ou de coulée tumorale vers la fesse ou la racine de la cuisse.
- Latéralement, on trouve aussi l'uretère pelvien, dans sa portion d'origine, situé sur la face latérale du rectum, d'où lésions en cas de cancers.
- Rapports craniaux

Avec la cavité abdominale, essentiellement le colon sigmoïde qui, comme un couvercle, recouvre partiellement l'espace sous-péritonéal.

6.3) Vaisseaux et nerfs

6.3.1) Artères

- 1) Artère sacrale médiane : branche terminale de l'aorte, descend jusqu'à la face postérieure du canal anal qu'elle vascularise.
- 2) Artère rectale supérieure : branche terminale de l'artère mésentérique inférieure, elle se divise rapidement en 2 branches collatérales.
- 3) Artères rectales moyennes : droite et gauche, qui proviennent de l'artère iliaque interne (artère hypogastrique).
- 4) Artères rectales inférieures : elles proviennent des artères pudendales, elles-mêmes collatérales de l'artère iliaque interne

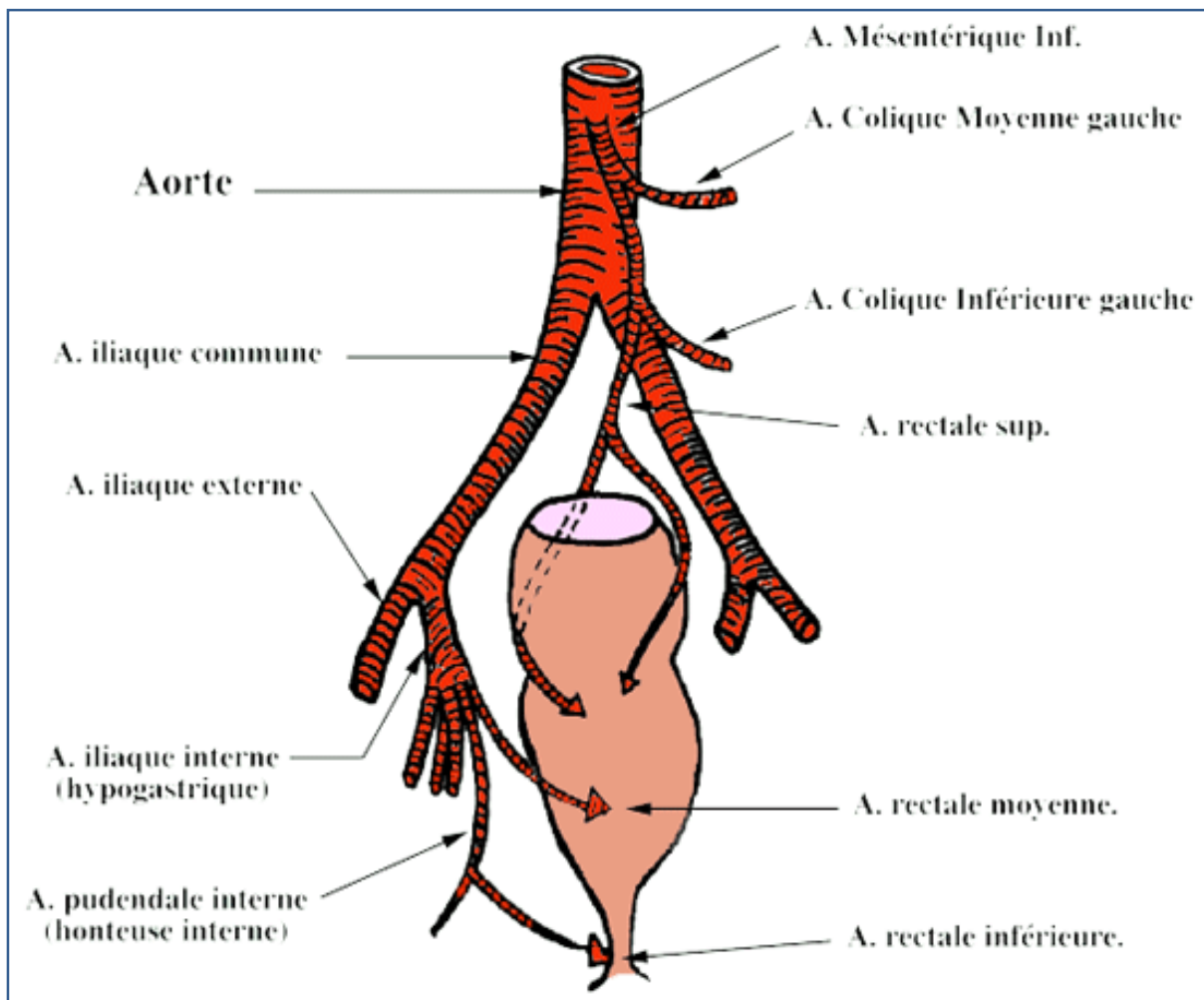


Figure 16: Vascularisation du rectum [17]

6.3.2) Veines rectales

Elles sont satellites des artères et se drainent donc :

- Par les veines rectales moyennes et inférieures, dans la veine iliaque interne qui rejoint la veine cave caudale
- Par l'intermédiaire des veines rectales craniales, dans la veine mésentérique inférieure qui va contribuer à former la veine porte.
- Donc, existence au niveau du rectum d'une anastomose porto-cave. En cas d'obstacle portal, présence de varices rectales appelées hémorroïdes secondaires.

6.3.3) Lymphatiques

Importants dans les cancers du rectum

- Ampoule : se drainent vers les chaînes lymphatiques para-aortiques. Il existe plusieurs nœuds intermédiaires. Le plus important est situé à hauteur de la troisième vertèbre sacrée (charnière recto-sigmoïdienne).
- Canal anal : Nœuds lymphatiques inguinaux

6.3.4) Nerfs

- Rectum : Plexus sympathique hypogastrique
- Sphincter interne, lisse, involontaire est innervé par le plexus hypogastrique.
- Sphincter externe, strié, volontaire, appartient au système cérébro-spinal par l'intermédiaire du plexus sacré, en particulier des racines S3 et S4 [17].

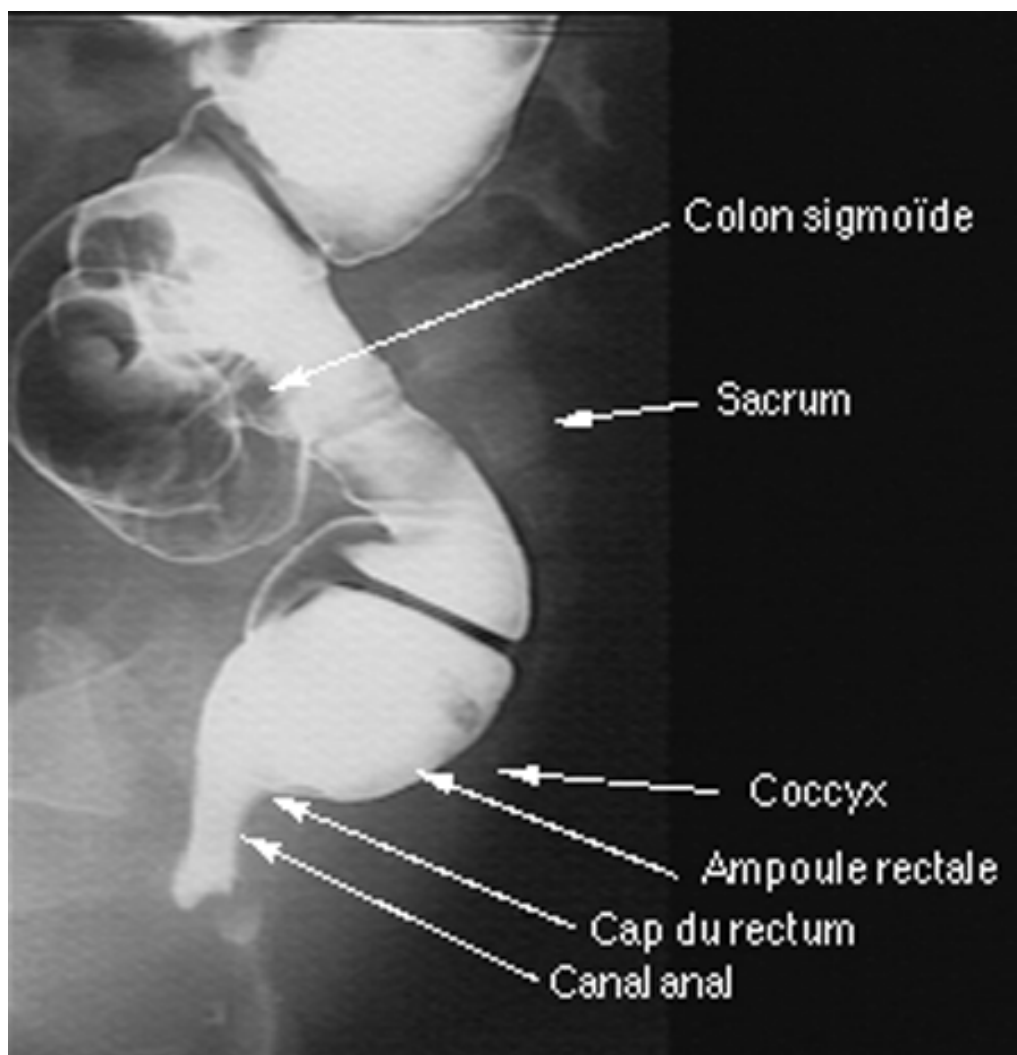


Figure 17: Lavement baryté [17]



Historique de la tuberculose

II. HISTORIQUE DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose a affecté l'homme depuis la préhistoire. Elle a causé des périodes de grandes épidémies tout au long de l'histoire. Le *Mycobactérium tuberculosis* a causé plus de décès que n'importe quel autre agent pathogène.

Les techniques modernes de biologie moléculaire et de séquençage du génome de plusieurs souches de *Mycobactérium tuberculosis* ont permis une estimation du temps d'origine des mycobactéries. Cette estimation est facilitée par le faible taux de mutation du *M.tuberculosis*. Gutierrez et ses collègues ont conclu qu'un progéniteur précoce de *M. tuberculosis* était présent en Afrique de l'Est il ya trois millions d'années, et ils suggèrent qu'il a pu avoir infecté les premiers hominidés à cette époque.

Il est toutefois probable que toutes les souches du complexe *M.tuberculosis* avaient un ancêtre africain commun il y a environ 35 000-15 000 ans. L'Afrique de l'Est était donc la demeure ancestrale du bacille tuberculeux ainsi que ses hôtes humains. Néanmoins, il n'existe pas de preuve archéologique mettant en évidence la présence de la maladie en Afrique de l'est.

Toutefois, la tuberculose été présente en Egypte il y a plus de 5000 ans. Des déformations caractéristiques de la maladie de Pott ont été retrouvées dans les momies égyptiennes et représentées clairement dans l'ancien art égyptien. Plus récemment, l'ADN du *M.tuberculosis* a été amplifié à partir de tissus prélevé à partir des momies égyptiennes ne laissant aucun doute quant à la cause des anomalies squelettiques observées.

Tout comme en Égypte, des preuves archéologiques de la présence précoce de la tuberculose ont été retrouvés en Amérique. Des signes de la maladie de Pott ont été mis en évidence dans des momies péruviennes. Et comme en Egypte, l'ADN de *M.tuberculosis* a été retrouvé dans les tissus momifiés. Il existe de nombreuses preuves que la maladie été présente sur cette partie du globe bien avant l'arrivée des premiers explorateurs européens.

La tuberculose était bien connue en Grèce classique, où elle a été appelé phtisie. Hippocrate reconnaissait clairement la tuberculose ainsi que sa présentation clinique. " La phtisie apparait principalement entre l'âge de dix-huit ans et trente-cinq ans », écrit-il dans ses aphorismes, reconnaissant la prédilection de la tuberculose chez l'adulte jeune.

Cependant, À cette époque, la tuberculose n'était pas un problème en Alexandrie; l'épidémie africaine avait diminué, du moins en Égypte. Le médecin grec, Clarissimus Galen avait écrit sur la tuberculose et avait recommandé de la traiter par l'air frais, le lait et les voyages maritimes.

Au moyen âge, les écrits sur la tuberculose sont devenus rares. Cela ne signifiait pas l'absence de la maladie. En effet, il existe des preuves archéologiques provenant de divers sites d'Europe prouvant la présence de la tuberculose au cours du millénaire suivant la chute de Rome dans le 5ème siècle. Du Moyen Âge au 19ème siècle, les rois de France et d'Angleterre étaient réputés détenir le pouvoir de guérir les écrouelles ou adénopathies cervicales tuberculeuses chroniques par simple contact.

Au cours de la Renaissance, de nouvelles connaissances ont émergé. C'était Laennec, qui a clairement élucidé la pathogenèse de la tuberculose et a décrit sa localisation pulmonaire et extrapulmonaire. Dans son livre 'auscultation

médiate', Laennec a non seulement clairement exposé la pathologie tuberculeuse, mais il a également décrit la plupart de ses signes physiques. Notre compréhension actuelle de la tuberculose a commencé avec le traité de Laennec.

Entouré de patients atteints de tuberculose, les scientifiques ont essayé d'en découvrir l'étiologie. En Europe du Nord, la tuberculose était généralement considérée comme une maladie héréditaire ; alors que dans le sud de l'Europe, elle était jugée de nature infectieuse.

En effet, l'origine infectieuse de la tuberculose a été suggérée pour la première fois en **1790** par Benjamin Marten, qui a attribué la maladie à 'Certains organismes microscopiques'. C'est le chirurgien français Jean-Antoine Villemin qui avait démontré la nature infectieuse de la tuberculose en **1865** quand il a inoculé un lapin avec une petite quantité de liquide purulent prélevé d'une cavité tuberculeuse au cours d'une autopsie d'une personne décédée par tuberculose. Bien que l'animal soit resté en bonne santé, il était porteur d'une tuberculose extensive lors de son autopsie 3mois après. Il se trouve que les lapins sont généralement résistants à l'infection par *M.tuberculosis*. Au cours de la même époque, William Budd a écrit une lettre à Lancet suggérant que la tuberculose est disséminée dans la société par des germes spécifiques transmis par des personnes souffrant de la maladie.

L'histoire de la tuberculose avait changé dramatiquement le 24 mars **1882**, lorsque Robert Koch a fait sa célèbre présentation « Die Aetiologie der Tuberculosis » à la société de Physiologie de Berlin. au cours de sa présentation, Koch a démontré que la tuberculose est d'origine infectieuse en mettant en évidence le germe responsable qui est le *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. en **1905**, Robert Koch a reçu le prix Noble en Médecine ou Physiologie pour son sa découverte de l'étiologie de la tuberculose.

En 1890, Koch a fait une présentation à la Dixième Conférence médicale internationale à Berlin, où il annonçait avoir isolé une substance du bacille tuberculeux qui pourrait rendre inoffensifs ses agents pathogènes. Cette substance était appelée « tuberculine ». Initialement utilisée pour traiter la tuberculose ; son inefficacité en tant que traitement a été rapidement démontré.

En **1907**, Clemens Freiherr von Pirquet a utilisé une lancette de vaccination pour injecter en intra-cutané une petite quantité de tuberculine diluée. Deux ans plus tard, il a publié une étude plus approfondie sur les réactions tuberculiniques notant qu'une induration de 5 mm constitue une réaction tuberculinique positive indiquant ainsi une tuberculose latente (un terme qu'il a introduit) chez les enfants qui ne présente pas de signes de tuberculose. En **1908**, Charles Mantoux a introduit l'utilisation d'une aiguille canulée et une seringue pour injecter la tuberculine par voie intra-cutanée.

Alors que la connaissance de la tuberculose était en progression grâce aux travaux de Villemin, Koch, von Pirquet et d'autres, le taux de la maladie en Europe et en Amérique du Nord a diminué. Les taux de mortalité étaient en déclin au début et au milieu du 19ème siècle mais l'explication de ce dernier reste non convaincante. L'amélioration des conditions de vie, la sélection naturelle d'une population plus résistante ou encore l'amélioration de la nutrition, sont toutes des hypothèses qui ont été proposées mais aucune d'entre elles ne semble suffisante pour expliquer la baisse observée des taux de tuberculose.

Le déclin a continué à l'heure actuelle, indépendamment de l'institution de programmes de santé et de l'efficacité de la chimiothérapie. Les incidences actuelles de la tuberculose en Europe et en Amérique sont aux niveaux les plus bas au cours de toute son histoire. Cependant en Afrique subsaharienne, l'épidémie de tuberculose se poursuit sans relâche favorisée par le sida.

Le traitement de la tuberculose a lui aussi connu une évolution progressive. Au 19ème siècle, les patients tuberculeux étaient traités dans des sanatoriums où la prise en charge reposait sur le repos, un régime riche et un exercice supervisé. Si le repos était bon pour le corps tuberculeux, peut être qu'il serait aussi bénéfique pour le poumon malade. C'est ainsi que le pneumothorax thérapeutique devint populaire.

C'est une méthode thérapeutique invasive qui consistait en l'injection d'air dans la cavité thoracique, entraînant la rétraction du poumon infecté, permettant l'obtention d'une amélioration de la maladie.

Vu que la tuberculose constituait un problème de santé publique, Albert Calmette et son collègue Camille Guérin ont entrepris de mettre au point un vaccin contre la tuberculose. Au nouvel institut Pasteur de Lille, ils ont fourni un effort colossal pour atténuer *M. bovis* pour l'utiliser comme vaccin. En **1921**, le vaccin BCG (Bacille de Calmette-Guérin) était utilisé pour la première fois sur un nouveau-né d'une mère décédée par tuberculose pulmonaire et élevé par sa grand-mère porteuse également de tuberculose. L'enfant a survécu et n'a pas développé de tuberculose. Au cours des sept prochaines années, plus de 100 000 enfants ont été vaccinés. Le vaccin a été facilement accepté dans une grande partie de l'Europe.

En **1948**, une campagne de lutte contre la tuberculose avec le parrainage de l'UNICEF et Croix-Rouge danoise a été entreprise. La campagne était basée sur l'IDR à la tuberculine suivie d'une vaccination par le BCG en cas d'IDR négative. Au cours des trois années qui suivaient, près de 30 millions de personnes ont été testées à la tuberculine et près de 14 millions de personnes ont été vaccinées par le BCG. En **1974**, l'OMS a publié un document fournissant des lignes directrices pour la lutte contre la tuberculose pour les deux prochaines décennies. Elle déconseillait le dépistage radiographique et l'IDR et encourageait la recherche de BK dans les expectorations des patients symptomatiques ou à risque. Elle recommandait le traitement ambulatoire au lieu de l'hospitalisation. Il encourageait fortement la vaccination par le BCG pour toute personne âgée de moins de 20 ans. Aujourd'hui, l'OMS ne recommande le BCG que pour les nouveau-nés.

Trois décennies plus tard, l'histoire de la tuberculose a complètement changé par la découverte en **1943** de l'acide para-aminosalicylique (PAS) par Jorgen Lehmann et du thiosemicarbazone par Gerhard Domagk qui constituaient les premiers agents thérapeutiques efficaces de la tuberculose. Cependant, ces deux antibiotiques n'étaient que bactériostatiques. En **1944** Albert Schatz, Elizabeth Bugie et Selman Waksman ont pu isoler la streptomycine, premier antibiotique bactéricide efficace contre *M. tuberculosis* dont l'utilisation a donné des résultats spectaculaires. En **1952**, l'Isoniazide ; qui constitue le premier antibiotique bactéricide par voie orale, a été découvert, suivie en **1957** par la Rifampicine. Une nouvelle ère du traitement de la tuberculose avait débuté. L'histoire de la lutte contre la tuberculose a entamé un nouveau chapitre où l'objectif du traitement est devenu la guérison de toute personne atteinte dans le monde [18].

A decorative border of pink roses, green leaves, and small white flowers is arranged around the central text. The background is a white wooden surface with vertical planks.

Caractères épidémiologique

III. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUE

1) Agent causal :

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium tuberculosis* qui appartient au genre *Mycobacterium*, famille des *Mycobacteriaceae*, ordre des *Actinomycétales*. Les *mycobactéries* sont des bacilles aérobies stricts ou micro aérophiles, immobiles, non sporulés [19]. Les *mycobactéries* se caractérisent par une paroi très particulière au sein du monde bactérien qui leur confère, entre autres, des propriétés tinctoriales spécifiques, l'acido-alcool-résistance et une résistance à de nombreux antibiotiques.

Les *mycobactéries* comprennent plus de 100 espèces, il inclut les parasites obligatoires, les saprophytes ainsi que les formes intermédiaires. Ces espèces sont ubiquitaires et peuvent être détectées dans les échantillons cliniques ou dans les sources environnementales, elles peuvent être la cause de maladies diverses aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Le genre *Mycobacterium* comprend le complexe « *Mycobacterium tuberculosis* complexe » (MTBC), les *mycobactéries non cultivables* et les *mycobactéries atypiques* ou encore appelées « *Mycobactéries Non Tuberculeuses* » (MNT).

Le complexe *M.tuberculosis* est constitué de 7 sous-espèces : *M.tuberculosis* et *M.africanum* dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, *Mycobacterium bovis*, *M.microti*, *M.pinnipedii* [20], *M.caprae* et *M.canettii* dont le réservoir naturel est animal [21,22]. Ces nouveaux candidats passant du statut d'espèce à sous-espèce, ont été mis en évidence par des techniques d'hybridation ADN /ADN, qui ont confirmé des homologies

supérieures à 99% [23,24]. On voit apparaître de plus en plus de cas d'infection zoonotique par *M.microti* [22,25], *M.canetti*, *M.tuberculosis* [26], cependant les cas les plus fréquents concernent *M.bovis* [27]. Les *mycobactéries* du MTBC sont des pathogènes spécifiques, génétiquement très liées [28], elles sont naturellement sensibles aux antituberculeux.

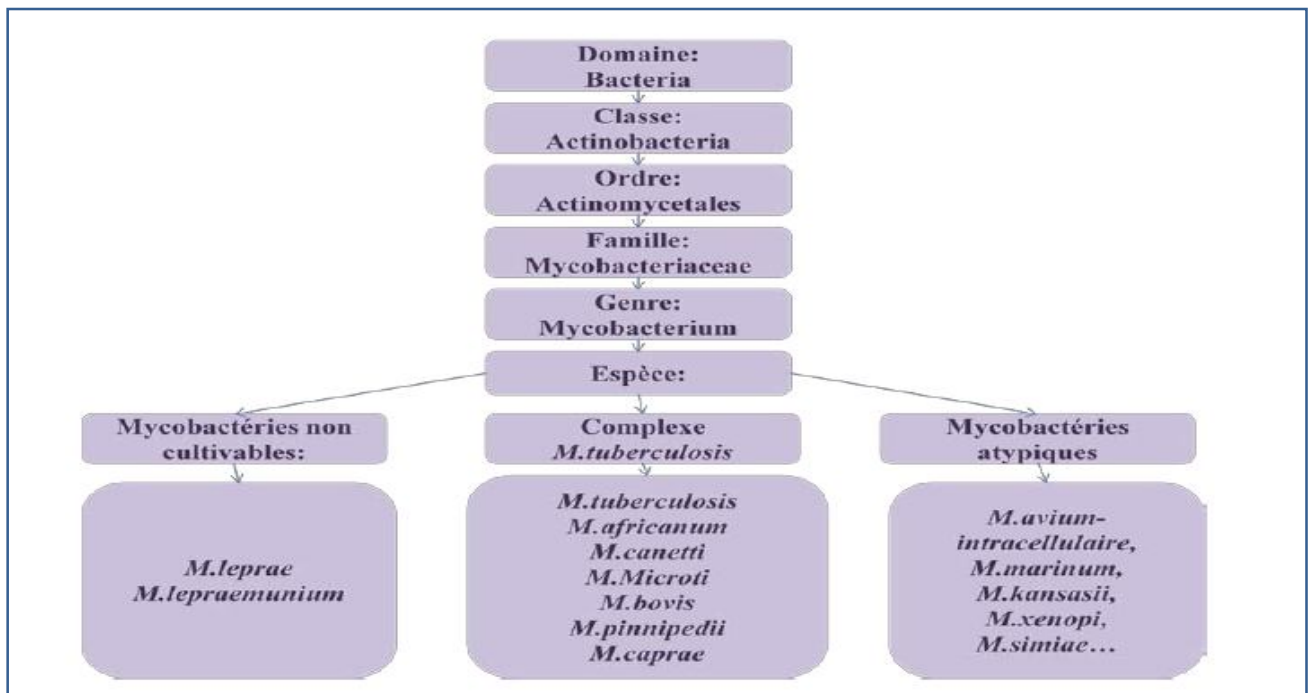


Figure 18: Représentation schématisée des mycobactéries [29]

2) Mode de transmission

L'infection tuberculeuse se transmet essentiellement par voie aérienne à partir d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère orolaryngée. Lorsque le patient tousse ou éternue, il émet des particules infectantes. Il s'agit des « gouttelettes de Flugge » qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont susceptibles d'être inhalées par les sujets

contacts. Les autres modes de contamination telle la voie digestive ou cutanéomuqueuse sont exceptionnelles [30].

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de crachats sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux. En général, le risque d'infection chez les contacts familiaux des patients tuberculeux est de 30% [31]. La transmission est rapidement réduite avec un traitement efficace [32,33].

3) Mode de diffusion

Si les quelques bacilles contenus dans les gouttelettes de Flugge parviennent au niveau des alvéoles pulmonaires, ils peuvent alors se multiplier et être à l'origine d'une primo-infection tuberculeuse (PIT). Lors d'une PIT, les bacilles tuberculeux sont phagocytés par des macrophages dans lesquels ils vont survivre et pouvoir se multiplier. Après quelques jours de multiplication, les macrophages migrent passivement vers les ganglions satellites du foyer primaire par les vaisseaux lymphatiques. Il y a alors dissémination des bacilles tuberculeux dans l'organisme et activation des lymphocytes T. Une immunité cellulaire retardée se développe, perceptible par le test cutané à la tuberculine ou intradermoréaction (IDR). Au niveau des alvéoles pulmonaires, il se forme alors un granulome ou tubercule constitué d'un noyau de macrophages infectés dégénérés (épithélioïdes) ou fusionnés, entouré de lymphocytes T et d'une couronne fibroblastique [34]. Au centre du granulome, contenant des bacilles tuberculeux quiescents, il peut apparaître une nécrose riche en lipides ou

caséum. Cette lésion n'est généralement pas repérable cliniquement (asymptomatique) ou par radiographie mais peut néanmoins être détectée par IDR.

Pour les patients immunocompétents, on estime que dans 5% des cas, la PIT peut évoluer en tuberculose maladie ou tuberculose patente dans les 2 ans qui suivent la primo-infection et que dans 5 autres pourcents, cette évolution ne se fera que plusieurs années plus tard [35]. De nombreux facteurs influencent cette transition telle que l'âge du patient infecté (enfants de moins de 15 ans et personnes âgées) ou son statut immunitaire (personnes immunodéprimées) [35]. Chez des patients immunodéprimés, cette évolution est beaucoup plus fréquente puisqu'on estime que 50% des patients immunodéprimés infectés par *M.tuberculosis* développeront une tuberculose maladie dans les deux ans suivant leur infection. De plus, il a été montré qu'un taux de 5 à 10% des patients porteurs d'une tuberculose latente et contractant le VIH développent une tuberculose maladie par an [35,36].

Lors de la transition de la tuberculose latente en tuberculose pulmonaire, il y a évolution du granulome par liquéfaction du caséum et création d'une cavité très riche en bacilles tuberculeux viables. Les bacilles retrouvent des conditions favorables à leur évolution (présence d'oxygène), et reprennent leur multiplication. Ils envahissent alors l'ensemble des bronches entraînant une réaction inflammatoire intense provoquant toux et expectoration chronique. C'est à ce stade que le patient est le plus contagieux [37]. Après dissémination via la circulation sanguine et lymphatique de bacilles tuberculeux, ceux-ci peuvent se développer et provoquer des lésions dans de nombreux autres organes tels que les os (mal de Pott), les méninges (méningite tuberculeuse), le tube digestif, etc. On parle alors de tuberculose extra-pulmonaire.

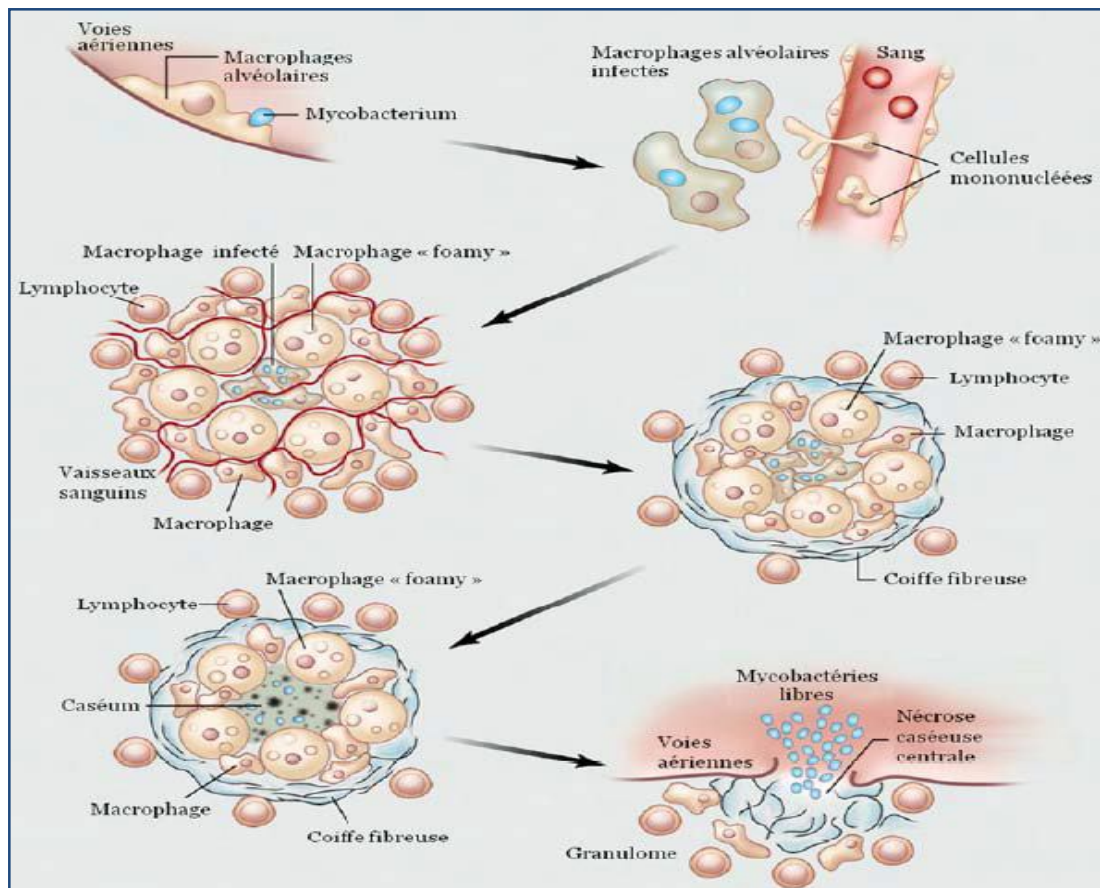


Figure 19: Cycle infectieux du *M.tuberculosis* [38]

4) Facteurs favorisants

Le degré de contact entre une personne atteinte de tuberculose contagieuse et son entourage, détermine le niveau de risque de transmission. En fait, ce dernier dépend à la fois de la notion de confinement, de proximité et de durée du contact [39]. Toutefois, il n'existe pas un seuil minimal de durée mettant à l'abri de ce risque, qui peut se manifester en un contact unique en cas de manœuvres médicales [40].

En effet, quelles que soient les circonstances, la maladie tuberculeuse est le résultat d'un déséquilibre entre la charge bactérienne tuberculeuse (les bacilles présents dans l'organisme) et les défenses de l'organisme incapables, pour diverses raisons, de s'opposer à la multiplication des bacilles. Chez les enfants la maturation immunitaire est un déterminant majeur chez les nourrissons (<2 ans) étant au plus haut risque de développement de la maladie et de sa diffusion potentielle [41]. Les facteurs de risque pour la maladie de tuberculose qui découlent de ces notions peuvent être cumulés (tableau I) [42].

Par ailleurs, Le rôle de facteurs génétiques dans la prédisposition à la tuberculose a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques, comme la mise en évidence de fortes différences interethniques, qui montre, en particulier, une prévalence de la maladie plus forte dans les populations d'origine africaine que dans celles d'origine caucasienne [43].

Tableau I: Facteurs de risque pour la tuberculose maladie [42]

En rapport avec le contage tuberculeux	En rapport avec l'insuffisance des moyens de défense
- Contage récent ou répété -Tuberculoses non ou insuffisamment traitées -Expositions professionnelles -Promiscuité -Séjour ou migration en provenance d'une zone de haute prévalence de tuberculose	-Enfants, surtout de moins de 2 ans -Adolescents, jeunes adultes, sujet de plus de 65 ans -Traitement immunodépresseur -Affections diverses : infection à VIH, dénutrition, diabète, IRCT, gastrectomie, etc.

5) Répartition géographique

5.1) À l'échelle mondiale

La tuberculose est une maladie relevant de la santé publique par son caractère potentiellement épidémique. Elle figure sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, de ce fait, l'émergence d'éventuelles épidémies est fortement surveillée d'autant plus que l'incidence et la prévalence de l'infection dans certains pays sont préoccupantes.

Bien que l'incidence mondiale de la tuberculose ait tendance à décroître, cette maladie représente un fléau menaçant pour de nombreuses populations. L'épidémie globale de tuberculose semble être liée à la pauvreté, la promiscuité, les conditions de vie précaires, ou d'autres aspects socio-démographiques et socio-économiques difficiles [44,45].

En 2018, on estime qu'environ 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose, nombre qui est resté relativement stable au cours des dernières années. La charge de morbidité varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de moins de 5 à plus de 500 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, la moyenne mondiale étant d'environ 130 nouveaux cas [2].

La tuberculose touche les deux sexes dans toutes les tranches d'âge, toutefois la charge est la plus importante chez les hommes (âgés de ≥ 15 ans) qui représentaient 57 % de l'ensemble des cas de tuberculose en 2018.

En comparaison, les femmes et les enfants (âgés de < 15 ans) représentaient respectivement 32 % et 11 % des cas. Sur l'ensemble des cas de tuberculose, 8,6 % étaient des personnes vivant avec le VIH. [2].

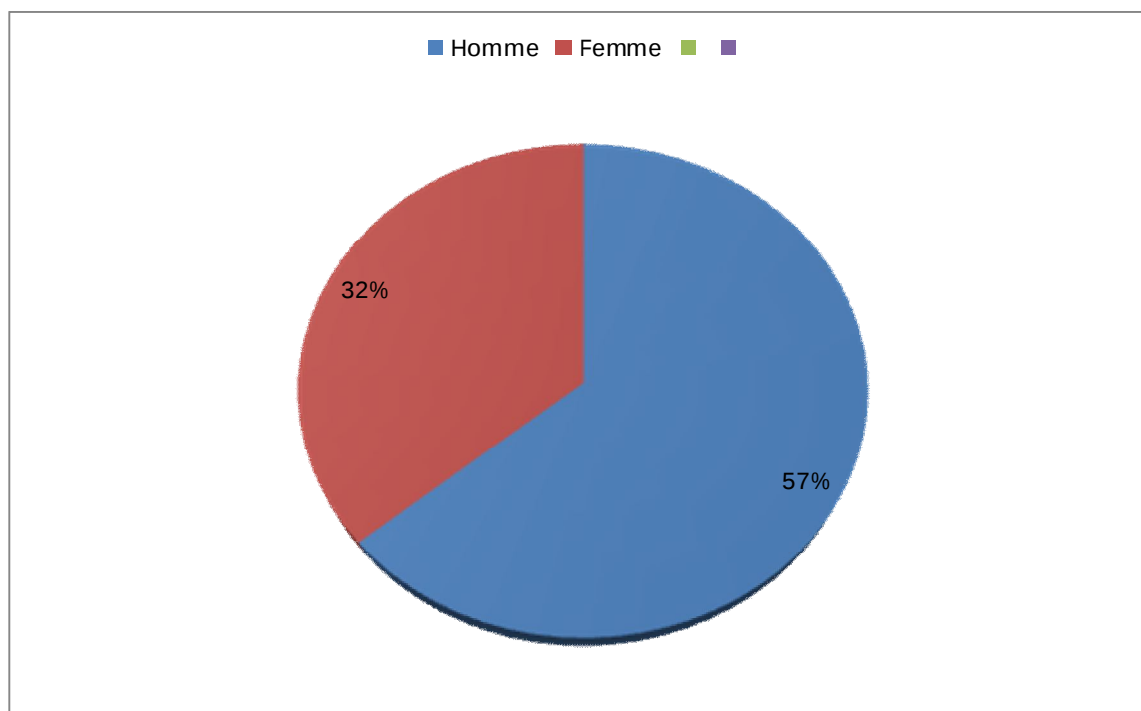


Figure 20: Répartition de la tuberculose selon le sexe en 2018 [2]

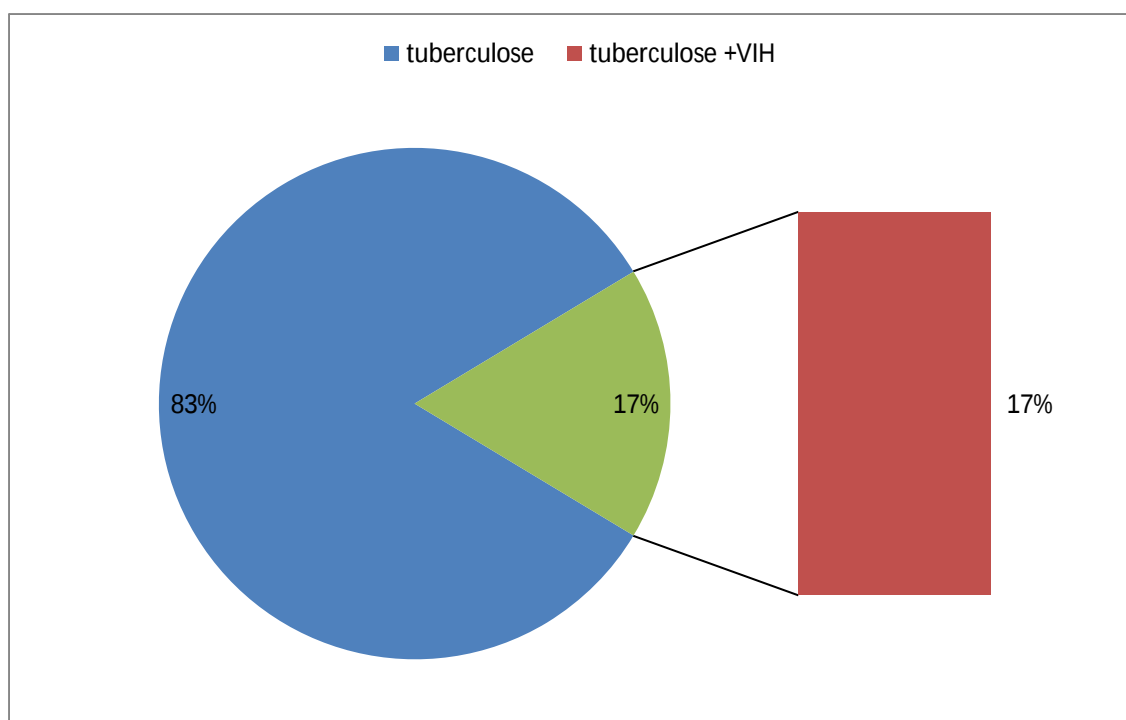


Figure 21: Enfants âgés de 0 à 14 ans atteints de la tuberculose en 2018 [2]

Selon les estimations, 1,2 million de décès dus à la tuberculose ont été enregistrés chez les VIH-négatifs en 2018 (soit une réduction de 27 % par rapport aux 1,7 million de décès enregistrés en 2000), et 251 000 décès supplémentaires (entre 223 000 et 281 000)³ chez les VIH-positifs (soit une réduction de 60 % par rapport aux 620 000 décès enregistrés en 2000).

Au plan géographique, la plupart des cas de tuberculose en 2018 se trouvaient dans les Régions OMS de L'Asie du Sud-Est (44 %), de l'Afrique (24 %) et du Pacifique occidental (18 %), avec des pourcentages plus faibles observés dans les Régions OMS de la Méditerranée orientale (8 %), des Amériques (3 %) et de l'Europe (3 %). Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les Philippines (6 %), le Pakistan (6 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4 %) et l'Afrique du Sud (3 %). Ces pays et 22 autres pays figurant sur la liste de l'OMS des 30 pays où la charge de la tuberculose est élevée représentaient 87 % des cas dans le monde. [2]

La tuberculose pharmacorésistante demeure une menace pour la santé publique. En 2018, environ un demi-million de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (dont 78 % de cas de tuberculose multirésistante) ont été enregistrés. Les trois pays représentant la plus grande part de la charge mondiale étaient l'Inde (27 %), la Chine (14 %) et la Fédération de Russie (9 %). À l'échelle mondiale, 3,4 % des nouveaux cas de tuberculose et 18% des cas déjà traités présentaient une tuberculose multirésistante ou une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR), les proportions les plus élevées (>50 % chez les cas déjà traités) étant observées dans les anciens pays soviétiques [2].

Actuellement, le monde dans son ensemble, la plupart des Régions de l'OMS et de nombreux pays où la charge de la tuberculose est importante ne sont pas en bonne voie d'atteindre les objectifs intermédiaires pour 2020 de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose.

À l'échelle mondiale, le taux moyen de réduction du taux d'incidence de la tuberculose était de 1,6 % par an entre 2000 et 2018, et de 2,0 % entre 2017 et 2018. La baisse cumulée enregistrée entre 2015 et 2018 n'a été que de 6,3 %, soit un chiffre nettement inférieur à l'objectif intermédiaire fixé dans la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose consistant à parvenir à une réduction de 20 % entre 2015 et 2020. La réduction mondiale du nombre total de décès dus à la tuberculose 7 entre 2015 et 2018 a été de 11 %, soit moins d'un tiers de l'objectif intermédiaire fixé dans la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose qui consistait à parvenir à une réduction de 35 % d'ici 2020 [2].

La bonne nouvelle est que la Région européenne de l'OMS est en voie d'atteindre les objectifs intermédiaires pour 2020 de réduction du nombre de cas et de décès. Entre 2015 et 2018, le taux d'incidence a chuté de 15 % et le nombre de décès dus à la tuberculose a baissé de 24 %. L'incidence et le nombre de décès diminuent également relativement rapidement dans la Région africaine de l'OMS (4,1 % et 5,6 %, respectivement, par an), avec des réductions cumulées de 12 % pour l'incidence et de 16 % pour les décès entre 2015 et 2018.

Sept pays où la charge de la tuberculose est importante sont en voie d'atteindre les objectifs intermédiaires pour 2020 : Afrique u Sud, Fédération de Russie, Kenya, Lesotho, Myanmar, République-Unie de Tanzanie et Zimbabwe [2].

5.2) Au Maroc

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique au Maroc.

En 2017 un total de 30.897 cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été notifié définissant une incidence de 88 cas pour 100 000 habitants. La proportion de la forme pulmonaire était la plus élevée, avec 52 % des cas, contre 48% des cas de tuberculose extrapulmonaire (TEP) [46].

La maladie affecte les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1,5. Dans près de 64% des cas, la TB touche une population jeune et active d'âge compris entre 15 et 45 ans, réduisant ainsi leur capacité d'activité et le rendement économique de la communauté [46].

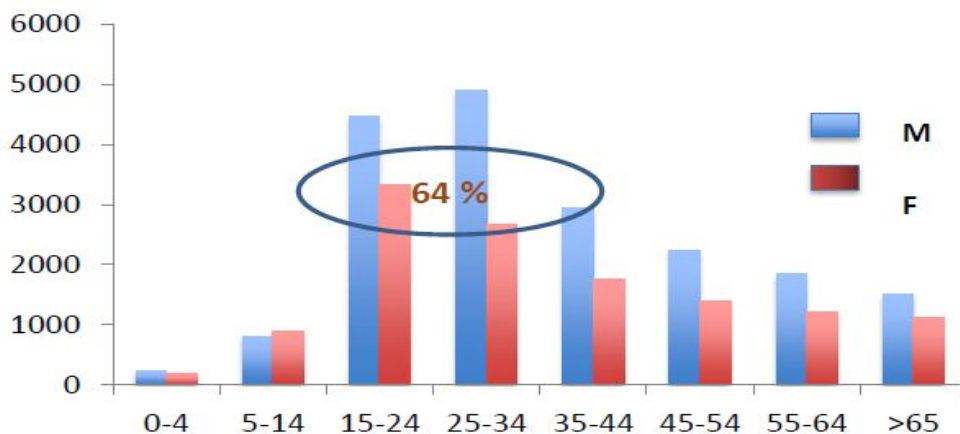
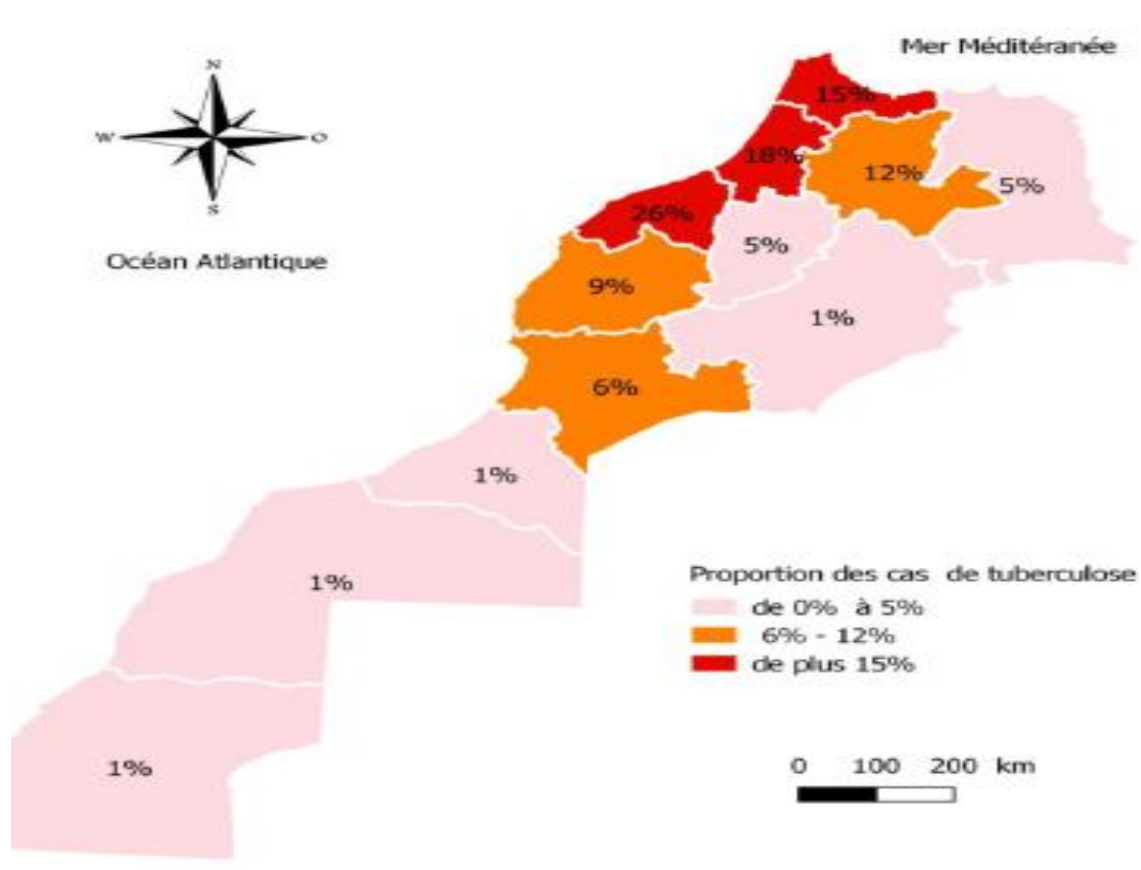


Figure 22: Situation épidémiologique de la tuberculose au Maroc en 2017 [46]

Selon le système de surveillance épidémiologique, 87% des cas notifié sont concentrés dans les zones les plus urbanisées et les plus peuplées du pays (78% de la population national), notamment les régions de Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kenitra, Tanger-Tétouan-Al-Hoceima, Fès-Meknès, Marrakech-Safi et Souss-Massa avec une incidence dépassant la moyenne nationale [46].



Figures 23: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par régions en 2017 [46]

L'atteinte de la cible 6-C des Objectifs du Millénaire pour le Développement, a inversé la tendance de TB entre 1990 et 2015 ; selon les données officielles de l'OMS pour le Maroc : l'incidence estimée par l'OMS a baissé de 27% et la mortalité a baissé de 59% (figure 41) [22]. Cela a été possible grâce aux performances du Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT), notamment : le taux de détection de TB, passé de 75% à 83%, a permis de diagnostiquer et de prendre en charge de plus en plus de cas prévalant ; le taux de succès thérapeutique a été maintenu à plus de 86% depuis 1995 ; le taux d'interruption du traitement et de perdus de vue a été abaissé à 7,4% ; la prévalence de TB multi-résistante a été maintenue très basse : 1% de résistance primaire et 8,7% de résistance secondaire [46].

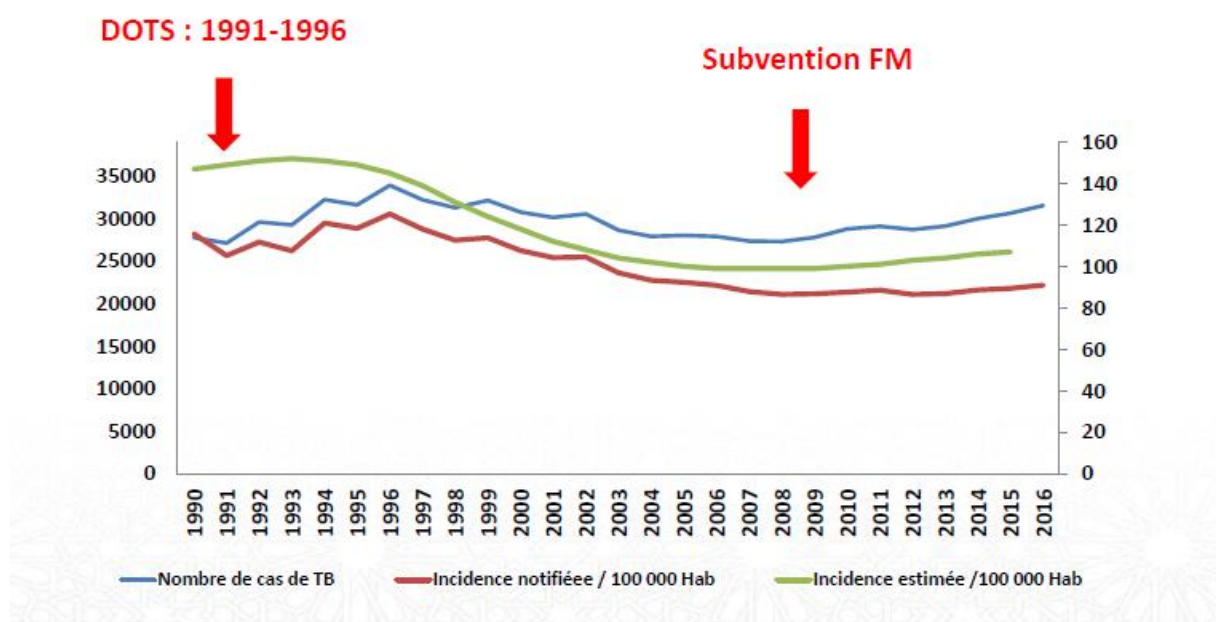


Figure 24: Evolution du nombre de cas et de l'incidence de la TB au Maroc, 1991-2016 [46]

6) Caractères bactériologiques

6.1) Caractères morphologiques

Les bacilles tuberculeux apparaissent généralement comme des bâtonnets droits ou légèrement incurvés. Selon les conditions de la croissance et de l'âge de la culture, les bacilles peuvent varier en taille et en forme à partir de courte coccobacilles à de longs bâtonnets [47]. Les dimensions des bacilles ont été rapportés pour être 1-10 um de long (généralement de 3 à 5 um), et de 0,2 à 0,6 um de largeur. De ce fait, la longueur du micro-organisme est comparable au diamètre du noyau d'un lymphocyte [48].

M.tuberculosis est un parasite intracellulaire qui partage avec les autres mycobactéries la caractéristique de posséder une forte teneur en lipides (40-60% du poids sec de la paroi) [49]. Parmi ces lipides, les acides mycoliques confèrent aux mycobactéries une particularité de coloration dénommée acido-alcool résistance qui permet de les différencier de la majorité des autres bactéries lors de la coloration de Ziehl-Neelsen.

L'enveloppe des mycobactéries est constituée schématiquement de l'intérieur vers l'extérieur, d'une membrane plasmique semblable, croit-on, à celles d'autres bactéries. D'une paroi, composée outre de peptidoglycane, d'acides mycoliques exclusifs aux mycobactéries et à l'arabinogalactane, qui forme une barrière hydrophobe, les protéines de transport dans la membrane plasmique et les porines dans la couche d'acide mycolique permettent le passage de substances hydrophiles. Au-dessus de cette couche se trouve une capsule, (ou pseudocapsule car elle n'est pas liée par covalence au reste de l'enveloppe) constituée de polysaccharides, de protéines et de lipides [50]. La technique de

cryo-microscopie électronique en section vitreuse (CEMOVIS, Cryo-Electron Microscopy of Vitreous Sections) a récemment permis de visualiser la structure fine de l'enveloppe et de mettre en évidence une bicouche lipidique appelée mycomembrane (ou membrane externe) [51,52]. L'épaisseur de la mycomembrane ou membrane externe a été estimée à 7-8 nm pour les mycobactéries. [53,54]. (Figure25).



Figure 25: Aspect microscopique de *Mycobacterium Tuberculosis* après coloration de Ziehl-Nielsen [47]

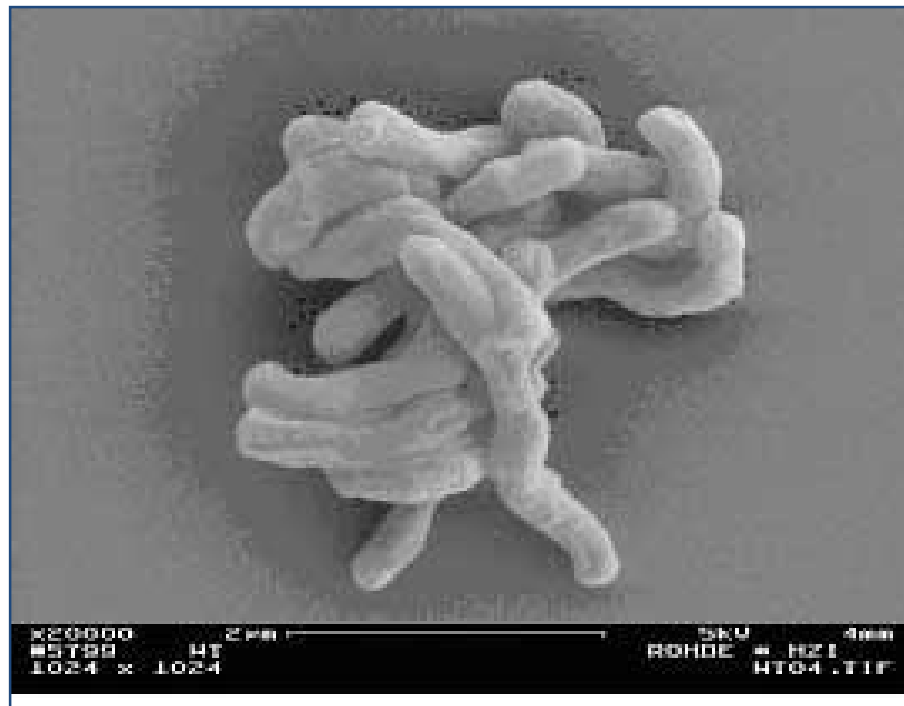


Figure 26: Image de *Mycobacterium tuberculosis*
par microscope électronique [47]

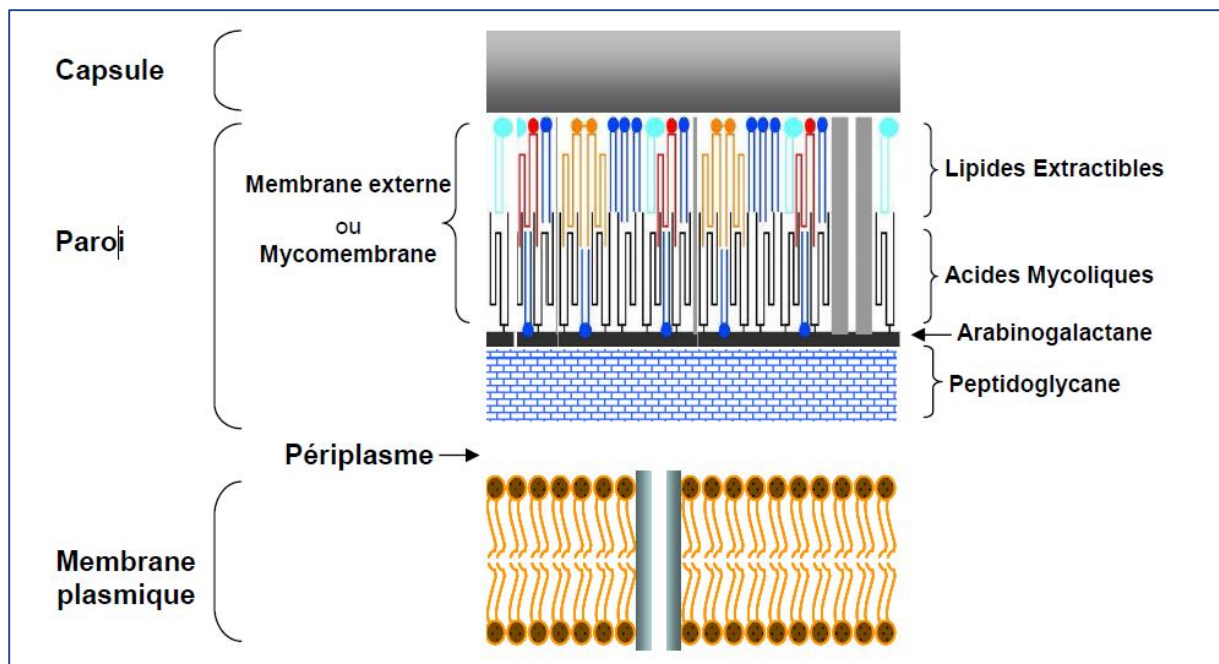


Figure 27: Modèle d'organisation de l'enveloppe
des mycobactéries [51,55]

Au niveau de la mycomembrane, les acides mycoliques sont modélisé en Noir, en bleu foncé : les phospholipides (longueur 16- à 18- carbone), en bleu clair : les GPLs, en gris clair : les porines, en orange : les dimycolate de tréhalose, en rouge : les monomycolate de tréhalose. Les acides mycoliques et

Villeneuve et collaborateurs [55,56]. Les phospholipides de la membrane plasmique sont représentés en orange et marron.

6.2) Caractères cultureux

La qualité nutritionnelle de l'environnement détermine le mode de vie du bacille et ses limites, que ce soit dans l'habitat naturel ou dans les milieux de cultures, comme la disponibilité de l'oxygène, la température, le pH et la salinité.

Les bacilles ont la capacité de s'adapter à n'importe quel environnement et ce en adoptant différents modes physiologiques les rendant à même de survivre dans les pires conditions. Il a été prouvé que durant l'infection des souris par le *M. tuberculosis*, son métabolisme peut passer d'un mode aérobic, carbohyrate-métabolisant à un autre mode plus microaérophile utilisant des lipides [57].

Ces démonstrations, qui ont été rapportées il y a longtemps, ont été soutenues ces derniers temps par le séquençage complet du génome de *M. tuberculosis* dans lequel un nombre inhabituellement élevé de gènes supposés impliqués dans le métabolisme des acides gras ont été identifiés. Ce phénomène peut être lié à la capacité du pathogène de croître ou de persister dans les tissus hôtes où les acides gras peuvent être la principale source de carbone [58].

In vitro, les membres du complexe *M. tuberculosis* ne sont pas endommagés par certains agents nocifs. En fait, le milieu utilisé par Koch pour cultiver

M. tuberculosis était simplement du sérum sanguin coagulé stérile. Les bacilles tuberculeux peuvent également croître dans des solutions salines utilisant du glycérol comme source de carbone, des ions ammonium et de l'asparagine comme sources d'azote, et des micronutriments. L'albumine, qui est normalement fournie par l'ajout d'œufs ou de sérum d'albumine bovine aux milieux de culture, favorise la croissance de ces microorganismes [59].

Le magnésium et le fer sont essentiels à la vie. Une carence de ces éléments réduit fréquemment la virulence des bactéries, y compris le bacille tuberculeux.

Dans la nature, le bacille se développe mieux dans les tissus à forte concentration d'oxygène avec une tension partielle, tels que les poumons dont les lobes supérieurs, en particulier, sont bien aérés. Le dioxyde de carbone est aussi essentiel et peut être prélevé dans l'atmosphère. En laboratoire, une atmosphère de 5 à 10% de ce gaz favorise la croissance de la culture, au moins pendant la phase initiale d'incubation [46].

M. tuberculosis est mésophile et neutrophile, sa multiplication étant limitée à des conditions offertes par les animaux à sang chaud: environ 37 ° C et un pH neutre. Les intervalles de température et d'ions d'hydrogène, dans lesquels le bacille est capable de se multiplier, sont relativement étroits. Une concentration saline élevée telle que celle trouvée dans un milieu contenant du chlorure de sodium à 5%, inhibe sa croissance.

Dans des conditions de laboratoire favorables, *M. tuberculosis* se divise toutes les 12 à 24 heures. Ce rythme est extrêmement lent par rapport à celui de la plupart des bactéries cultivables, qui se reproduisent à des intervalles réguliers allant d'environ 15 minutes à une heure.

Le taux de croissance lent pourrait être partiellement dû à l'imperméabilité de la paroi cellulaire qui limite l'absorption des nutriments. Cependant, un simple stimulus minimal de la multiplication bactérienne est obtenu lorsque la perméabilité est augmentée par le traitement avec certains composants qui interagissent avec l'enveloppe cellulaire. Hershey et Ramakrishnan ont identifié la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) comme un facteur important lié à la longue génération du bacille tuberculeux. Ils ont démontré que le taux d'ARN par rapport à l'ADN et le taux d'allongement de la chaîne d'ARN sont dix fois plus faibles chez *M. tuberculosis* comparativement à *E. coli* [60]. De plus, lorsque le bacille de la tuberculose passe de la phase stationnaire à la phase active de multiplication, sa teneur totale en ARN augmente seulement de deux fois. Par conséquent, la synthèse des protéines doit être retardée [61]. Et donc, l'influence de la disponibilité des éléments nutritifs sur la vitesse de synthèse des ribosomes, qui est un indicateur de l'activité métabolique, demeure controversée [62].

6.3) Caractères biochimiques

La niacine (acide nicotinique) joue un rôle vital dans la vie organique, car elle intervient dans les réactions d'oxydoréduction du métabolisme énergétique et dans les processus de réparation de l'ADN. Bien que toutes les mycobactéries produisent de la niacine, la plupart d'entre elles l'emploient dans la synthèse des coenzymes. En revanche, *M. tuberculosis* produit et accumule des quantités

importantes de niacine résultant d'un processus de dégradation très active du dinucléotide nicotinamide-adénine et de l'incapacité de traiter la niacine résultante [63]. In vitro, *M. tuberculosis*, *M. Canetti*, et certains isolats de *M. africanum* excrètent la niacine hydrosoluble dans les milieux de culture, dont la détection est extrêmement utile pour l'identification définitive.

Comme beaucoup d'aérobies, y compris d'autres mycobactéries, le bacille tuberculeux dépend de certaines enzymes pour détoxifier les radicaux oxygénés mortels, tels que les peroxydes et H₂O₂, qui sont autogénérés pendant la respiration ou produits par les phagocytes de l'hôte. La principale enzyme antioxydante de *M. tuberculosis* qui peut hydrolyser le H₂O₂ est une catalase-peroxydase thermolabile avec à la fois des activités de catalase et de peroxydase. La stabilité thermique de cette enzyme est un marqueur du complexe de *M. tuberculosis*. Ce dernier a également une alkyl-hydroperoxydase alternative, qui est supposée compenser le manque d'activité catalase. Paradoxalement, la catalase n'est pas seulement autoprotectrice mais peut également être autodestructrice car elle active le promédicament antituberculeux INH.

Même si *M. tuberculosis* préfère l'ammonium et l'asparagine, il peut utiliser de façon insuffisante les nitrates et les nitrites comme seules sources d'azote in vitro. *M. tuberculosis* a une enzyme liée à la membrane cellulaire qui réduit rapidement le nitrate et conduit à l'accumulation de nitrite. Contrairement aux autres mycobactéries, Tuberculose nitrate réductase est en permanence très active in vitro indépendamment des conditions de culture [64].

M. tuberculosis est capable de produire de l'ammoniac à partir de l'urée par une réaction induite par l'uréase. L'ammonium peut ensuite être utilisé par le microorganisme pour la biosynthèse. Elle peut également être importante pour l'acquisition d'azote, son activité augmente lorsque les sources d'azote sont limitées [65]. De plus, l'alcalinisation consécutive du microenvironnement par les ions d'ammonium pourrait inhiber la maturation des phagolysosomes et contribuer à la maturation défectueuse des molécules majeures d'histocompatibilité de classe II des monocytes hôtes [66].

6.4) Caractères antigéniques

Le lipoarabinomannane est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, composant majoritaire de la paroi bactérienne [67]. Cette molécule n'est pas spécifique pour le complexe MTB mais plusieurs groupes ont montré la présence de concentrations mesurables de lipoarabinomannane dans les expectorations [68] ou dans les urines des patients atteint de tuberculose [69].

L'antigène MPT64, est une protéine incriminée dans la virulence et sécrétée par les *mycobactéries du complexe tuberculosis* à l'exception de certaines souches de *M. bovis* BCG, dont la souche vaccinale Pasteur [70].

6.5) Caractères géniques

La recherche sur la tuberculose a fait d'énormes progrès avec la disponibilité de la séquence génomique de la souche type *M. tuberculosis* H37Rv. Qui a révélé une séquence de 4 411 529 pb, dont 3989 gènes (Figure 26), et se caractérise par un contenu en guanine et cytosine (G+C) élevé

estimé à 65.6% [71,72]. Une caractéristique qui a été associée plus souvent aux procaryotes aérobies [73].

Il existe un certain nombre de séquences d'ADN répétitives dans le génome de *M. tuberculosis*, y compris les séquences d'insertion (IS), la région de répétition directe (DR), les répétitions en tandem polymorphiques principales (MPTR) et la séquence répétitive polymorphe riche en GC (PGRS) [74].

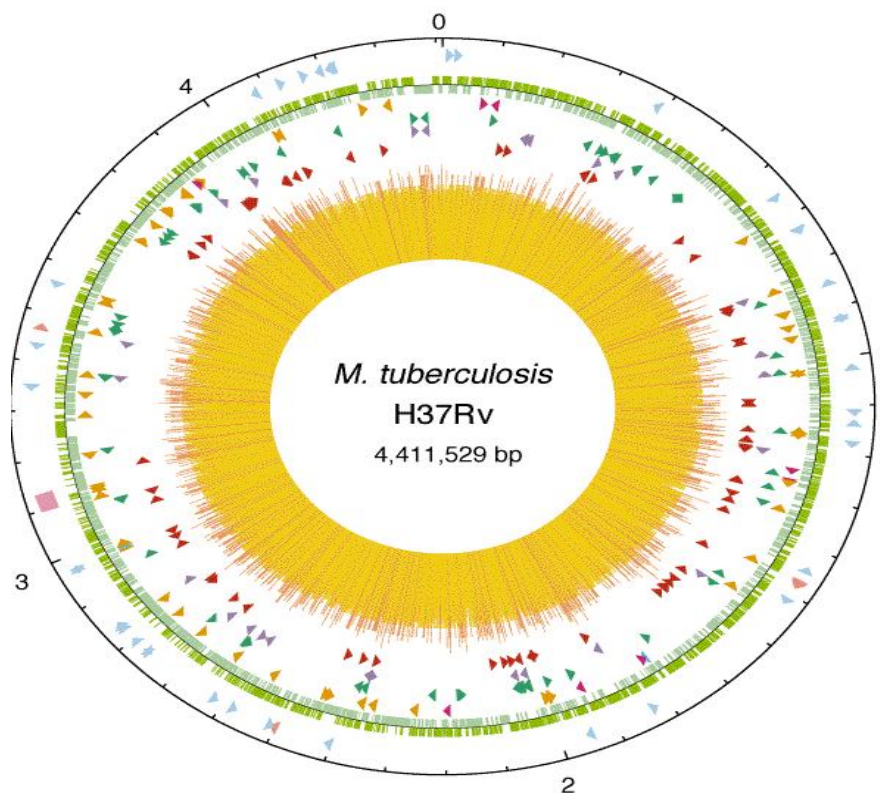


Figure 28: Représentation du génome de *M. tuberculosis* H37Rv [72].

Le cercle extérieur montre l'échelle dans Mb, avec 0 représentant l'origine de la réplication. Le premier anneau de l'extérieur indique les positions des gènes d'ARN stables (les ARNt sont bleus, d'autres sont roses) et la région de répétition directe (cube rose); Le deuxième anneau vers l'intérieur montre la séquence codante par brin (dans le sens des aiguilles d'une montre, vert foncé, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, vert clair); Le troisième anneau représente l'ADN répétitif (séquences d'insertion, orange, famille 13E12 REP, rose foncé, prophage, bleu); Le quatrième anneau indique les positions des membres de la famille PPE (vert); Le cinquième anneau montre les membres de la famille PE (violet, excluant PGRS); Et le sixième anneau montre les positions des séquences PGRS (rouge foncé). L'histogramme (centre) représente le contenu G + C, avec <65% G + C en jaune et > 65% G + C en rouge.

A decorative border of pink roses, green leaves, and small white flowers is arranged around the central text. The background is a light-colored wooden surface with vertical planks.

Physiopathologie

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

1) Généralité

1.1) Formation du granulome

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé, a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires : les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigènes et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la 1ère barrière de défense non spécifique (immunité innée). Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires. Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les lymphocytes T CD4⁺ et 3 cytokines et/ou interleukines : TumorNecrosis Factor α (TNF α), Interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL12) sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse. Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4⁺ (infection par le VIH) et le taux de TNF α (traitement par anti-TNF α de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

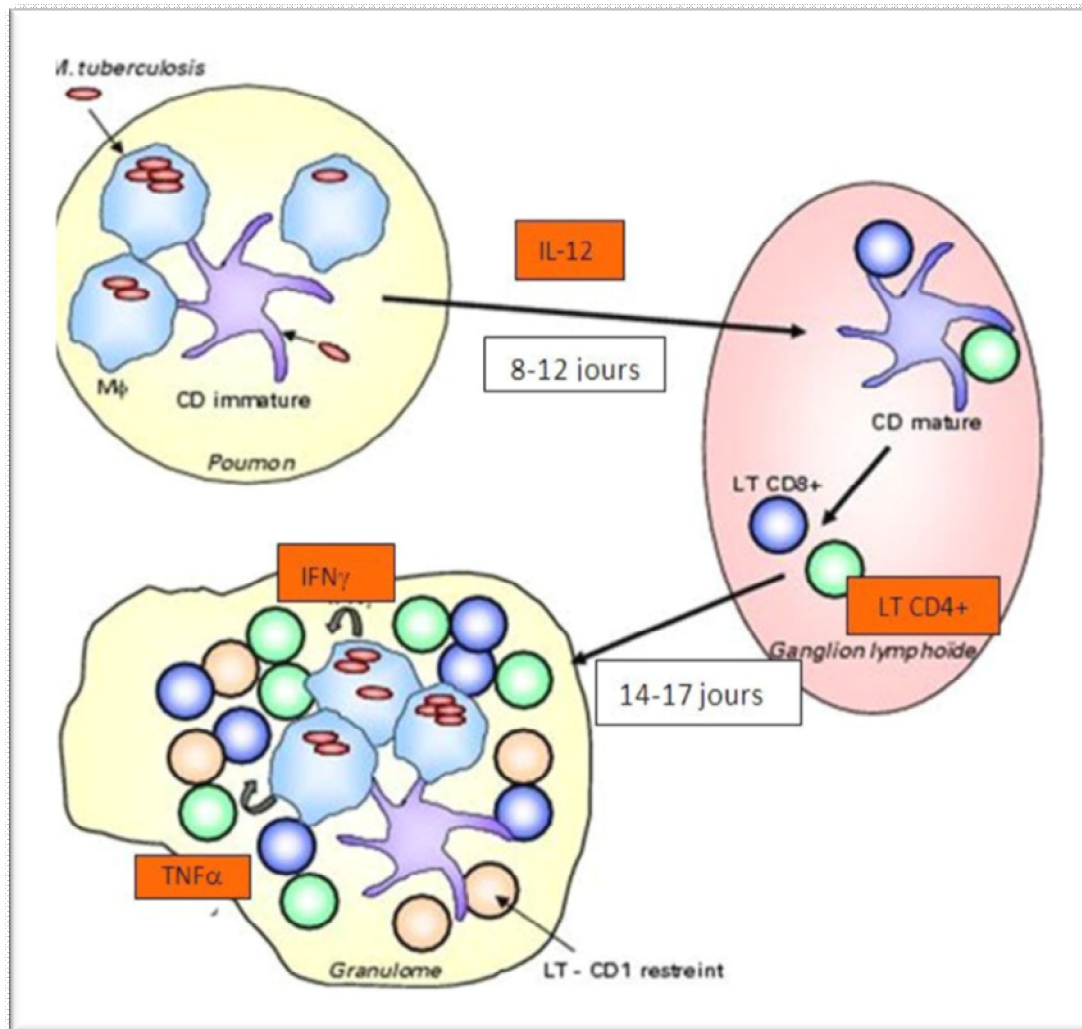


Figure 29: Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux [76].

La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en CD4⁺ et CD8⁺. La encore, l'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée (délai de maturation de 15 jours environ). En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocyté le bacille tuberculeux, participent à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine. Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires voire disséminées de la TB et est favorisée par l'immunodépression. La forme ganglionnaire est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente.

L'induction retardée de la réponse immunitaire adaptative permet au bacille tuberculeux de continuer de se multiplier dans le poumon et dans le ganglion relais et d'atteindre une masse critique qui forme la lésion initiale pulmonaire (granulome primaire).

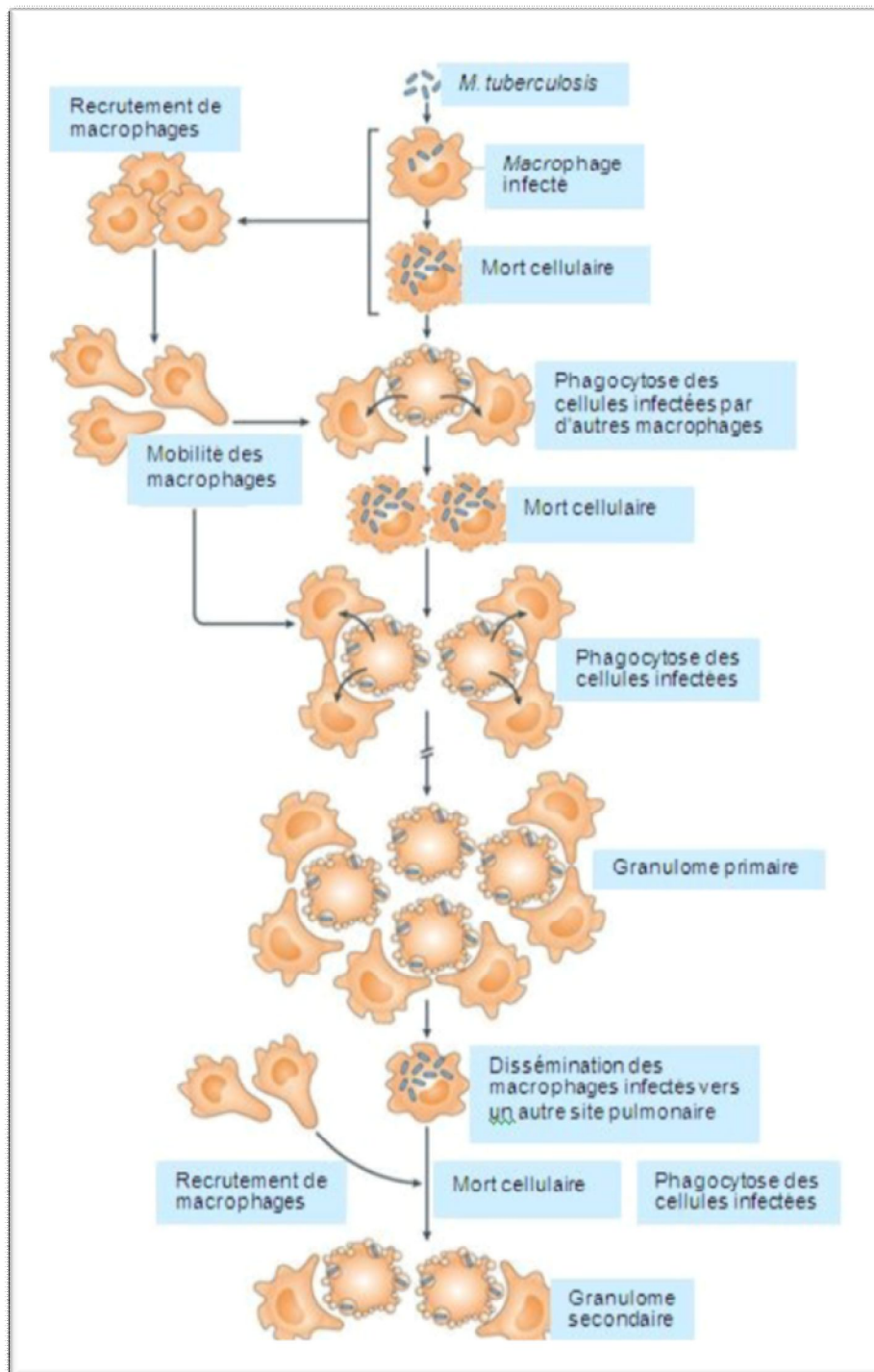


Figure 30: Formation de la lésion initiale primaire [76].

L'infiltration tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les CD4⁺ et CD8⁺ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection.

L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la nécrose caséuse qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques.

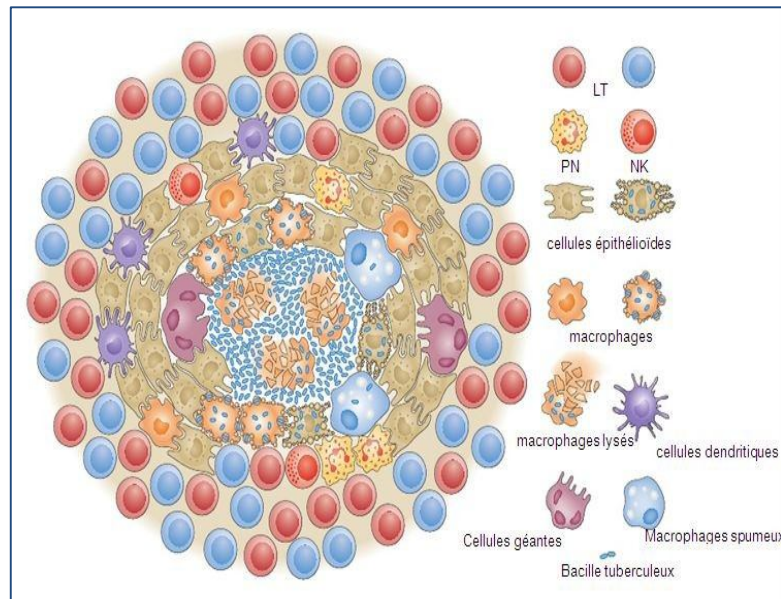


Figure 31: Organisation du granulome primaire [76]

Le développement du granulome est asymptomatique (aucun signe clinique ou radiologique). La seule manifestation est le virage des réactions cutanées à la tuberculine (extrait protéique de bacille tuberculeux) après intradermo réaction de Mantoux ou la positivité des tests IGRA (QuantiferonR et TspotTBR qui explorent la production d'IFN γ de l'individu en réponse à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*). Ces tests immunologiques positifs traduisent la réaction d'hypersensibilité retardée mise en place au cours de l'infection tuberculeuse (Phénomène de Koch).

1.2) Evolution de la nécrose caséuse

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente.

Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est de 10% sur toute une vie. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contag. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie.

La nécrose caséuse s'accumule dans le granulome et se ramollit ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire. Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des besoins cavitaires ouvertes, les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une multiplication intense du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobie stricte. Sa multiplication est en fonction de la tension en oxygène du milieu environnant. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds. Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de TB sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire qui contient environ 10⁸ bacilles tuberculeux [76].

2) Au niveau du tube digestif:

La tuberculose peut toucher les différents constituants de l'appareil digestif. Elle peut être primitive ou secondaire à une atteinte extra-digestive.

Lorsqu'elle est primitive, la contamination se fait par l'absorption de produits laitiers souillés ; ceci est fréquent dans les régions où le lait n'est pas pasteurisé. L'infection dans ce cas se fait par le bacille tuberculeux bovin et va donner une atteinte du tube digestif.

Le bacille tuberculeux ingéré passe dans l'estomac et le grêle. Sa digestion dans l'estomac est prévenue par la capsule graisseuse acido-résistante qui l'entoure. Dans la grande majorité des cas, les lésions intéressent la région iléo-caecale en raison de l'abondance du tissu lymphoïde, de la stase physiologique et de l'augmentation du processus d'absorption en cet endroit, du contact plus prolongé du bacille avec la paroi intestinale.

Dans ces zones de stase, le bacille colonise la profondeur des glandes de la muqueuse et y produit une réaction inflammatoire. Les phagocytes entraînent les micro-organismes vers les plaques de Peyer de la sous-muqueuse. Il s'ensuit une réaction inflammatoire avec formation d'un follicule à cellules épithélioïdes et à lymphocytes. La nécrose de ces follicules libère des germes qui pénètrent dans les lymphatiques intra-muraux et dans les ganglions régionaux où d'autres follicules se constituent. Il s'y associe une endartérite empêchant l'afflux sanguin local, causant oedème et nécrose. Des ulcères irréguliers s'étendent dans la paroi. Leur guérison s'accompagnera d'une accumulation de tissu collagène dans la sous-muqueuse provoquant un rétrécissement de la lumière. L'épaississement pariétal est dû en outre à l'hyperplasie lymphoïde, à l'infiltration cellulaire et à l'oedème. L'inflammation étant devenue transmurale, des tubercules apparaissent sur la séreuse intestinale.

Lorsque la localisation digestive est secondaire, la contamination peut se faire par :

- **Voie hématogène** : c'est le mode de contamination le plus fréquent ; cette voie explique la dissémination des foyers tuberculeux au niveau péritonéal, ganglionnaire, tube digestif, hépatique et splénique.
- **Voie lymphatique** : l'atteinte s'effectue à partir de ganglions mésentériques ou trachéo-bronchiques.
- **Voie endogène** : l'atteinte abdominale est secondaire à la déglutition de bacilles de Koch provenant de lésions tuberculeuses des voies aériennes supérieures.
- **Contiguïté** : elle est surtout prédominante dans l'atteinte péritonéale à partir des ganglions ou à partir des organes génitaux féminins [77 ; 78].



V. ANATOMOPATHOLOGIE

L'inflammation tuberculeuse correspond à l'ensemble des modifications tissulaires en rapport avec la présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans l'organisme.

Bien que les lésions de la tuberculose puissent être imitées par d'autres agents pathogènes vivants ou chimiques, elles présentent des caractères morphologiques qui permettent le plus souvent leur identification [78].

1) Macroscopie

1.1) Tuberculose œsophagienne :

Plusieurs lésions sont décrites.

- **Forme granuleuse ou miliaire.**
- **Forme hypertrophique sténosante.**
- **Forme ulcérobourgeonnante pseudotumorale** [79].

La forme ulcéreuse est la plus fréquente et se présente sous forme d'un ulcère unique superficiel à bords festonnés et à fond purulent. Rarement, on découvre de multiples ulcérations superficielles confluentes [79 ; 80].

1.2) Tuberculose gastroduodénale :

On distingue trois formes :

- **Forme ulcéreuse** : l'ulcération tuberculeuse unique ou multiple siège le plus souvent sur la petite courbure ;
- **Forme hypertrophique** : il s'agit d'une réaction hyperplasique de la paroi gastroduodénale qui siège au niveau de la région pylorique et qui s'accompagne d'une importante réaction péritonéale et de volumineuses adénopathies ;

- **Forme sténosante** : caractérisée par une fibrose qui s'étend de l'antre au duodénum, elle est responsable de la constitution de fistules [77].

1.3) Tuberculose intestinale :

Quatre formes macroscopiques sont décrites.

– **Forme ulcéreuse** : il s'agit de pertes de substances uniques ou multiples, perpendiculaires à l'axe de l'intestin et séparées par des zones de muqueuse saine ; ce sont de petites ulcérations peu profondes, pénétrant peu la musculature, à contours irréguliers et déchiquetés en « carte géographique », à bords décollés, et dont le fond présente un aspect purulent avec des grumeaux caséux.

Ces ulcérations correspondent à des lésions assez récentes et évolutives.

La confluence des petites ulcérations réalise un ulcère annulaire typique de la tuberculose.

–**Forme hypertrophique** : elle traduit une inflammation chronique observée électivement au niveau de la région cœcale et iléocœcale où elle réalise un aspect pseudotumoral ; elle est secondaire à l'hyperplasie scléreuse ou sclérolipomateuse.

–**Forme ulcérohypertrophique** : elle associe les deux formes décrites précédemment et s'observe surtout dans la région iléocaecale.

–**Forme sténosante** : rencontrée surtout sur le grêle, les sténoses sont en général annulaires et peu étendues.

Elles sont la conséquence de la sclérose réactionnelle tuberculeuse [77].

2) Microscopie :

Les lésions microscopiques sont de plusieurs types.

Au stade initial de l'inflammation apparaissent des lésions exsudatives non spécifiques, riches en lymphocytes et en cellules histiocytaires macrophagiques.

Cette phase est très fugace et ne s'observe que dans certaines tuberculoses très graves à évolution rapide.

À un stade plus avancé se surajoute une nécrose caséuse particulière à la tuberculose, qui résulte d'une part du caractère avasculaire du nodule inflammatoire, et d'autre part des réactions complexes entre le germe et les tissus.

Cette nécrose peut être minime et passer inaperçue lors de l'étude histologique.

La réaction de défense tissulaire contre ces atteintes destructives se manifeste par l'apparition de lésions folliculaires autour du caséum, formées par des cellules épithélioïdes, géantes et lymphocytaires.

Quand tous les éléments d'une telle lésion caséofolliculaire sont réunis, leur nature tuberculeuse est pratiquement certaine.

Mais selon l'incidence des coupes, un tel follicule peut avoir un aspect moins spécifique, gigantoépithélioïde, épithélioïde ou lymphocytaire, prêtant dans ce cas à confusion avec d'autres affections, telles que la sarcoïdose et la brucellose.

La résorption d'une inflammation tuberculeuse est possible spontanément, mais elle est surtout le fait de l'antibiothérapie.

Les lésions non caséifiées évoluent vers la fibrose, et les lésions caséifiées s'entourent d'une coque fibreuse.

Le caséum dans ce cas ne peut se résorber, mais il se modifie avec assèchement, calcification ou ramollissement.

Les conséquences du ramollissement sont liées à la possibilité d'évacuation de cette nécrose : des ulcérations se forment au niveau des revêtements entre autres digestifs, des abcès froids au sein des tissus pleins (rate, foie), et des cavernes au sein des parenchymes pourvus de voies de drainage.

Comme tous les foyers inflammatoires, les lésions tuberculeuses ne sont pas disposées au hasard au sein des viscères.

Leur configuration, leur taille et leur volume sont conditionnés par l'entité anatomique où elles se développent et à partir de laquelle elles s'accroissent avec une certaine systématisation.

L'importance et l'étendue des lésions ne dépendent pas de la quantité et de la virulence des bacilles, mais du terrain, de la réactivité de l'individu et des organes, et de la présence de conditions générales ou locorégionales favorisantes [78].



VI. CLINIQUE

1) Mode de découverte

L'infection peut être découverte chez un sujet présentant déjà un foyer tuberculeux ou des antécédents de cette infection ou bien chez un sujet neuf devant des signes abdominaux évocateurs [81-83].

L'atteinte primitivement œsophagienne est rare. Il s'agit essentiellement de cas de TB œsophagienne dite secondaire, le plus souvent à une localisation de proximité, soit laryngée, soit ganglionnaire médiastinale par fistulisation après nécrose. Ces formes secondaires œsophagiennes peuvent également se voir dans des tableaux de tuberculose osseuse ou surtout de miliaire par diffusion hématogène. Certaines présentations peuvent mimer une néoplasie œsophagienne du fait de la grande similitude des tableaux cliniques [84].

Le diagnostic d'une tuberculose gastro-intestinale constitue un véritable challenge. En effet, les signes cliniques sont souvent vagues et non spécifiques, et dépendent de la localisation. Cette tuberculose peut être révélée par une complication à type d'hémorragie, de perforation ou de sténose, ou peut être totalement asymptomatique [85].

La tuberculose iléocæcale, plus rarement colique ou rectale peut être découverte lors du bilan de douleurs abdominales, avec ou sans diarrhée, d'une masse abdominale palpable, d'un abcès ou d'une fistule anale atypique [81-83].

2) Présentation clinique

Les manifestations cliniques de la tuberculose sont multiples réalisant souvent des tableaux trompeurs. Elle associe souvent des signes généraux et des signes en rapport avec la localisation.

Le début est généralement lent et progressif il est fait d'un syndrome fébrile quasi constant et d'une altération de l'état général.

La fièvre est habituellement peu intense mais persistante accompagnée de sueurs nocturnes, revêtant divers aspects, notamment pseudopalustres et pseudotypiques [78]. L'altération de l'état général est plus ou moins importante, marquée par l'amaigrissement, l'anorexie et l'asthénie. C'est un symptôme fréquent au cours de la tuberculose digestive. L'existence de ces différents signes généraux oriente le diagnostic mais leur absence ne permet en aucun cas d'éliminer la maladie tuberculeuse [77, 78].

La tuberculose digestive est caractérisée par une diversité sur le plan clinique. Les signes cliniques les plus fréquents sont les douleurs abdominales, [86-88]. Viennent ensuite la distension abdominale. La palpation d'une masse semble plus rare et dépend de la localisation sur le tractus digestif [86,89]. Il faut donc évoquer une tuberculose digestive devant tout syndrome douloureux abdominal, fébrile, d'allure chronique [90].

3) Données para-cliniques

3.1) Prélèvements

Afin de diagnostiquer une tuberculose il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site en fonction du siège de la maladie. Pour la tuberculose digestive, on cite les liquides de ponction péritonéale, ganglionnaire, l'hémoculture, les selles, le pus le tubage gastrique, les pièces biopsiques, les pièces opératoires et les cultures des tissus divers. Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du BK notamment sa multiplication lente.

3.2) Bactériologie

La mise en évidence du bacille de koch requiert des moyens divers dont la sensibilité et la spécificité ne cessent d'augmenter grâce aux progrès technologiques. Le choix entre ces moyens dépend d'abord du site de la tuberculose, de la disponibilité des moyens et de l'apport de ces derniers au diagnostic positif formel.

3.2.1) Examens conventionnels

3.2.1.1) Microscope optique

Le microscope optique (MO) permet de mettre en évidence le BK après préparation spéciale des prélèvements par la coloration de Ziehl-Nelsen à la fuschine. Le BK paraît sous forme de bâtonnet rouge (Figure 32). Pour les prélèvements, l'OMS recommandait en 2007 de recueillir deux prélèvements pendant 2 jours successifs au lieu de 3 et depuis 2009, il faut réaliser les deux prélèvements successifs le même jour. L'examen direct (ED) au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2 heures. Il est peu coûteux, très sensible pour les formes bacillifères (TPM+) et permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire (–, +, ++, +++). Cependant l'ED reste peu contributif dans les TEP, chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients VIH. La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible [91].

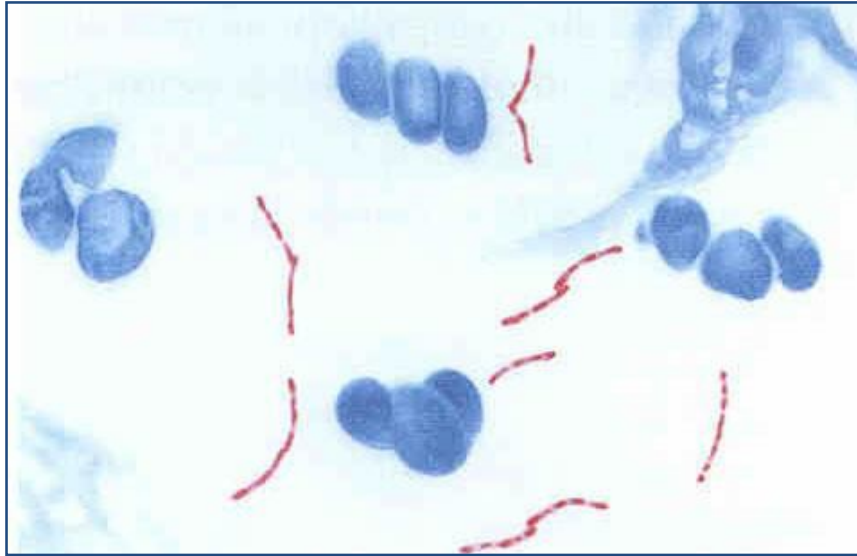


Figure 32: coloration de Ziehl-Neelsen [92]

3.2.1.2) Microscope à fluorescence

Le microscope à fluorescence et spécialement le microscope LED (Light Emitting Diode) permet de mettre en évidence le BK après la coloration à l'auramine ou de dugommier. C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est meilleure (84 %) avec une spécificité de 97 % [91].

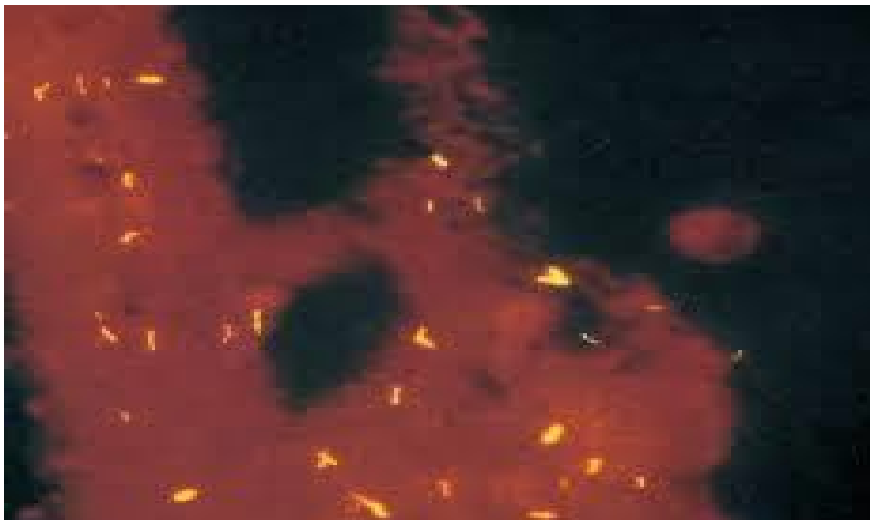


Figure 33: Coloration à l'Auramine [92]

3.2.1.3) Culture

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire repose essentiellement sur la culture, qui est la méthode de référence ou *gold standard*. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 %. Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extrapulmonaire dont le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct.

La culture doit être réalisée dans tous les cas, à la recherche de *M. tuberculosis*. En plus de poser le diagnostic, elle permet également de réaliser un antibiogramme à la recherche de résistance. La méthode classique de culture sur milieu de Lowenstein-Jensen est longue, ne permettant d'avoir les résultats qu'au bout de deux à six semaines, avec une faible sensibilité. Elle n'est positive que dans 25 à 36 % des cas de tuberculose intestinale et peut passer à 50 %, voire 76 %, avec le milieu de culture BACTECTM *mycobacterial growth indicator tube* (MGIT) [78, 79]. Il faut distinguer les cultures sur un milieu solide que celle sur un milieu liquide.

3.2.1.3.1) Milieu solide

Il est représenté par le milieu de Lowenstein-Jensen (LJ), le plus couramment utilisé. Son principal inconvénient est la lenteur de la pousse des colonies qui apparaissent rugueuses jaune-beige en 3 à 4 semaines voire 6 semaines dans les formes pauci bacillaires (Figure 34).

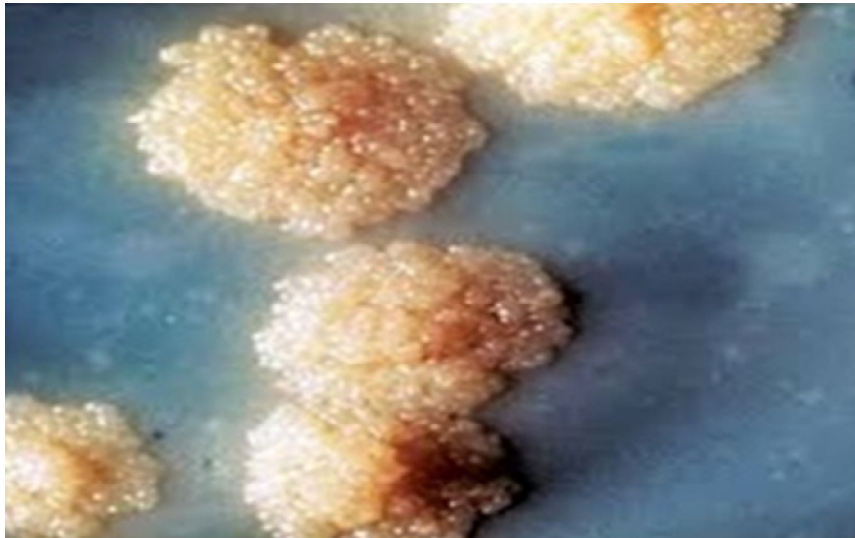


Figure 34: Colonies jaunes rugueuses
de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide [93]

3.2.1.3.2) Milieu liquide

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

- **Méthode *Mycobacterial growth indicator tube*** : c'est une méthode manuelle et automatisable (Bactec960TB). Il a remplacé le Bactec 460 qui utilisait des produits radioactifs. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue [93].

- **Méthode BacT/Alert** : c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon [94].

- **Méthode Versa TREK** : il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression [94]. La technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne.

Les systèmes en milieu liquide ont une sensibilité d'environ 10 % supérieure à celle du milieu solide. Ils sont permis de réduire le délai diagnostique en moyenne à 10 à 14 jours et d'avoir rapidement un antibiogramme pour les antibacillaires de première ligne soit en 2 à 8 jours. Cependant ce type de culture expose à un risque élevé de contamination et le coût reste élevé. L'idéal serait de combiner les deux cultures sur milieux liquide et solide.

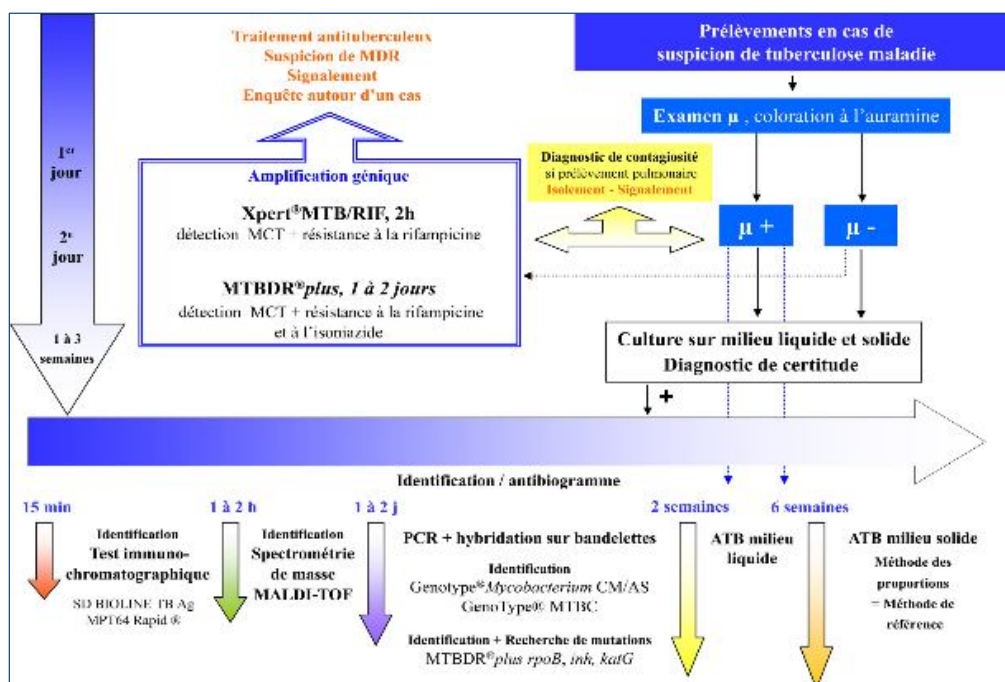


Figure 35: Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie : Exam en microscopique [95]

3.2.2) Examens non conventionnels

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

3.2.2.1) Technique microscopie observation drug susceptibility

Le principe repose sur l'observation microscopique de la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) sous forme de cordes en milieu liquide et en présence des différents antibactériens à tester [96]. Selon une étude menée au PEROU [97] et qui a porté sur 3760 échantillons pulmonaires, le microscopie observation drug susceptibility (MODS) a permis de poser le diagnostic avec une excellente sensibilité et un délai moyen de positivité court [97,98] (Tableau II) .

Tableau II: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport aux milieux liquide et solide [96]

	MODS	Milieu liquide	Milieu solide
Spécificité	99,6 %	—	—
Sensibilité	97,8 %	89 %	84 %
Délai moyen de positivité	7 jours	13	26

3.2.2.2) Test à la nitrate réductase

C'est une méthode simple, car elle ne nécessite pas beaucoup d'équipements, et rapide puisque les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours. En effet, le Mt possède une nitrate réductase (NRA) qui réduit les nitrates en nitrites. Cette propriété est mise à profit afin de détecter rapidement sa croissance par une réaction colorimétrique. Il teste aussi la sensibilité aux antibactériens [99].

3.2.2.3) Colorimetric redox indicateur

Il s'agit d'une culture liquide en microplaque. La détection de la croissance du Mt est basée sur le virage d'un indicateur coloré .Le NRA et colorimetric redox indicateur (CRI) ont respectivement une sensibilité de 98 %et 97 % quant au diagnostic des résistances à la rifampicine et l'isoniazide et une spécificité de 99 % et 98 % [100].

Toutes ces techniques nécessitent un personnel formé et habilité ainsi que des conditions de sécurité optimales surtout pour les milieux liquides.

3.3) Histologie

L'histologie des différents prélèvements trouve un granulome inflammatoire pathognomonique de la tuberculose, fait de cellules de Langhans, de macrophages et de lymphocytes, avec dans son centre parfois une nécrose caséuse. Des BAAR sont rarement mis en évidence dans ce tissu. Lorsqu'un prélèvement à visée histologique est possible, il permet d'orienter le diagnostic dans environ 90 % des cas en montrant le granulome qui, dans la majorité des cas, est sans nécrose caséuse. Dans une série tanzanienne de 256 patients, 221 (86,3 %) ont eu un examen histopathologique sur une pièce de biopsie ou de pièce opératoire et un granulome sans nécrose caséuse était présent chez 138 patients (53,9 %), ou avec une nécrose caséuse centrale dans 56 cas (21,9 %), et une inflammation non spécifique était trouvée dans 27 cas (10,5 %) [101]. La présence de BAAR n'est retrouvée que dans environ 5 % des cas à l'examen direct au cours de la tuberculose du tube digestif [102].

3.4) Biologie moléculaire

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

3.4.1) Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction

Cette technique consiste à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Son seuil de sensibilité est très élevé puisqu'il suffit de la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour que le Mt soit détecté. Sa spécificité est très bonne. Cependant, elle ne permet pas la distinction entre BK mort et BK vivant. Elle ne renseigne pas sur le degré de contagion et ne reconnaît pas certaines mutations existantes. Le meilleur rendement pour cette technique est obtenu sur les échantillons respiratoires, par contre il a été noté beaucoup de faux négatif pour les tuberculoses extra-pulmonaires [103,104].

L'amplification génique par polymérase chain reaction (PCR) du complexe *M. tuberculosis* directement dans les prélèvements diagnostiques peut avoir un apport dans la tuberculose abdominale, et permettre de raccourcir les délais de diagnostic. Cependant, ses performances sont variables selon la littérature, en fonction du brin utilisé. Dans la tuberculose intestinale, le test PCR *M. tuberculosis* était positif dans 21,6 %, 67,9 % et 71 % dans trois études avec respectivement 60, 53 et 69 patients [105–107]. Dans une méta-analyse de neuf études évaluant la performance des tests PCR à *M. tuberculosis* pour faire le diagnostic entre une tuberculose intestinale et une maladie de Crohn, la sensibilité de ces tests pour le diagnostic de tuberculose était de 47 % (intervalle

de confiance [IC] 95 % : 42–51 %) avec une spécificité de 95 % (IC 95 % : 0,93–0,97) [108]. Ainsi, du fait de sa faible sensibilité, un test négatif n'élimine pas le diagnostic. L'utilisation du nouveau test multiplex PCR augmente la rentabilité diagnostique.

3.4.2) Test Xpert MTB/RIF

GeneXpert MTB/RIF® est un test automatisé d'amplification d'acides nucléiques, capable de détecter la présence de *M. tuberculosis* mais également de tester sa résistance à la rifampicine. Il est recommandé par l'OMS pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire, pour celui de la tuberculose chez l'enfant et pour la recherche de résistance à la rifampicine. Dans une méta-analyse de 12 études avec 699 prélèvements tissulaires excluant les ganglions, la sensibilité pour le diagnostic de *M. tuberculosis* comparativement à la culture était de 81,2 % (IC 95 % : 67,7–89,9 %) et la spécificité de 98,1 % (IC 95 % : 87,0–99,8 %) [109]. En revanche, au cours de la tuberculose abdominale, l'utilisation du GeneXpert® n'a pas montré d'aussi bons résultats. Dans une série de 37 patients ayant une tuberculose intestinale, seuls trois patients avaient un test positif avec le GeneXpert®, avec ainsi une sensibilité de 8,1 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 64,2 % [110]. Ainsi, dans la tuberculose abdominale, le GeneXpert® est très spécifique et peut aider au diagnostic, mais son apport est limité du fait de sa faible sensibilité.

Tableau III: Performance du diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire par le Genexpert MTB/RIF [111].

	Échantillons testés	Nombre	Sensibilité XpertMTB/RIF(%)	Spécificité XpertMTB/RIF (%)
Tortoli et al. (2012)	Biopsies liquides pleuraux, tubages gastriques, pus, LCR, urines, liquides péritonéaux, synoviaux et péricardiques	1476	81,3	99,8
Causse et al. (2011)	Biopsies, LCR, tubages gastriques, LP et pus	340	95,1	100
Hiellmann et al. (2011)	Tissus, tubages gastriques et urines	521	77,3	98,2

3.4.3) Autres techniques

Les méthodes d'hybridation directe ou après amplification ont un intérêt dans le diagnostic de la tuberculose multi-résistante [112,113]

3.5) Biologie :

3.5.1) L'IDR à la tuberculine :

C'est une technique historique de référence, utile depuis les années 1890 pour diagnostiquer une infection tuberculeuse. Elle met en évidence la présence d'une réaction cutanée d'hypersensibilité retardée 76 heures induite par les antigènes mycobactériens (*Mycobacterium tuberculosis*, BCG, certaines mycobactéries non tuberculeuses).

Par conséquent, l'IDR est le seul test mesurable validé témoignant d'une réponse immunitaire au BK (immunité à médiation cellulaire), mais ne témoigne pas toujours d'une protection efficace vis-à-vis du bacille de koch.

L'IDR est un examen qui a une fausse réputation de simplicité dans sa réalisation technique et son interprétation clinique. Pour être valide, l'interprétation de l'IDR nécessite une technique parfaite qui consiste en l'injection de 0,1ml, soit 05 unités de tuberculine purifiée strictement en intradermique et exsangue, à la face antérieure de l'avant-bras

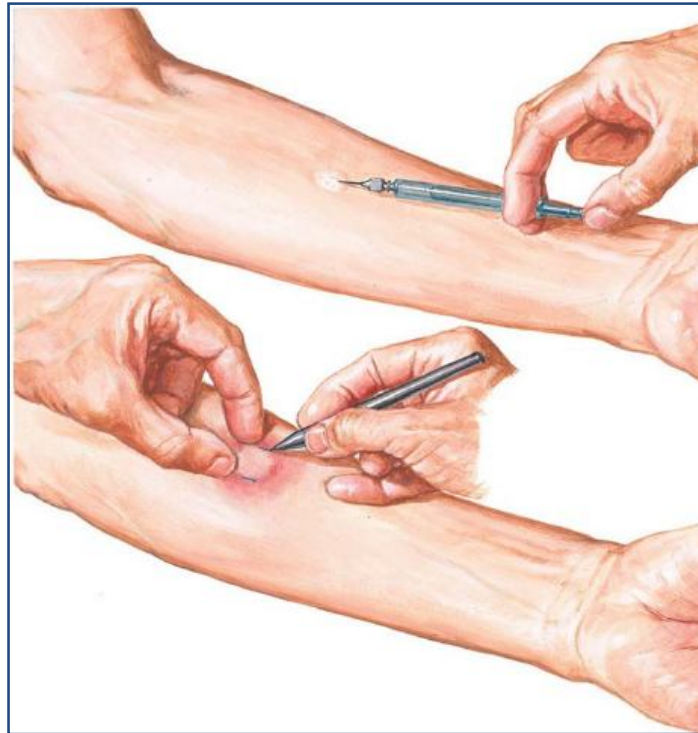


Figure 36: Test tuberculinique [114]

Le résultat est obtenu 72heures plus tard, en mesurant, à la palpation, le diamètre de l'induration. Les dimensions de la réaction érythémateuse entourant l'induration n'ont aucune signification [115-119].

➤ **Seuil de positivité et interprétation :**

Il faut bien différencier d'une part le seuil de positivité qui constitue un critère de jugement de négativité ou positivité du test (= résultat du test), et

d'autre part les seuils d'interprétation qui sont des critères à confronter au contexte particulier de chaque patient(e), permettant de conférer au résultat du test une interprétation adéquate (infection tuberculeuse, antécédent de vaccination BCG) en fonction de l'ensemble des informations disponibles.

- Seuil de positivité :
 - Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est < 5 mm.
 - Une réaction est jugée positive lorsque le diamètre d'induration est ≥ 5 mm.

➤ **Interprétation de la réaction cutanée tuberculinique :**

L'interprétation de l'IDR à la tuberculine repose sur la taille de l'induration. Elle nécessite un interrogatoire précis, permettant de connaître les antécédents de vaccination par le BCG, l'hypersensibilité retardée antérieure du patient, une éventuelle immunodépression, la notion d'un contact avec une personne tuberculeuse bacillifère. Les différentes situations proposées ci-après sont destinées à aider à l'interprétation, afin de disposer d'un cadre général qui peut être adapté au cas par cas.

- En l'absence de toute information sur les antécédents de vaccination par le BCG :

L'IDR peut servir de test de référence pour un suivi, une comparaison ultérieure ou un examen de dépistage.

Dans cette situation, l'interprétation est délicate. Il est nécessaire de connaître précisément le contexte épidémiologique (âge, origine ethnique, provenance d'un pays de forte endémie, situation sociale, cas de tuberculose

dans l'entourage) et le contexte clinique (maladie évolutive, facteurs de comorbidité associés) pour interpréter le résultat du test et l'intégrer à chaque situation particulière.

L'IDR peut représenter dans ce cas un argument diagnostique supplémentaire qui doit être utilisé avec discernement face à une situation donnée.

- En l'absence de vaccination par le BCG :

Une IDR à la tuberculine dont le diamètre d'induration est $\geq$ à 10 mm est en faveur d'une infection tuberculeuse suite à un contact infectant direct avec *M. tuberculosis*. Cela signifie que le sujet peut conserver dans ses tissus des bacilles tuberculeux viables, et qu'il est *a priori* réfractaire à une nouvelle infection sauf en cas de contamination massive ou d'immunodépression. Ce sujet présente un risque, de l'ordre de 5 à 10 %, de développer ultérieurement au cours de sa vie une tuberculose-maladie, par réactivation d'une tuberculose-infection latente. La découverte d'une IDR positive doit conduire à la recherche de signes cliniques et radiologiques évocateurs de tuberculose-maladie.

- Chez les sujets vaccinés par le BCG :

La vaccination par le BCG induit le virage de l'IDR dans un délai de deux à trois mois. Le diamètre d'induration provoqué par la vaccination BCG est $\geq$ à 5 mm.

Néanmoins, des réactions fortement positives existent avec un diamètre d'induration $\geq$ à 10 mm qui s'observe surtout dans les premières années qui suivent la vaccination, alors que le diamètre diminue progressivement au fil des ans. Dans les dix ans qui suivent la vaccination par le BCG, l'IDR n'est pas contributive pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse.

En revanche, au-delà de dix ans après la vaccination par le BCG, une IDR à la tuberculine $\geq$ à 10 mm est le témoin d'une rencontre avec du bacille tuberculeux sauvage dans près de 90 % des cas.

- Chez les patients infectés par le VIH :

L'altération de l'immunité à médiation cellulaire diminue les réactions d'hypersensibilité retardée.

Afin de conserver chez les patients infectés par le VIH la valeur diagnostique de l'IDR à la tuberculine, il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une tuberculose-infection latente dès 5 mm.

La positivité de la réaction tuberculinique signe une infection tuberculeuse ancienne ou récente. Dans un contexte d'immunodépression, elle indique un risque élevé de développer une tuberculose-maladie et peut donc justifier à elle seule un traitement de la tuberculose-infection latente.

Il est recommandé de pratiquer une IDR dès la découverte de la séropositivité pour le VIH afin d'optimiser l'interprétation immédiate ou ultérieure d'une IDR positive chez les patients infectés par *M. tuberculosis*.

Pour les patients dont l'immunodépression est sévère, en particulier avec des lymphocytes T CD4 $<$ à $200/\text{mm}^3$, une anergie fréquente à la tuberculine est rapportée au déficit immunitaire. Dans ce cas, la réaction cutanée tuberculinique perd toute sa valeur discriminante [120].

Tableau IV: Tableau récapitulatif de l'interprétation de l'IDR [120]

IDR diamètre d'induration en millimètres (mm)	BCG <10ans	BCG ≥10ans	Absence de BCG
IDR <5mm	IDR négative Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable		
5mm≤IDR≤9 mm	- IDR positive - En faveur d'une réaction due au BCG	- IDR positive - En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection	- IDR positive -En faveur d'une tuberculose infection, mais non en faveur d'une infection récente
10 mm≤IDR≤14 mm	- IDR positive - En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection	- IDR positive - En faveur d'une tuberculose infection	
IDR≥15 mm	- IDR positive - en faveur d'une tuberculose infection récente		

L'IDR à la tuberculine est d'un apport important dans le diagnostic, cependant, elle ne présente pas un argument formel, Sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic, car dans les formes évoluées ou lorsque l'état général est très altéré, il peut exister une anergie tuberculinique. Quand elle est positive, elle ne constitue pas forcément une preuve de la nature tuberculeuse de l'affection abdominale [121].

3.5.2) Tests de libération d'interféron gamma

Au cours de l'infection par le Mt, l'interféron gamma est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les « naturels killers » puis en grande quantité par les lymphocytes Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce procédé naturel est mis à

profit par les tests in vitro, qui permettent de doser l'interféron gamma produit par les lymphocytes T effecteurs qui ont eu contact récent avec le *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'agit là du point fort de ce test en le comparant avec l'intradermoréaction à la tuberculine dont la positivité témoigne d'un contact ancien avec la bactérie. Les antigènes utilisés pour ce test correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis*, ces protéines sont absentes dans les souches atténuées du *M. bovis* utilisées dans la production du BCG. D'ailleurs ce test est plus spécifique par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (88,7 %).

De nombreuses publications [122,123] concordent pour démontrer que les tests IFN gamma sont nettement plus spécifiques et prédictifs de l'infection tuberculeuse latente. Toutefois, à cause du risque de faux négatif, ce test ne doit pas être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la tuberculose active.

Sur le marché, il existe deux tests commerciaux approuvés, avec des technologies un peu différentes : le T-SPOT.TB (Oxford immunoteC, UK) qui est le test le plus répandu et le plus performant, et le « Quantiferron-TB Gold in tube Assay » qui repose sur la technique Elisa.

Le groupe d'expert de l'OMS ne recommande pas l'utilisation des tests d'interféron gamma release assays (IGRA) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire où la prévalence de la tuberculose (tuberculose maladie et tuberculose latente) est importante à cause des performances modestes dans ces populations [124].

3.5.3) Dosage de l'activité adénosine désaminase

L'activité adénosine désaminase (ADA) est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration augmente lors de l'activation des LT en réponse aux antigènes mycobactériens. Le dosage se fait en spectrophotométrie, caractérisé par son faible coût et sa bonne reproductibilité (sensibilité de 100 % et spécificité de 96 %). L'ADA n'est pas spécifique à la tuberculose. Elle peut être élevée dans les cancers, certaines maladies inflammatoires ou infectieuses. Son dosage s'est avéré utile dans la tuberculose péritonéale, péricardique et méningée dans les pays de forte endémie tuberculeuse [125].

3.5.4) Sérologie

Les techniques immuno-enzymatiques (Elisa A 60) permettent de détecter des anticorps IgG, IgM, IgA dirigés contre les antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* : LSD, DAT, PGLTb1. Ces sérologies restent peu spécifiques et peu sensibles (< 60 %). En plus, elles ne permettent pas la distinction entre tuberculose guérie ou tuberculose évolutive.

Aucun sérodiagnostic ne permet actuellement de porter le diagnostic de tuberculose [126].

3.5.5) Autres examens biologiques non spécifiques :

- Les examens biologiques montrent souvent un syndrome inflammatoire d'intensité variable. Ce signe présente peu d'intérêt pour le diagnostic mais garde une certaine importance pour la surveillance des patients sous chimiothérapie antibacillaire.

- Vitesse de sédimentation constitue un excellent test d'activité. Elle est constamment élevée et baisse rapidement dès le début du traitement.
- L'hémogramme révèle une anémie généralement modérée, une hyperleucocytose avec lymphocytose, parfois une leucopénie.
- Un syndrome de malabsorption, bien que rare, peut être noté. Il peut être dû soit à une atteinte diffuse de la paroi intestinale, soit à une atteinte lymphatique obstructive à l'origine d'une entéropathie exsudative, soit à une pullulation microbienne en amont de sténoses du grêle ou, dans les séquelles de fistules, entre les différents segments intestinaux [77].
- L'hémoculture n'est pas indiquée pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose sauf dans les formes disséminées, et chez les patients immunodéprimés (VIH+).
- L'examen bactériologique des crachats ou du liquide d'aspiration gastrique peut révéler la présence de BAAR dans 20 % des cas, témoignant d'une tuberculose pulmonaire associée.
- L'étude du profil des acides mycoliques (HPLC) est spécifique, mais peu sensible nécessitant au moins $2,5 \times 10^6$ bactéries/mL. Elle nécessite du matériel coûteux. D'autres méthodes chimiques permettent la détection de l'acide tuberculostéarique (CPG-SM), il s'agit d'une méthode très sensible et rapide, mais elle est coûteuse, et peu adaptée à la routine [126].

3.6) Indications

En pratique, les indications des différents tests de confirmation du diagnostic de tuberculose dépendent de plusieurs facteurs dont essentiellement la forme et le siège de la tuberculose (Tableau V). En effet, devant toute suspicion de tuberculose active l'examen microscopique reste l'examen de choix du fait de sa rapidité, son accessibilité, et son faible coût. Lorsque la tuberculose est paucibacillaire, la culture est ainsi l'examen incontournable et le *gold standard*. Quant aux tests d'amplification génique, ils sont indiqués en deuxième intention si les tableaux cliniques et radiologiques sont fortement évocateurs d'une tuberculose mais si l'examen direct est négatif. Ils sont indiqués en première intention, en cas de suspicion de tuberculose multi-résistante, ou lorsqu'il est nécessaire d'identifier le *Mycobacterium tuberculosis* en cause chez les patients VIH positifs et enfin chez l'enfant [103]. En l'absence d'étalon or pour le diagnostic de la tuberculose latente, les IGRA tests ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de tuberculose latente et uniquement dans l'objectif d'un traitement [127]. Le Tableau 3 résume les indications des principaux tests de diagnostic de la tuberculose.

Tableau V: Indications des principales techniques de diagnostic [122]

Formes cliniques	Examen microscopique	Culture milieu liquide	Culture milieu solide	Amplification génique	IGRA
TBC bacillifère active	+++	++	++	+	—
TBC extrapulmonaire	(+)	+++	++	+	—
TBC et immunodépression/VIH	(+)	+++	++	+	—
TBC de l'enfant	(+)	+++	++	+	+
Suspicion TBC MDR	(+)	++	++	+++	—
TBC latente	—	—	—	—	++
TBC : tuberculose ; +++ : principal outil de diagnostic ; ++ : intérêt certain ; (+) : nécessaire mais peu contributif ; + : test complémentaire.					

3.7) Imagerie :

L'imagerie, très sensible, est peu spécifique malgré des signes radiologiques évocateurs. L'inconstance des images pulmonaires peut retarder le diagnostic. Certaines séries rapportent seulement 14 à 20% de localisations pulmonaires associées à des cas de tuberculoses digestives documentées [128]. À l'étage abdominal, Les radiographies d'abdomen sans préparation dans les syndromes subocclusifs ou occlusifs ne font que confirmer l'existence d'un obstacle. Sur les opacifications du tube digestif, les sténoses ont la même morphologie que celle que l'on peut observer dans la maladie de Crohn [129]. Les aspects scannographiques sont variés, mimant des pathologies multiples. Même si la localisation iléocæcale semble plus fréquente, des aspects de pseudotumeur, d'abcès appendiculaire, de sténoses étagées du grêle et d'épanchement péritonéal existent [130]. En définitive, si l'urgence et la symptomatologie clinique permettent de les réaliser sans risque, les examens endoscopiques sont les plus utiles [131]. En effet, même s'ils montrent des lésions dont l'aspect macroscopique, ulcérations, lésions polyploïdes est peu spécifique [132], en revanche ils permettent de faire des prélèvements dont l'examen anatomopathologique et bactériologique permettent assez souvent de faire le diagnostic [133].

A photograph of several pink roses and greenery arranged on a white wooden surface. The roses are in various stages of bloom, and the greenery includes ferns and baby's breath. The text "Formes Cliniques" is overlaid in the center in a pink font.

Formes Cliniques

VII. FORMES CLINIQUES

1) Tuberculose œsophagienne

L'œsophage compte parmi les organes qui sont rarement atteints par la tuberculose [134], même dans les pays de forte endémicité tuberculeuse [135]. Les études estiment que cette atteinte constitue environ 0,3 % des cas de tuberculose gastro-intestinale [136]. La fréquence de la tuberculose œsophagienne est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Tous les âges sont représentés [134,137].

La tuberculose œsophagienne a été décrite pour la première fois par Denonvilliers, en 1837, sur une autopsie [138]. Et bien que la tuberculose sévise à l'état endémique dans plusieurs pays en voie de développement, ainsi que sa recrudescence ayant accompagné le VIH. Elle est le plus souvent secondaire à une atteinte pulmonaire, ganglionnaire ou vertébrale [138,140].

L'anatomie et la motilité de l'œsophage le rendent résistant à l'agression tuberculeuse. Tous les segments de l'œsophage peuvent être touchés, mais la localisation la plus fréquente est la moitié supérieure de l'œsophage juste à proximité de la bifurcation trachéale.

1.1) Clinique

Les signes cliniques sont non spécifiques. Il s'agit de symptômes orientant vers une atteinte de l'œsophage. Le principal symptôme amenant à suspecter une lésion œsophagienne est la dysphagie. Ce signe prédomine habituellement dans la présentation clinique des TB œsophagiennes. L'odynophagie et le pyrosis sont également fréquemment retrouvés. D'exceptionnels cas d'hématémèse sont décrits dans la littérature [141]. D'autres signes cliniques peuvent être présents

mais n'existent qu'en cas de complications. Il s'agit surtout de troubles respiratoires (toux, dyspnée, infections pulmonaires) survenant après l'ingestion de liquide ou d'aliments, secondaires à la présence d'une fistule oeso-respiratoire : oeso-pleurale, oeso-trachéale ou oeso bronchique. Ces localisations tuberculeuses digestives peuvent également se compliquer de fistules oeso-médiastinales, d'aortites tuberculeuses ou encore de formation d'anévrisme [142]. L'œsophage peut être atteint sur toute sa hauteur, mais la formation d'une fistule est plus fréquente au niveau du tiers moyen en regard de la carène, par contiguïté à partir de ganglions sous-carénaires nécrosés.

1.2) Paraclinique

1.2.1) Biologie

La biologie peut être normal ou montrer un syndrome inflammatoire.

L'intradermoréaction à la tuberculine et la recherche de BK dans les crachats et/ou par tubage gastrique n'ont une valeur que lorsqu'elles sont positives [138,139].

1.2.2) Bactériologie

L'examen bactériologique pourrait confirmer le diagnostic de tuberculose. Cependant, la mise en évidence des bacilles acidoalcoolorésistants (BAAR) à l'examen direct est rarement obtenue dans la tuberculose extrapulmonaire [143]. La mise en culture des prélèvements biopsiques pour mettre en évidence le BK pourrait être un examen contributif mais rarement réalisé, vu la lenteur de la culture. Elle ne doit pas pour autant être abandonnée.

1.2.3) Biologie moléculaire

La diffusion de la PCR à la recherche de BK pourrait aider à faire un diagnostic rapide [144].

Le dosage du quantiféron peut aider à faire le diagnostic positif, mais ne permet pas de distinguer entre la tuberculose latente et la maladie active [145]. Il n'a de valeur que s'il est positif [146].

1.2.4) Imagerie

-La radiographie thoracique est réalisée à la recherche d'une atteinte parenchymateuse, pleurale ou d'adénopathies médiastinales [147 , 148].

- La TDM thoracique montre un épaississement de la paroi œsophagienne mais permet aussi d'étudier les structures adjacentes et déceler les adénopathies infraradiologiques, ce qui oriente le diagnostic.

-Le transit baryté œsogastrique retrouve un aspect en niche ou une compression extrinsèque par une adénopathie, ou une fistulisation au niveau du médiastin ou d'une bronche [149].

-D'autres examens complémentaires sont réalisés à la recherche d'une autre localisation tuberculeuse, notamment la radiographie thoracique, la TDM thoracique, l'échographie abdominale et le transit du grêle [147,148].

-La FOGD réalisée en première intention permet de visualiser les lésions et de réaliser des biopsies pour l'examen histologique et éventuellement bactériologique. La FOGD peut mettre en évidence plusieurs lésions dont aucune n'est spécifique [139,150]. Plusieurs lésions ont été décrites :

- ✓ la forme granuleuse ou miliaire,
- ✓ la forme hypertrophique sténosante,
- ✓ la forme ulcérobourgeonnante pseudotumorale [151],
- ✓ la forme ulcéreuse est la plus fréquente et se présente sous forme d'un ulcère unique superficiel à bords festonnés et à fond purulent.

Rarement, on découvre de multiples ulcérations superficielles confluentes.

La FOGD peut retrouver un orifice fistuleux ou un aspect de compression extrinsèque non spécifique.

Les aspects endoscopiques ainsi décrits étant non spécifiques, l'examen histologique des biopsies réalisées permet d'éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels [138,151] ; notamment, une étiologie infectieuse virale, fongique ou parasitaire surtout en cas d'immunodépression, une localisation œsophagienne de la maladie de Crohn, ou encore une néoplasie œsophagienne [151].

L'identification de granulomes épithéliogigantocellulaires avec nécrose caséuse à l'examen histologique peut suffire pour retenir le diagnostic [143].

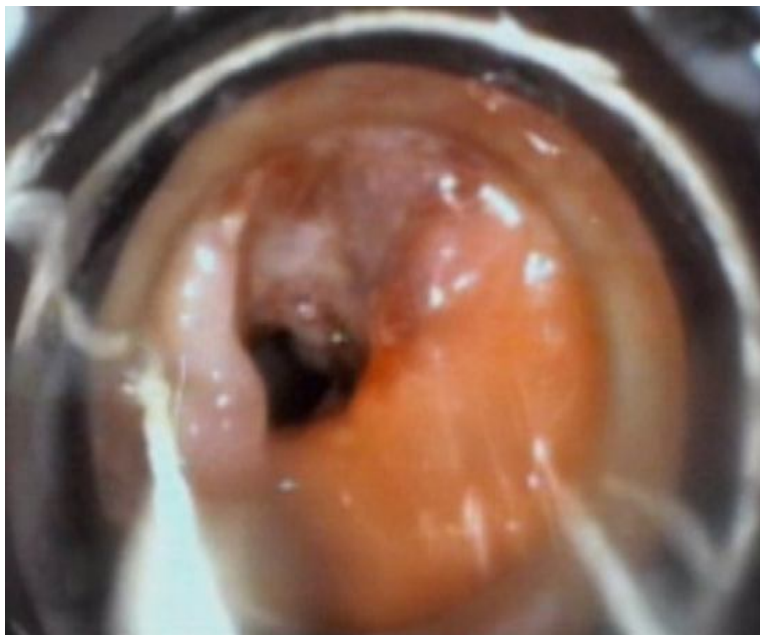


Figure37: Endoscopie digestive. Intérieur de la cavité abcédée s'ouvrant dans l'œsophage [84]

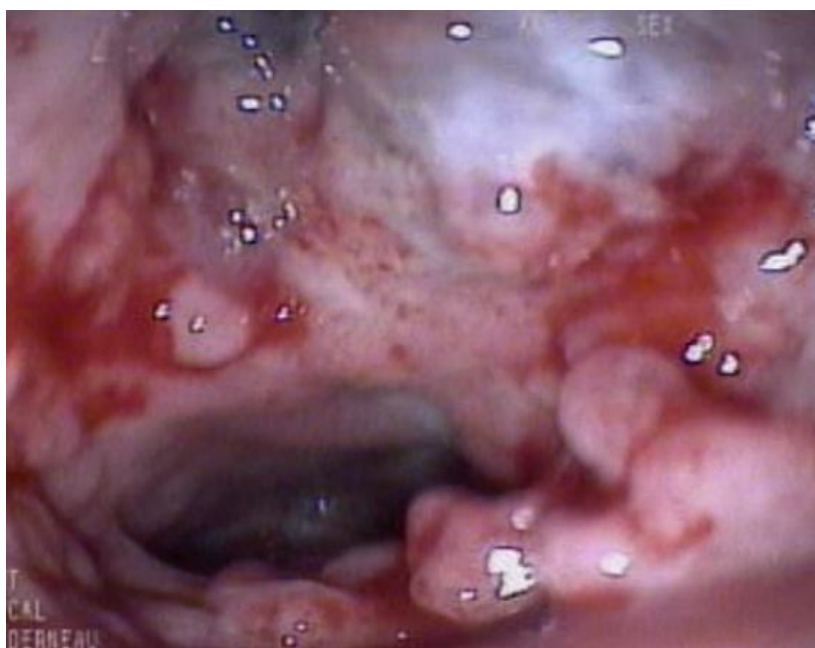


Figure38: Endoscopie digestive. Fistule œsophagienne de 8mm [84]

2) Tuberculose gastrique

Parmi les tuberculoses digestives, la tuberculose gastrique est exceptionnelle. Elle est rarement isolée [152], du fait de l'acidité au niveau de l'estomac, de la pauvreté en tissus lymphoïdes et de la rapidité de la vidange gastrique. Elle est habituellement associée à une tuberculose pulmonaire ou survient lors d'une immunodépression profonde [153]. Le diagnostic cliniquement impossible devant une symptomatologie évoquant un ulcère gastrique, ne peut être redressé que histologiquement.

2.1) Clinique

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et se résument le plus souvent en un inconfort digestif associé à un amaigrissement et une fièvre. Les autres signes cliniques rapportés sont une douleur épigastrique d'allure ulcéreuse, une hématomèse ou des signes de sténose. Dans une série indienne, 61 % des patients présentait une sténose antropylorique et 26 % une hémorragie digestive [154]. La perforation est rare. L'examen clinique trouve exceptionnellement une masse épigastrique.

2.2) Paraclinique

En endoscopie, les lésions sont le plus souvent localisées au niveau de la région antropylorique. Il s'agit de lésions ulcérées uniques ou multiples, superficielles, sans atteinte de la musculature, à bords irréguliers, avec un rebord serpiginieux, siégeant le plus souvent au niveau de la petite courbure gastrique, ou d'une lésion bourgeonnante entraînant une sténose digestive.

-L'échoendoscopie un excellent examen pour caractériser la lésion et guider une biopsie- aspiration [155].

-L'histologie des biopsies endoscopiques est essentielle au diagnostic mais la nécrose caséuse est inconstante. On ne retrouve les BAAR que dans 3 à 30 % des cas à l'examen direct [156 , 157] et dans 50 à 60 % des cas à la culture des prélèvements [158].

- Le scanner abdominal peut montrer un épaississement de la paroi gastrique associé à des adénopathies satellites [155].

Le diagnostic différentiel se fait avec un adénocarcinome gastrique, un lymphome ou une tumeur stromale.

3) Tuberculose duodénale

La tuberculose duodénale est une affection rare même dans les pays d'endémie comme le Maroc. Son diagnostic est difficile et n'est encore le plus souvent établi avec certitude qu'après l'étude histologique du matériel prélevé par voie chirurgicale [159]. L'atteinte duodénale se ferait par voie lymphatique rétrograde à partir d'une adénite subaigüe sus-mésocolique [160,161].

La tuberculose duodénale peut atteindre les quatre portions duodénales : D3-D4 dans 73,3 %, D2 : 17 % et D1 : 8 % [6]. Elle est plus fréquente en cas d'atteinte gastrique associée (18 % des cas) [6,160]. Elle peut être rarement concomitante à une atteinte iléocœcale et exceptionnellement à une atteinte colique [162], ou jéjuno-iléale. L'atteinte pulmonaire concomitante est rare [160,163].

3.1) Clinique

La symptomatologie clinique protéiforme est à l'origine de la méconnaissance de la tuberculose duodénale. Certaines formes aiguës compliquées sont rares et demeurent l'apanage du chirurgien :

-L'hématémèse : Le plus souvent minime, voire uniquement une anémie hypochrome hyposidérémique. Exceptionnellement il s'agit d'une hématémèse grave et pour laquelle la sanction thérapeutique fut chirurgicale.

Rarement il s'agit de ruptures de varices œsophagiennes. L'hypertension portale serait secondaire à une compression ganglionnaire du système porte [164].

- La péritonite par perforation en péritoine libre d'un ulcère tuberculeux duodéal, Une subocclusion haute, Une fistule duodénocolique. Ça peut être même des épigastalgies sans périodicité, un amaigrissement, un ictère de type rétentionnel, ou parfois une résistance de l'ulcère au traitement médical bien conduit [165].

3.2) Paraclinique

Elles ne sont d'aucune spécificité.

➤ Dans les formes aiguës compliquées:

Ni la radiographie du poumon, ni la fibroscopie ne permettent de confirmer le diagnostic de la tuberculose duodénale. Elles se limitent au diagnostic positif du pneumopéritoine signant la perforation d'un organe creux, ou l'hématémèse par ulcère ou la rupture de varices œsophagiennes [165].

L'examen histologique reste la clé du diagnostic. La lésion est faite de follicules tuberculeux, de plages de caséification avec des cellules géantes. Ces éléments peuvent faire défaut au niveau de la paroi digestive alors qu'elles sont toujours explicites au niveau des adénopathies [6, 161, 166] d'où l'intérêt d'un examen extemporané des ganglions.

➤ Dans les formes cliniques non compliquées :

L'IDR à la Tuberculine, la VS et la recherche de BK par tubage gastro-duodéal restent le plus souvent négatives [6].

La fibroscopie et le transit œsogastroduodéal objectivent la sténose et son siège [160, 166, 167]. Les biopsies per endoscopique sont rarement profondes et ne permettent qu'exceptionnellement de découvrir le follicule tuberculeux [165].

Au terme du bilan paraclinique, la tuberculose duodénale est loin d'être évoquée systématiquement. Dans la majorité des cas le diagnostic est confirmé par la laparotomie et les biopsies ganglionnaires avec examen extemporané qui seuls en définitive peuvent trancher entre une affection bénigne justiciable d'un traitement médical et une affection maligne nécessitant une large exérèse quand celle ci est possible [159].

Le diagnostic différentiel est histologique avec le cancer, le crohn et la sarcoïdose [165].

4) Tuberculose intestinale

L'atteinte intestinale est au deuxième rang de la tuberculose digestive en termes de fréquence. Actuellement, on estime que 20% des patients immunocompétents présentant une tuberculose intestinale primitive ont également une atteinte pulmonaire en évolution ; à l'inverse un quart des

patients présentant une tuberculose pulmonaire auraient également une tuberculose digestive [11]. La tuberculose intestinale s'observe de façon égale dans les deux sexes et à tous les âges de la vie. Sa présentation est protéiforme [39–41]. Le carrefour iléocæcal constitue le siège de prédilection de cette forme de tuberculose intestinale. Cette localisation iléocæcale concerne 42% des atteintes du tube digestif. Elle est expliquée par l'existence d'un ralentissement du transit et par conséquent d'une stase physiologique au niveau de l'iléon terminal, la richesse de cette lésion en éléments lymphoïdes et le pH alcalin sont favorables à l'éclosion et au développement des bacilles de Koch. L'absence de spécificité des signes cliniques justifie le recours aux examens endoscopiques et éventuellement aux opacifications radiologiques, pour asseoir le diagnostic et faire un bilan lésionnel initial avant un traitement antibacillaire.

4.1) Clinique

Le diagnostic de la tuberculose intestinale repose sur une sémiologie riche et polymorphe. L'expression clinique de la tuberculose iléocæcale est peu spécifique. Elle peut rester longtemps latente ou être révélée par une complication aiguë. Le début est le plus souvent progressif, les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la douleur abdominale dont le siège habituel est la fosse iliaque droite (85% à 100% des cas) ou la région paraombilicale.

Les autres signes sont représentés par les troubles du transit, l'aménorrhée, l'asthénie et l'amaigrissement évoluant sur un fond de fièvre vespérale dans 45% des cas. On retrouve des sueurs nocturnes et une altération de l'état général dans 70% des cas. Dans 20% à 45% des cas, la maladie se révèle par un tableau aigu fait de douleurs abdominales. Des nausées et vomissements peuvent s'observer dans 45% des cas, une diarrhée dans 40% des cas et une masse

abdominale en fosse iliaque droite dans 40% à 50% des cas. L'ascite est rare [1,42]. Une occlusion intestinale aiguë s'observe dans 20% des cas de tuberculose intestinale où elle est souvent révélatrice. Une perforation, une fistule (5%des cas), une hémorragie massive, ou un syndrome de malabsorption peuvent être révélateurs. On estime que dans les régions non endémiques, le diagnostic n'est fait initialement que dans 50% des cas. En effet, dans l'ensemble, ces signes cliniques sont peu spécifiques [42].

D'autres affections peuvent être évoquées, en particulier la maladie de Crohn et le cancer colique, mais aussi une yersiniose, une amibiase, une histoplasmosse ou un abcès périappendiculaire.

4.2) Paraclinique

4.2.1) Biologie

Une anémie modérée et une vitesse de sédimentation accélérée à la première heure associée à une élévation des protéines de l'inflammation sont fréquentes. L'intradermoréaction à la tuberculine est en général positive.

4.2.2) Imagerie

-La radiographie thoracique peut être utile au diagnostic. En effet, la radiographie pulmonaire est souvent normale, car seuls 20% des patients porteurs de tuberculose intestinale présentent une tuberculose pulmonaire active [42].

-Le cliché d'abdomen sans préparation est nécessaire mais il est de faible rendement diagnostique. En cas de syndrome douloureux abdominal aigu, il peut montrer des niveaux hydroaériques en rapport avec une occlusion organique ou fonctionnelle, ou un pneumopéritoine en cas de perforation digestive.

-Le lavement baryté oriente le diagnostic en cas d'atteinte iléocæcale [42, 43] avec un aspect caractéristique du cæcum rétracté ou « cæcum en goutte » ou encore en « bourse liée » et une sténose courte de la dernière anse iléale qui apparaît figée au sein d'un vide radiologique entourant la région iléocæcale [42]. D'autres anomalies moins caractéristiques peuvent être notées : il s'agit de troubles de la motricité du grêle, d'ulcération, de sténose, de lésion pseudopolypoïde.

-Le transit du grêle ainsi que le lavement baryté restent essentiels pour le diagnostic de la tuberculose intestinale. En effet, ils permettent de mettre en évidence les lésions, précisent leur topographie et permettent de suivre l'évolution sous traitement.

Il existe trois formes radiologiques de tuberculose intestinale : la forme hypertrophique, la forme ulcéreuse et la forme ulcérohypertrophique.

✓ La forme fibreuse décrite sur le plan anatomopathologique est difficilement identifiée au cours des opacifications digestives.

✓ La forme hypertrophique : les formations lymphoïdes de l'iléon terminal se traduisent par des images lacunaires, ovoïdes ou arrondies, et réalisent l'image d'iléite folliculaire terminale qui peut être le seul signe radiologique au début de la maladie. Des images d'empreintes arciformes apparaissent à quelques centimètres de la valvule (ganglions, plaque de Peyer) réalisant la classique image du nodule d'alarme de « Marina Fiol ». L'hypertrophie des lèvres de la valvule de Bauhin entraîne un rétrécissement serré et régulier du dernier centimètre de l'iléon terminal avec dilatation variable en amont. À un stade plus tardif, le bas fond cæcal prend un aspect « clouté »,

les bords sont déformés par de petites images lacunaires et les plis sont épais. La rétraction scléro-inflammatoire est responsable parfois d'un aspect pseudotumoral.

✓ La forme ulcéreuse : au niveau de l'iléon terminal, l'ulcération apparaît de face, sous forme d'une image de « niche », de profil elle prend l'aspect d'une épine triangulaire à base large. Au niveau cæcal, les ulcérations réalisent un grignotage ou une spéculation de liseré muqueux.

On peut par ailleurs avoir un aspect micronodulaire de la dernière anse iléale, donnant une iléite folliculaire au cours de la tuberculose débutante, ou dans la forme hypertrophique, on distingue un épaississement du plissement cæcal et iléal avec hypertrophie des lèvres de la valvule, dans la forme pseudotumorale. Dans la forme polypoïde on distingue un aspect polypoïde du cæcum et de la dernière anse iléale avec ulcération et une valvule de Bauhin béante [1, 37, 38,42].

-A l'échographie abdominale les aspects rencontrés sont la classique image en cycle ou en « sandwich » traduisant l'épaississement pariétal digestif. Cet épaississement est progressif et peu important car il est compris entre 4 et 10mm. L'agglutination des anses constitue une masse d'allure solide. L'atteinte péritonéale associée peut donner une ascite comme dans le cadre de la tuberculose péritonéale ou des adénopathies.

-La tomодensitométrie elle permet de trancher, en particulier avec le diagnostic de la maladie de Crohn, en présence d'adénopathies au centre hypodense [42,44]. Le scanner est en effet sensible dans la détection des masses abdominales mais ne peut préjuger de leur étiologie. Il analyse mieux

l'épaississement pariétal des anses intestinales, les masses scléro-inflammatoires, les adénopathies profondes ou les abcès qui échappent totalement aux opacifications digestives.

-Coloscopie et entéroskopie

Il s'agit d'examens déterminants dans la démarche diagnostique [45–47]. Dans la forme la plus typique, le cæcum apparaît déformé, rétracté, la valvule souvent sténosée, infranchissable. L'atteinte colique est mono- ou plurisegmentaire avec des intervalles de muqueuse saine. Différents types de lésions ont été décrits au cours de la tuberculose intestinale, parfois associés aux aspects suivants :

- ✓ des ulcérations typiquement peu profondes, transversales, à bords irréguliers, entourées d'une muqueuse oedémateuse et inflammatoire ;
- ✓ un aspect pseudopolypoïde, pouvant s'observer dans la forme ulcérohypertrophique iléocæcale.

L'entéroskopie peut être contributive à la recherche de lésions de l'intestin grêle si les autres examens n'ont pas été concluants. Une capsule endoscopique ne peut être utilisée qu'après opacification pour éliminer une sténose.

L'endoscopie permet de poser le diagnostic positif et de pratiquer des biopsies, cependant 20% à 40% des malades subissent une laparotomie exploratrice, soit en urgence devant une complication, soit pour éliminer un processus néoplasique.

5) Tuberculose de l'intestin grêle

L'intestin grêle est une localisation fréquente de la tuberculose abdominale. L'iléon est trois fois plus fréquemment atteint que le jéjunum du fait de la région iléocæcale mais une atteinte isolée de l'iléon est retrouvée dans un tiers des cas [155].

5.1) Clinique

Les manifestations cliniques sont vagues et liées le plus souvent aux complications. La sténose est la complication la plus fréquente, trouvée dans 44 % des cas [168]. Elle est souvent multiple avec trois régions ou plus atteintes dans 28 % des cas [155]. L'examen trouve un abdomen distendu avec des signes d'hyperpéristaltisme. La perforation est la deuxième complication la plus fréquente. Elle survient dans 25 à 32 % des cas, avec une mortalité proche de 30 % [155]. Il faut y penser surtout chez un patient ayant une tuberculose pulmonaire qui présente brutalement un tableau de douleur abdominale aiguë ou des signes de péritonite. Une hémorragie digestive massive par saignement des ulcérations est exceptionnelle. La malabsorption et la fistulisation sont rares. Dans deux séries indiennes totalisant 283 cas de tuberculose intestinale confirmée, seul un patient avait présenté une fistule [169, 170].

5.2) Paraclinique

- Le transit baryté de l'intestin grêle montre des ulcères et un épaissement de la paroi, et parfois des sténoses courtes circonférentielles.
- Le scanner abdominal, ou, mieux, l'entéroscanner, montre une atteinte focale, multifocale ou segmentaire sous forme d'épaississement pariétal

concentrique symétrique ou asymétrique, avec un rehaussement homogène discret à modéré avec ou sans rétrécissement de la lumière intestinale [171, 172]. L'absence de rehaussement témoigne d'une fibrose cicatricielle ancienne [171]. L'atteinte multifocale est la plus fréquente. Dans une série de 265 patients présentant une tuberculose du grêle, dont 174 sans atteinte de la valvule iléocæcale, la lésion la plus fréquente était la présence de rétrécissement dans 62,7 % des cas, qui étaient courts, concentriques et réguliers, uniques ou multiples, prédominant dans le jéjunum [173]. Les autres signes radiologiques étaient des adhérences (21,8 %), des ulcérations (9,1 %) et un épaississement diffus des parois (6,4 %) [173].

- L'entéro-IRM est un examen actuellement très performant. Elle peut montrer un épaississement pariétal dans environ 60 % des cas, parfois circonférentiel et régulier, prédominant au niveau de l'iléon dans 91 % des cas, avec des adénopathies dans 89 % des cas [174].
- La vidéocapsule endoscopique après vérification de l'absence de sténose peut être utile pour faire le diagnostic différentiel entre une tuberculose du grêle et une maladie de Crohn, en montrant une atteinte plus fréquente de la valvule iléocæcale, des ulcères du grêle plus vastes et d'aspect aphtoïde [175].
- Le diagnostic histologique est possible par la chirurgie avec résection grêlique.

6) Tuberculose iléocæcale

La tuberculose iléocæcale est la forme de prédilection de la tuberculose gastro-intestinale, avec 64 % des cas [176].

6.1) Clinique

Le tableau clinique peut être aigu ou chronique, associant des douleurs abdominales à type de colique, des borborygmes, des vomissements, une diarrhée, un syndrome de Koenig, le tout dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement. Une masse de la fosse iliaque droite peut être présente à l'examen.

6.2) Paraclinique

- L'iléocoloscopie peut trouver plusieurs lésions de la valvule et de la région iléocæcale qui peuvent être diversement associées : des ulcérations, des nodules, des ponts muqueux, une hypertrophie pseudotumorale de la valvule, une béance ou une sténose de la valvule [177]. La valvule iléocæcale est déformée dans 40 à 55 % des cas [153], avec un aspect en « bouche de poisson» [155].

- Le scanner abdominal peut montrer un épaississement circonférentiel du cæcum dépassant parfois 3 cm, avec un épaississement de l'iléon terminal et la présence d'adénopathies mésentériques satellites dont l'aspect nécrotique au centre est très évocateur [177]. L'épaississement est typiquement asymétrique au niveau de la valvule iléocæcale et de la paroi du cæcum qui semble exophytique et englobant l'iléon terminal [177].

Le diagnostic différentiel se fait avec une tumeur pour laquelle l'histologie permet d'établir le diagnostic, mais surtout avec la maladie de Crohn, notamment dans sa localisation iléocæcale.

La tuberculose intestinale et la maladie de Crohn entraînent une atteinte inflammatoire chronique de la paroi digestive, avec une obstruction luminale et une cicatrisation fibreuse sténosante, d'où leurs similarités sur le plan clinique, endoscopique et radiologique. En plus, le traitement immunosuppresseur de la maladie de Crohn est délétère pour la tuberculose qu'elle peut exacerber. Par ailleurs, la maladie de Crohn, qui était rare dans les pays émergents où les cas de tuberculose sont plus fréquents, est de plus en plus rapportée. Plusieurs critères sont suggérés mais restent décevants, le diagnostic n'étant réellement posé que par la découverte de la présence de BAAR (Tableau VI).

-Lors de la coloscopie, une étude a trouvé que le seul aspect endoscopique statistiquement significatif était l'aspect aphtoïde des ulcérations qui est plus fréquent au cours de la maladie de Crohn que lors de la tuberculose, soit 66,7% versus 22,2% [178]. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire peuvent être très utiles en facilitant la recherche de BAAR.

Tableau VI: Différences entre tuberculose iléo-caecale et maladie de crohn [85]

Caractéristiques	Tuberculose iléocolique	Maladie de Crohn
Cliniques	Évolution courte Fièvre Ascite Notion de contagé tuberculeux Atteinte pulmonaire parfois associée	Évolution longue Diarrhée chronique Rectorragies Lésions anopérinéales (abcès, fistules) Perforation intestinale
Endoscopiques	Ulcères superficiels, irréguliers, transverses Atteinte de la valvule iléocœcale	Ulcérations longitudinales ou aphthoïdes Aspect en pavé Ponts muqueux Valvule iléocœcale ulcérée ou sténosée Pseudopolypes
Radiologiques	Épaississement pariétal asymétrique Ganglions péricœcaux Ganglions mésentériques supracentimétriques avec nécrose centrale parfois ou calcifications Ascite	Signe du peigne Épaississement pariétal symétrique Ganglions mésentériques infracentimétriques
Histopathologiques	Granulomes sous-muqueux confluents Nécrose caséuse parfois Présence de BAAR	Granulome sans nécrose
Évolution sous traitement	Cicatrisation des ulcères sous traitement antituberculeux	Récidive après résection

7) Tuberculose colorectale

L'atteinte isolée du côlon est rapportée dans 10,8 % des cas de tuberculose abdominale, et est plus fréquente en cas d'immunodépression profonde et de VIH au stade de sida [177]. L'atteinte du cæcum est la plus fréquente. Le côlon sigmoïde et le rectum sont moins souvent concernés [155]. Une atteinte de plusieurs segments coliques est possible dans 28 à 44 % des cas [176]

7.1) Clinique

Les signes cliniques sont non spécifiques, à type de douleur abdominale, de diarrhée, de constipation, de fièvre et d'amaigrissement. L'hématochézie est le signe le plus fréquent (88 %) en cas d'atteinte rectale [179]. Le toucher rectal peut trouver une sténose annulaire parfois non franchissable. Des signes de malabsorption digestive peuvent être retrouvés dans 20 % des cas [180].

7.2) Paraclinique

L'imagerie à un stade précoce est non spécifique et montre des signes de spasme. À un stade tardif, des lésions de sténose, d'épaississement pariétal ou de lésions polyploïdes sont retrouvées.

Le signe endoscopique le plus fréquent est la présence d'ulcères linéaires ou irréguliers, transversaux ou circonférentiels et recouverts d'exsudats blanc ou jaune terne [177]. L'endoscopie peut également trouver plusieurs petits nodules rougeâtres associés à un érythème modéré et à une friabilité de la muqueuse environnante [155]. Des lésions cicatricielles à type de pseudopolypes, des sténoses annulaires de longueur variable ou une lésion bourgeonnante pseudotumorale sont également décrites. Dans une revue de plusieurs études décrivant une tuberculose colique, Rath et al. rapportent les lésions trouvées à la coloscopie à type d'ulcères dans 47 à 92 % des cas, des lésions nodulaires dans 42 à 88 % des cas, une déformation de la valvule iléocœcale dans 42 à 55 % des cas, une sténose colique dans 14 à 27 % des cas, des lésions polyploïdes dans 4,7 à 14 % des cas, des bandes fibreuses dans 7 à 8 % des cas et une lésion ulcérobourgeonnante simulant une lésion maligne dans 14 à 20 % des cas [153].

Au total :

Le diagnostic de la tuberculose du tractus digestif doit être évoqué en zone d'endémie devant toute symptomatologie abdominale. L'imagerie trouve des signes non spécifiques et rarement pathognomoniques de la tuberculose. Elle est évocatrice en cas de forte suspicion clinique et lorsqu'il existe d'autres localisations extra-abdominales. Dans ces situations, certains signes tels que les ulcérations, les nodules, les lésions pseudotumorales, une déformation de la région iléocolique, des rétrécissements et des fistules, même s'ils ne sont pas

spécifiques, peuvent suggérer une tuberculose intestinale. La présence d'adénopathies nécrotiques au scanner est également fortement évocatrice. L'endoscopie reste l'examen idéal, permettant de visualiser les lésions et de réaliser de multiples biopsies en vue d'un examen histologique à la recherche d'un granulome ou de BAAR à l'examen direct et à la culture. L'échoendoscopie peut guider les biopsies dans les atteintes du tube digestif haut et du rectum, des localisations rares de la tuberculose digestive. Les biopsies doivent être nombreuses et profondes pour améliorer la sensibilité de l'examen car le granulome tuberculeux siège le plus souvent au niveau de la sous-muqueuse. La présence d'un granulome avec nécrose caséuse ou de BAAR à l'histologie, bien que très spécifique de la tuberculose, est peu sensible dans le diagnostic de la tuberculose intestinale, et la culture n'améliore celle-ci que très peu. Dans une série de 225 patients avec une tuberculose intestinale, un granulome caséux ou la présence de BAAR n'était trouvé que dans 23,1 % des cas ; la culture n'améliore ce taux qu'à 38,7 % [181]. L'utilisation de la PCR (*polymerase chain reaction*), de l'interféron et d'autres outils peut être très utile pour le diagnostic.



VIII. TRAITEMENT

Le traitement de la maladie tuberculeuse est actuellement bien codifié. Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes quel que soit le site de la maladie, cependant la durée peut varier selon les organes atteints et selon le terrain. Si elle est correctement traitée, la tuberculose due à des souches sensibles aux médicaments est pratiquement toujours curable. Cependant, la survenue de multirésistances rend la prise en charge plus complexe car les autres médicaments sont difficilement accessibles, peu efficaces et induisent beaucoup d'effets indésirables [85].

1) Buts du traitement curatif

Les buts du traitement sont de guérir la maladie tuberculeuse, d'éviter la survenue et/ou de traiter les complications éventuelles, de dépister et traiter les sujets contacts documentés, et enfin de prévenir les rechutes et la sélection de bacilles résistants. Le traitement médical est efficace ; le taux de guérison est important. Bien qu'il n'y ait pas d'études contrôlées, le traitement médical de la tuberculose intestinale est similaire au traitement de la tuberculose pulmonaire [182]. En cas d'immunodépression, le traitement peut être prolongé [183]. Actuellement des médicaments très efficaces contre les souches sensibles sont disponibles. Le traitement médical s'il ne permet pas toujours d'éviter l'intervention chirurgicale rend au moins possibles les exérèses limitées assurant une guérison définitive

2) Bilan préthérapeutique

Avant la mise en route d'un traitement antituberculeux un bilan biologique préalable doit être réalisé. Ce bilan variable en fonction du contexte clinique doit comporter l'hémogramme, le dosage des transaminases hépatiques, des phosphatases alcalines, gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), de la créatininémie et de l'uricémie. Une sérologie de dépistage VIH doit être demandée systématiquement compte tenu des implications pronostiques liées à cette comorbidité. La sérologie de dépistage des hépatites B et C est également justifiée vu leur fréquente coexistence avec la tuberculose. Un examen ophtalmologique avec étude de la vision des couleurs est nécessaire avant la mise en route d'un traitement par éthambutol de même que la recherche d'une grossesse chez la femme en âge de procréer, en raison de la contre-indication du pyrazinamide [81, 184, 185, 186].

3) Principes de base et règles générales du traitement médical

Mycobacterium tuberculosis est un bacille à développement extracellulaire et intracellulaire. Les populations des bacilles extracellulaires sont responsables de la contagion, de la dissémination de l'infection dans l'organisme et des résistances éventuelles au traitement. Les bacilles intracellulaires situés dans les macrophages après phagocytose sont responsables des réinfections endogènes et des rechutes tardives éventuelles. Il faut donc prescrire des antibiotiques actifs sur les bacilles extracellulaires et sur les bacilles intracellulaires. Le *Mycobacterium tuberculosis* se reproduit lentement (toutes les 20 heures environ). Ceci explique qu'une seule prise médicamenteuse quotidienne soit suffisante, de préférence le matin à jeun, au moins 30 minutes avant le petit déjeuner. Cette modalité permet d'obtenir le pic maximal d'antibiotique dans le

sang au cours des 24 heures. Le traitement doit être prolongé suffisamment longtemps pour agir sur les bactéries à croissance espacée ou intermittente, c'est pourquoi la durée globale ne doit jamais être inférieure à 6 mois. L'éducation sanitaire du malade et de sa famille est indispensable, pour assurer la compliance du malade au traitement. Le traitement de la maladie se fait en deux phases : une phase d'attaque et une phase d'entretien de durée suffisamment prolongée. L'association doit être rigoureuse et simultanée d'au moins trois antituberculeux majeurs (ou quatre) en traitement d'attaque, ce qui permet d'éviter la sélection de souches résistantes. Les médicaments sont prescrits en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à jeun, pour assurer une résorption optimale et obtenir un bon taux sérique. Le traitement doit être surveillé dans son efficacité et sa tolérance. La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire. Le traitement de la tuberculose digestive doit être médical et conservateur dans la mesure du possible. Il est efficace dans plus de 90% des cas. La chirurgie est réservée aux formes compliquées ou en cas de doute diagnostique. Le traitement médical de cette maladie infectieuse comporte un volet curatif et un volet préventif [81,184, 185, 186].

Le dosage des antituberculeux doivent être adaptés :

- En fonction de l'âge et du poids.
- En cas de tuberculose grave (méningite, miliaire) : augmenter éventuellement la posologie en phase initiale.
- Lors d'une administration intermittente des médicaments : augmenter la posologie sauf pour la rifampicine.

- En présence d'une insuffisance rénale. Prescrire EMB et PZA trois fois par semaine et non plus chaque jour. La posologie est celle recommandée lors du traitement quotidien. En cas de dialyse, le traitement antituberculeux doit être pris après la séance [187].

4) Antituberculeux de première ligne

Le traitement standard de la tuberculose-maladie repose sur l'administration conjointe, pendant deux mois, de quatre antibiotiques majeurs : la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide [188]. Le but de cette quadrithérapie est d'avoir une action complémentaire sur les différentes populations de bacilles de façon à éviter la sélection de mutants résistants. Cette phase initiale est suivie de quatre mois de traitement faisant appel uniquement à l'association rifampicine-isoniazide.

4.1) Rifampicine

La rifampicine est un composé qui agit par inhibition de l'acide ribonucléique (ARN) polymérase des mycobactéries et de certains germes. Il y a formation par liaison covalente d'un complexe stable médicament enzyme conduisant à la suppression de la formation des chaînes d'ARN messagers, de transfert et ribosomiaux. La rifampicine bénéficie d'une résorption digestive rapide, quasi-totale, et d'une excellente diffusion tissulaire. Elle subit un important effet de premier passage hépatique avec formation d'un métabolite actif par désacétylation. Éliminée essentiellement par voie biliaire et de couleur rouge orangée, elle est responsable de la coloration de toutes les sécrétions (urines, matières fécales, salive, larmes, sueur).

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), allergique (urticaire, œdèmes, bronchospasme...) et hématologique (anémie hémolytique, thrombocytopénie) [189]. Puissant inducteur de la synthèse des enzymes des microsomes hépatiques, la rifampicine est à l'origine d'interactions médicamenteuses en induisant une diminution de la demi-vie de nombreux médicaments dont l'efficacité se trouve ainsi réduite (cobécistat, délamanid, inhibiteurs de protéases, lédipasvir, praziquantel, voriconazole...). Indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, ce médicament est également actif sur les infections à staphylocoques, en cas de brucellose, légionellose, lèpre et en prophylaxie des méningites à méningocoques.

La rifampicine est contre-indiquée en cas de porphyrie, mais peut être utilisée au cours de la grossesse sous réserve d'une supplémentation en vitamine K1 pendant le dernier mois pour éviter la survenue d'hémorragies post-natales précoces chez le nouveau-né (de par son effet inducteur enzymatique, ce médicament induit une diminution des facteurs vitaminiques K-dépendants de l'enfant). En pratique, afin de ne pas diminuer la biodisponibilité de la rifampicine par voie orale, son utilisation nécessite une prise en dehors des repas, à posologies progressives et une numération de la formule sanguine avec surveillance de la fonction hépatique (transaminases).

4.2) Isoniazide

Sous l'action d'une catalase peroxydase, l'isoniazide se lie au nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) donnant naissance à un produit d'addition inhibiteur de l'énolacetyl carrier protein-reductase. L'inhibition de cette enzyme bloque la synthèse des acides mycoliques, constituants majeurs de la paroi des

mycobactéries. Compte tenu de la petite taille de la molécule, l'isoniazide a une diffusion excellente au niveau pleural, pulmonaire, céphalorachidien, hépatique, rénal, ainsi que dans tous les tissus fibreux entourant les zones caséuses. Il est transformé au niveau du foie par acétylation en acétyl isoniazide, dérivé inactif qui est ensuite hydrolysé en acétyl-hydrazine.

L'acétyl-hydrazine suit alors deux voies métaboliques :

- Acétylation en diacétyl hydrazine non toxique ;
- Oxydation par les cytochromes P450 en acétyl nitrosamine générant des radicaux libres hautement toxiques.

L'acétylation est variable selon les individus en fonction de la constitution génétique (acétyleurs lents ou rapides). Les acétyleurs lents sont plus exposés au surdosage (convulsions et toxicité hépatique) conduisant à une réduction des posologies. À l'inverse, il est nécessaire d'augmenter les posologies chez les acétyleurs rapides en raison du risque d'inefficacité de la thérapeutique. L'isoniazide est à l'origine d'effets indésirables hématologiques (anémie, agranulocytose...), cutanés (érythème, acné, photosensibilisation) et hépatiques [189]. Cette hépatotoxicité est majorée en cas d'association à la rifampicine ou à un autre inducteur enzymatique, lesquels favorisent la formation d'un métabolite hydroxylé hépatotoxique de l'isoniazide. Suite à un déficit en vitamine B6 lié à une excrétion urinaire facilitée par l'isoniazide, des troubles neurologiques peuvent également être observés : neuropathies périphériques, convulsions, névrite et atrophie optique. Inhibiteur des cytochromes P450, l'isoniazide génère diverses interactions médicamenteuses par diminution du catabolisme hépatique de médicaments dont la toxicité peut ainsi être accrue telle la carbamazépine et le disulfirame. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, cet

antituberculeux peut être prescrit au cours de la grossesse avec une supplémentation en vitamine B6. Enfin, en cas d'insuffisance rénale sévère, la dose de 300 mg par jour ne doit pas être dépassée.

4.3) Ethambutol

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène diamine dont seul l'isomère dextrogyre est actif. Il agit en inhibant une arabinosyl transférase, enzyme qui synthétise l'arabinogalactane, un des constituants de la paroi des mycobactéries. Il est efficace contre la plupart des mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la streptomycine, bénéficie d'une bonne diffusion tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale, sous forme inchangée.

L'éthambutol peut engendrer des effets indésirables au niveau oculaire (névrite optique rétrobulbaire, dyschromatopsie pour le vert et le rouge) liés vraisemblablement pour une part à son effet chélateur vis-à-vis du zinc, oligoélément indispensable au fonctionnement de plusieurs métallo-enzymes dont la cytochrome C oxydase [189,190]. De façon exceptionnelle, une hyperuricémie peut être observée au cours d'un traitement avec ce principe actif. Possible au cours de la grossesse mais contre indiquée en cas de névrite, la prescription d'éthambutol nécessite une surveillance rénale et ophtalmologique.

4.4) Pyrazinamide

Dérivé du nicotinamide, le pyrazinamide est une prodrogue hydrolysée en acide pyrazinoïque sous l'action d'une amidase. À pH acide, ce métabolite actif agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes des mycobactéries. Bien résorbé au niveau digestif, le pyrazinamide se caractérise par une bonne diffusion tissulaire, intra cellulaire et dans le liquide

céphalorachidien. Il est éliminé par voie rénale sous forme acide. À côté de l'élévation des transaminases, des effets indésirables hépatiques dose-dépendants (hépatites cytolytiques sévères) sont susceptibles de limiter son utilisation [189]. L'association à l'isoniazide majore l'hépatotoxicité. Le pyrazinamide peut, par ailleurs, être à l'origine d'arthralgies vraisemblablement liées à son effet hyperuricémiant (inhibition de la sécrétion tubulaire de l'acide urique par l'acide pyrazinoïque). Les crises de goutte restent exceptionnelles. Des troubles cutanés sont également décrits : rashes urticariens, phototoxicité, érythèmes polymorphes...

Le pyrazinamide est contre-indiqué en cas de porphyrie, d'insuffisance hépatique ou rénale (sauf nécessité absolue). Le traitement ne peut être envisagé qu'après un bilan initial hépatique, rénal, sanguin (uricémie) répété chaque mois.

TableauVII : Spectre antibactérien des antituberculeux majeurs [191]

Principe actif	Mycobactéries sensibles	Type d'effet	Cibles principales
Rifampicine	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. kansasii</i>	Bactéricide	Bactéries extracellulaires et intra-macrophagiques
Isoniazide	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i>	Bactéricide	Bactéries extracellulaires de surface
Éthambutol	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. xenopi</i>	Bactériostatique	Bactéries extracellulaires et intra-macrophagiques
Pyrazinamide	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. africanum</i>	Bactéricide	Bactéries intra-macrophagiques et du caseum

Tableau VIII: Dosages conseilles des médicaments antituberculeux de première ligne en (Mg/Kg/J) [192]

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Dose majorée en cas de tuberculose grave

Tableau IX: Médicaments antituberculeux de première ligne et leurs effets secondaires [192]

Médicaments	Effets secondaires / interactions
Isoniazide	• Toxicité hépatique • Éruption cutanée • Neuropathie périphérique • ⚡ métabolisme des anticonvulsivants • Épilepsie si surdosage
Rifampicine	• Coloration orange des urines, fèces, larmes • Toxicité hépatique • Troubles gastro-intestinaux • Éruption cutanée • ⚡ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases • ⚡ efficacité de la contraception orale • Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue)
Pyrazinamide	• Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) • ⚡ acide urique rarement responsable d'arthralgies • Éruption cutanée
Ethambutol	• Troubles de la vision dose dépendants (⚡ champ visuel, ⚡ discrimination des couleurs) • Prudence en cas d'insuffisance rénale

5) Antituberculeux de réserve

En présence de tuberculoses multirésistantes ou de mycobactérioses atypiques, plusieurs antituberculeux de deuxième ligne sont disponibles [190-193].

De plus, compte tenu de leur activité vis-à-vis des mycobactéries, quelques antibiotiques de la famille des aminosides (amikacine) et des fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine) peuvent être utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

5.1) Streptomycine

La streptomycine est un aminoside qui exerce un effet inhibiteur de la synthèse protéique. Outre la tuberculose, il s'avère actif en cas de brucellose, peste, tularémie... Très mal résorbé par voie orale, il est administré par voie parentérale. Comme tout aminoside, cette molécule est néphrotoxique et expose à un risque de perte auditive irréversible. Son emploi nécessite donc une surveillance de la fonction rénale et de l'audition. Par ailleurs, la streptomycine est contre-indiquée en cas de myasthénie, de grossesse et d'allaitement.

5.2) Rifabutine

Comme la rifampicine, la rifabutine appartient à la famille des rifamycines. De ce fait, elle présente globalement les mêmes mécanismes d'action, effets indésirables et interactions médicamenteuses bien qu'elle exerce un moindre effet inducteur des cytochromes P450 [188]. La présence d'un cycle imidazolé supplémentaire par rapport à la rifampicine confère à la rifabutine une lipophilie importante, expliquant en partie sa très bonne diffusion cellulaire et sa meilleure activité vis-à-vis des mycobactéries multirésistantes et atypiques, notamment *Mycobacterium avium* complex.

5.3) Délamanid

Nitrodihydro-imidazo-isoxazole, le délamanid inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi. Il doit être utilisé avec une très grande prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires et ceux traités par des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc. Déconseillé en cas d'insuffisance hépatique, de grossesse et d'allaitement, il peut engendrer aussi de multiples effets indésirables (douleurs gastriques, diarrhées, nausées, vomissements palpitations cardiaques, céphalées, vertiges, paresthésies, acouphènes, douleurs articulaires ou musculaires, toux sanguinolente...) [188].

5.4) Bédaquiline

La bédaquiline est une quinoléine qui manifeste une activité bactéricide liée à son effet inhibiteur de l'adénosinetriphosphate (ATP) synthétase mycobactérienne, enzyme à l'origine de la production d'énergie chez le bacille tuberculeux. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et au cours de l'allaitement, son emploi n'est pas recommandé pendant la grossesse, en cas de troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, troubles du rythme...), d'hypothyroïdie et d'hypokaliémie.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs articulaires, des céphalées et des vertiges [188].

5.5) Acide para-aminosalicylique

Antituberculeux bactériostatique, l'acide para aminosalicylique n'est actif que sur le bacille de Koch. Son mécanisme d'action est semblable à celui des sulfamides : son analogie structurale avec l'acide paraamino benzoïque en fait un inhibiteur de la dihydroptéroate synthétase, enzyme clé dans la biosynthèse des folates. Relativement mal toléré (vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, hypothyroïdie à long terme), il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et d'allaitement.

4.6) Autres dérivés

Trois composés peuvent être employés sous certaines conditions, devant faire l'objet d'une demande temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). La capréomycine (Capastat®) est de structure polypeptidique et s'administre donc par voie parentérale. Elle se montre active sur certaines souches résistantes à la streptomycine. Comme la capréomycine, l'éthionamide (Trécator®) et la cyclosérine (Cyclosérine®) sont des antituberculeux bactériostatiques.

Tous les trois présentent de très nombreux effets indésirables : des troubles rénaux, génitaux-urinaires, gastro-intestinaux, hépatiques, du système nerveux, immunitaire et sanguin, et des organes des sens, selon les produits [188].

Tableau X: Principale présentation pharmaceutique des antituberculeux [191]

Principes actifs	Spécialités pharmaceutiques	Formes galéniques	Posologies usuelles
Rifampicine	Rifadine®	Suspension buvable à 2 % Gélules à 300 mg Poudre pour perfusion intraveineuse (IV) à 600 mg	Adulte : 8 à 12 mg/kg/jour Enfant : 15/mg/kg/jour sans dépasser 600 mg
	Rimactan®	Gélules à 300 mg	
Isoniazide	Rimifon®	Comprimés à 50 et 150 mg Solution injectable à 500 mg/5 mL	Adulte : 4 à 5 mg/kg/jour Enfant : 5 à 10 mg/kg/jour sans dépasser 300 mg
Éthambutol	Dexambutol® Myambutol®	Comprimés à 400 et 500 mg Solution injectable à 1 000 mg/10 mL	Adulte : 15 à 20 mg/kg/jour Enfant : 15 à 25 mg/kg/jour à partir de 3 mois
Pyrazinamide	Pirilene®	Comprimés à 500 mg	Adulte : 30 mg/kg/jour Enfant : 30 à 40 mg/kg/jour
Rifampicine + isoniazide	Rifinah®	Comprimés à 300 mg de rifampicine/150 mg d'isoniazide	2 cp par jour à partir de 50 kg
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Rifater®	Comprimés à 120 mg de rifampicine/50 mg d'isoniazide/300 mg de pyrazinamide	3 à 6 cp par jour selon le poids à partir de 30 kg
Streptomycine	Streptomycine Panpharma®	Poudre pour préparation injectable à 1 g	Adulte : 20 à 50 mg/jour Enfant : 1 mg/kg sans dépasser 20 mg/jour
Rifabutine	Ansatine®	Gélules à 150 mg	Adulte : 300 mg/jour
Délamanid	Delyba®	Comprimés à 50 mg	Adulte : 100 mg deux fois/jour pendant 24 semaines
Bédaquiline	Sirturo®	Comprimés à 100 mg	Adulte : semaines 1 à 2, 400 mg une fois/jour ; semaines 3 à 24, 200 mg trois fois/semaine
Acide para-aminosalicylique	Granupas®	Granulés gastro-résistants en sachets de 4 g	Adulte : 4 g trois fois/jour Enfant : 150 mg/kg/jour

6) Nouvelles molécules

Les nouvelles fluoroquinolones (FQs), notamment la Moxifloxacin (MXF) et la Gatifloxacin (GXF), montrent une meilleure activité *in vitro* que les « anciennes » FQs (Ofloxacin et la Ciprofloxacin), par leur action inhibitrice stable de l'ADN gyrase, leur paramètres pharmacocinétiques et dynamiques favorables et une bonne tolérance sur le long terme [194]. Les oxazolidinones, représentés par le Linezolid (LZD) et le PNU-100480, sont utilisés pour leurs propriétés antibactériennes. Ils agissent en inhibant la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50S ribosomal, empêchant ainsi la formation * du complexe d'initiation. Le LZD a de bonnes propriétés pharmacocinétiques mais son efficacité est controversée par ses effets secondaires. Le PNU-100480 dérive du LZD et montre une meilleure activité *in vitro* contre *M. tuberculosis*. En raison des effets secondaires de cette classe de médicaments, leur utilisation n'est envisagée que dans le traitement de la TB-MDR. Les rifamycines sont représentées par la Rifapentine (RFP), Rifalazil (RFL), Rifabutine (RFB), elles présentent des demi-vies beaucoup plus longues et des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées pour *M. tuberculosis* que la RIF. La RFL n'a pas d'intérêt en raison de sa toxicité. La RFP est la molécule la plus intéressante, elle possède une demi-vie plus longue que la RIF, ce qui permettrait de raccourcir le traitement, son utilisation est envisagée en combinaison avec la MXF.

Les diarylquinolones représentent une nouvelle famille d'antibiotiques. La molécule la plus active est le R207910 (TMC207). Son mode d'action est unique parmi tous les ATB: elle inhibe l'ATP synthétase bactérienne (sous unité *atpE*), entraînant une déplétion des réserves en ATP des mycobactéries,

notamment des formes persistantes. Du fait de son nouveau mécanisme d'action, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres ATB et l'antibiotique conserve toute son activité sur les souches MDR et XDR [195].

Une étude récente a montré également que le TMC207 tue efficacement les bacilles dormants, de ce fait elle peut être la molécule idéale pour éradiquer le bacille en état de latence au sein du granulome.

Les nitroimidazolés sont représentés par le PA-824 et l'OPC-67683. Le PA-824 est un pro-médicament qui est activé par une bioréduction catalysée par l'association du cofacteur F420 et d'une protéine spécifique de *M.tuberculosis* Rv3547. Il inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne. Il est actif contre les populations aérobies et anaérobies de *M.tuberculosis*, ce qui devrait le rendre efficace contre la tuberculose latente. Il n'a pas d'effets secondaires et possède des paramètres pharmacocinétiques intéressants, son utilisation est envisagée dans les thérapies sans RIF, notamment anti-VIH.

L'OPC-67683 semble être 10 à 20 fois plus actif que le PA-824 et possède un potentiel bactéricide intéressant à basse concentration, il est également actif contre les formes latentes du bacille.

Le SQ109 fait partie des familles des diamines qui sont dérivés de l'EMB, c'est un inhibiteur de la synthèse de la paroi cellulaire de la mycobactérie. In vivo et in vitro, le SQ109 est plus efficace que l'EMB et à 4 fois la CMI, autant que l'INH. Il est doté d'un pouvoir bactéricide rapide, sa lipophilie qui lui assure une bonne diffusion cellulaire et sa longue demi-vie sont encourageants pour espérer de raccourcir la durée du traitement [194].

7) Traitements adjuvants

7.1) Pyridoxine

La vitamine B6 à la dose de 20 mg/J ou 250 mg/semaine prévient la neuropathie périphérique causée par l'INH. Il n'est pas nécessaire de l'envisager systématiquement. Son usage est recommandé pour des patients à risque :

- femmes enceintes ou allaitantes
- alcooliques
- personnes âgées
- sujets dénutris
- diabétiques
- insuffisants rénaux
- sujets infectés par le VIH
- enfants nourris au sein

7.2) Corticoïdes

Leur intérêt chez l'adulte a été démontré uniquement dans le traitement de la méningite et de la péricardite tuberculeuse. Chez l'enfant, ils sont également indiqués en présence d'une tuberculose miliaire ou de ganglions médiastinaux entraînant une compression avec réduction du diamètre bronchique de plus de 50 %. Leur prescription peut être considérée en cas de réaction paradoxale sévère chez les patients sous ART et antituberculeux. La RMP accélère le métabolisme des corticoïdes dont le dosage doit par conséquent être augmenté [192].

8) Schémas Thérapeutiques

8.1) Principes

Le traitement comprend toujours une phase initiale (PI) et une phase de continuation (PC).

- La phase initiale doit durer au minimum 2 mois.
- Le passage à la phase de continuation ne peut être envisagé que si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique est favorable et si le résultat de l'antibiogramme est disponible.
- Le traitement doit être adapté au résultat de l'antibiogramme de base demandé systématiquement au moment du diagnostic ou éventuellement en cours de traitement.
- Si le résultat de l'antibiogramme du cas index est connu, le traitement doit être adapté en conséquence.
- Les antécédents de traitement doivent être systématiquement recherchés.
- En cas de retraitement, l'historique de la chimiothérapie antérieure doit être bien documenté afin d'évaluer le risque potentiel de résistance. Le traitement est adapté en conséquence.
- En général, les mêmes schémas thérapeutiques sont d'application, que la tuberculose soit d'origine pulmonaire ou extra-pulmonaire.

- Grosso modo, les mêmes principes de traitement sont envisagés chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante et le sujet infecté par le VIH. Dans ce dernier cas, des adaptations peuvent être nécessaires lorsque des antirétroviraux sont prescrits concomitamment.
- Il est recommandé de référer le patient à un spécialiste en cas de retraitement ou d'évolution défavorable [192].

8.2) Traitement standard

- A prescrire en l'absence de traitement antituberculeux antérieur, sauf dans le contexte d'un contact avec un patient infecté par une souche MR. Dans ce cas, il faut appliquer dans un premier temps le traitement empirique recommandé lors d'une récurrence avec haute suspicion de MR.
- Il comprend quatre antibiotiques en phase initiale (PI) et deux en phase de continuation (PC).
 - ✓ Phase initiale (2mois) : INH7+RMP7+PZA7+EMB7
 - ✓ Phase de continuation (4mois) : INH7+RMP7

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine.

Une trithérapie initiale (sans EMB) peut être envisagée si le risque de résistance est jugé inexistant après anamnèse.

- La durée du traitement est généralement de 6 mois (2 mois PI et 4 mois PC).
 - Si le PZA n'est pas inclus dans la PI, la PC est prolongée (7 mois). La durée totale du traitement est alors de 9 mois.
 - Une durée prolongée du traitement (9 à 12 mois) peut être envisagée en présence de formes graves de la maladie (méningite, tuberculose osseuse, miliaire).
 - La phase initiale doit être prolongée si l'examen direct est toujours positif à 2 mois et si le résultat de l'antibiogramme n'est pas encore disponible ; dans ce cas, il faut contrôler l'adhésion au traitement ainsi que la présence d'une éventuelle malabsorption ou d'interactions médicamenteuses.
- Une administration quotidienne des antituberculeux est requise. En présence d'un problème d'adhésion, un traitement intermittent peut être prescrit 3 fois par semaine sous supervision directe au cours de la phase de continuation. Dans ce cas les doses des médicaments doivent être adaptées.
 - ✓ Phase initiale (2mois) : INH7+RMP7+PZA7+EMB7
 - ✓ Phase de continuation (4mois) : INH3+RMP3

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine
- Le traitement doit être adapté si l'antibiogramme de base confirme une résistance [192].

8.3) Retraitement en cas de récurrence de la tuberculose

- A envisager si le patient développé à nouveau une tuberculose après avoir été considéré comme guéri à la suite d'un premier traitement. Sans génotypage des souches isolées lors du premier et du second épisode de tuberculose active, il est impossible de faire la différence entre une réactivation ou une nouvelle infection par une autre souche.
- Référer le patient au spécialiste qui adaptera le traitement standard.
- En attendant le résultat de l'antibiogramme, le traitement est prescrit en fonction du risque de résistance qui, a priori, ne peut être totalement exclu surtout si les informations relatives aux antécédents ne sont pas disponibles ou sont peu fiables.
 - En présence d'une haute suspicion de multirésistance (MR), deux antituberculeux (une FQ et l'AMK) sont ajoutés à la quadrithérapie standard.

Un test moléculaire de détection de la mutation génique (*rpoB*) associée à la résistance à la RMP est préconisé afin de confirmer la MR le plus rapidement possible :

- En cas de mutation, la RMP est stoppée en attendant le résultat des antibiogrammes de base et élargi demandes simultanément.
- S'il n'y a pas de mutation, la FQ et l'AMK continuent d'être prescrites en attendant le résultat de l'antibiogramme de base.

Phase initiale (2mois) : INH7+RPM7+PZA7+EMB7+**FQ7+AMK5** en attendant le résultat du test rpoB :

- ✓ Mutation présente : stopper RMP et demander antibiogrammes de base et élargi
- ✓ Pas de mutation : continuer FQ + AMK et demander antibiogramme de base

Phase de continuation (4mois) : INH7+RMP7 **ou** traitement adapté si résistance

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine

– Dans les autres cas, un seul antituberculeux est ajouté à la quadrithérapie standard. Il s'agit soit d'une fluoroquinolone (FQ), soit de l'amikacine (AMK).

L'antibiotique est choisi en fonction du contexte (hospitalisation versus soins ambulatoires, patient compliant ou non compliant...).

Phase initiale (2mois) : INH7+RPM7+PZA7+EMB7+**FQ7 ou AMK5** en attendant le résultat de l'antibiogramme

Phase de continuation (4mois) : INH7+RMP7 **ou** traitement adapté si résistance

- Si l'antibiogramme de base ne met pas en évidence de résistance, la FQ (et/ou l'AMK) est stoppée et le traitement standard est appliqué. Dans le cas contraire, le schéma thérapeutique est adapté en fonction de la sensibilité de la souche [192].

8.4) Adaptation du traitement standard en cas d'évolution défavorable

- Evolution défavorable = présence de signes cliniques exacerbés, extension des lésions radiologiques, positivité constante ou récurrente de l'examen direct et/ ou de la culture.

Si l'ED devient à nouveau positif après négativation chez un patient dont l'état radio-clinique est satisfaisant, on ne peut parler d'évolution défavorable que si la culture est positive.

La présence d'effets secondaires peut être aussi à l'origine d'une prise erratique des antituberculeux. Elle est plus fréquente en présence d'une double infection TBC/VIH, mais peut apparaître dans le décours du traitement de tout cas de TBC surtout s'il s'agit d'une forme ganglionnaire ou neurologique.

- Référer le patient au spécialiste surtout s'il s'agit d'un retraitement d'une récurrence de tuberculose.
- En présence d'une telle situation, il faut :
 - Vérifier l'adhésion au traitement, la possibilité d'une malabsorption digestive, d'interactions médicamenteuses ou d'une erreur de laboratoire. Exclure une réaction paradoxale ou une co-infection VIH-tuberculose. Si la cause est identifiée, y remédier.
 - Exclure une résistance. Dans un premier temps se baser sur l'antibiogramme de base qui doit avoir été demandé systématiquement en début de traitement:
 - o Si celui-ci confirme une résistance, se référer en (8.5 : Traitement en cas de résistance démontrée aux antituberculeux de première ligne) pour prise en charge [192].

8.5) Traitement en cas de résistance démontrée aux antituberculeux de premières ligne

- Si la souche est au départ multisensible, vérifier la présence d'une éventuelle multirésistance acquise au cours du traitement en effectuant un test moléculaire de détection rapide de la résistance à la RMP ainsi qu'un antibiogramme (de base et élargi) si le test *rpoB* met en évidence une mutation génique.

- Ajouter au moins deux médicaments de deuxième ligne (FQ + AMK) à la quadrithérapie standard en attendant le résultat de l'antibiogramme.

Ne jamais ajouter d'autres antituberculeux l'un à la suite de l'autre ; c'est le meilleur moyen de développer une résistance pour chacun des nouveaux antibiotiques [192].

8.6) Adaptation du traitement en cas de prise irrégulière ou reprise de la thérapie après interruption limitée

- Le choix de l'attitude thérapeutique va dépendre du risque de développement d'une résistance éventuelle.
- Il est préférable de référer le patient peu compliant au spécialiste.
- La stratégie préconisée est la suivante :
 - Faire systématiquement un bilan : clinique, radiologique et bactériologique.
 - Adapter le schéma thérapeutique en fonction du résultat de la mise au point :

- En cas d'évolution défavorable, se référer à la stratégie décrite en (8.4: Adaptation du traitement standard en cas d'évolution défavorable)
- Si l'évolution est favorable, se référer à la stratégie détaillée dans le tableau X, en tenant compte de la durée de l'interruption et du moment où elle s'est produite.
 - Identifier et analyser les causes possibles ayant conduit a cette situation ; y remédier.
 - Mettre en place une supervision du traitement avec l'aide éventuelle des infirmières.

Tableau XI: Attitude thérapeutique en cas de prise erratique des antituberculeux de première ligne, si l'évolution est favorable [192]

Moment de l'interruption	Durée de l'interruption	Attitude	
Phase initiale	≤ 2 semaines	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 semaines	Recommencer le traitement depuis le début	
Phase de continuation	≤ 2 mois	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 mois	Si traitement régulier et pris au moins 4 mois au total	Compléter le traitement
		Si traitement irrégulier ou pris moins de 4 mois	Recommencer le traitement depuis le tout début

9) Tuberculose multirésistante et ultrarésistante

Lorsque le traitement antituberculeux est mal prescrit ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants (seuls les bacilles sensibles sont éliminés) ; c'est la résistance secondaire ou acquise, cause majeure d'échec thérapeutique. Le patient tuberculeux, non guéri ou en rechute, peut contaminer son entourage, qui développera une tuberculose à bacilles d'emblée résistants : c'est la résistance primaire [196].

- ✓ Les souches ayant acquis une résistance aux antituberculeux de première ligne, les plus efficaces, isoniazide et rifampicine, sont dites “**multirésistantes**” (*multidrug-resistant tuberculosis* [MDR]). La multirésistance empêche l'efficacité du traitement standard.
- ✓ Les souches MDR ayant acquis en plus des mutations entraînant une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne, tels que les fluoroquinolones et les antibiotiques injectables (amikacine, kanamycine, capréomycine), sont dites “**ultrarésistantes**” (*extensively drug-resistant tuberculosis* [XDR]).
- ✓ Si la souche devient finalement résistante à tous les antituberculeux connus, elle est désignée comme **totalelement résistante** (*totally drug-resistant tuberculosis* [TDR]).

Les facteurs de risques de développer une résistance au traitement sont multiples :

- antécédents de traitements mal conduits (choix d'association de molécules, posologie, non-observance du patient, mauvaise résorption digestive, effets secondaires...) ;

- sexe et âge ;
- pays d'origine ;
- contact avec des tuberculeux MDR ;
- sérologie positive au VIH.
- sa sensibilité aux antituberculeux de première et seconde lignes ;
- les données cliniques, démographiques et l'anamnèse du patient.

Des réunions pluridisciplinaires sont organisées concernant la prise en charge des tuberculoses difficiles.

Un traitement sur mesure est nécessaire, faisant appel à des molécules de seconde ligne, plus toxiques, moins efficaces. Il se révèle beaucoup plus cher (300 fois le coût d'une tuberculose simple), long (deux ans) et contraignant pour le patient, son entourage et l'équipe soignante [197]. Son initiation se réalise en milieu hospitalier, ce qui permet de superviser la survenue d'éventuels effets secondaires, la compliance du patient et d'assurer l'isolement du malade bacillifère.

Le traitement doit comprendre de quatre à dix antituberculeux efficaces, dont un injectable et une fluoroquinolone, parmi lesquels, si possible, trois n'ont jamais été administrés au patient. Ce schéma thérapeutique doit se poursuivre pendant au moins 20 mois. La phase initiale est prolongée (six mois au moins) et doit être suivie d'une phase d'entretien de 12 à 18 mois. Le médicament injectable peut être supprimé après six mois de traitement ou quatre mois après la négativation des cultures [198].

Les effets indésirables du traitement de la tuberculose multirésistante sont fréquents et affectent trois-quarts des patients. Ils sont également sévères et peuvent nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires ou un changement de protocole thérapeutique. Plus du tiers des patients arrête la prise d'au moins l'une des molécules en cours de protocole et n'a pas de solution de rechange [199,200]. Un traitement chirurgical peut être envisagé dans les cas où l'atteinte est unilatérale et où la médication n'est pas optimale.

À ce jour, seuls 10 % des nouveaux cas estimés de tuberculose multirésistante sont traités chaque année et moins de 3 % du nombre total estimé de patients atteints de tuberculose multi- et ultrarésistante suivent un traitement conforme aux recommandations de l'OMS.

10) Cas particuliers

10.1) Enfant

En principe, le même traitement standard que celui recommande chez l'adulte est prescrit. Le spécialiste doit toutefois prendre en compte les éléments suivants :

- Le recours à une quadrithérapie est systématique dans les situations suivantes : examen direct positif, tuberculose grave (miliaire, méningite), tuberculose de type adulte, suspicion de (mono)résistance (enfant venant d'un pays à haute prévalence). Une trithérapie est suffisante en phase initiale dans les autres cas.
- Il faut toujours se référer à l'antibiogramme du contaminateur pour adapter le traitement de l'enfant.

- Un traitement prolongé de 12 mois est recommandé chez l'enfant atteint de tuberculose grave (miliaire, méningite).
- Chez les patients les plus jeunes il est difficile d'assurer un suivi ophtalmologique, mais on considère actuellement que l'EMB ne donne pas de toxicité oculaire chez l'enfant aux doses recommandées de 15 à 25 mg/kg/j. Sa prescription ne nécessite donc pas formellement le contrôle systématique de la vision et des couleurs. Une dose de 25 mg/kg/j doit toutefois être exceptionnelle ; elle est réservée au traitement des tuberculoses graves comme la méningite, par exemple, et son utilisation doit être limitée dans le temps (maximum 30 jours).

10.2) Femme enceinte ou allaitante

- A traiter absolument ! Le suivi est de préférence assuré par un spécialiste.
- Le traitement standard est en principe d'application mais l'utilisation du PZA est discutée chez la femme enceinte car l'absence d'effet tératogène n'a pas été démontré de manière formelle. Il faut toutefois savoir que des instances Internationales comme l'OMS et l'Union Internationale contre la Tuberculose le recommandent.
- Si le PZA est exclu du traitement, la phase de continuation doit être prolongée (7 mois au lieu de 4). Dans ce cas, la chimiothérapie a une durée totale de 9 mois.

10.3) Patient avec maladie hépatique préexistante

• Malgré leur hépatotoxicité, il est recommandé d'utiliser l'INH, la RMP et le PZA moyennant un monitoring hépatique renforcé (par un spécialiste) et une bonne information du patient. Celui-ci doit être conscient que devant des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, il doit consulter rapidement son médecin. Par ailleurs, en présence d'un ictère franc, il doit arrêter immédiatement les antituberculeux.

• En cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'aggravation de la biologie hépatique sous traitement antituberculeux classique, des schémas alternatifs sans INH et/ou PZA peuvent toutefois être envisagés :

- RMP + EMB + PZA (2 mois) puis RMP + EMB (10 mois)
- INH + RMP + EMB (2 mois) puis INH + RMP (7 mois)
- Le recours à des antituberculeux de deuxième ligne non hépatotoxiques (FQ, AMK) peut aussi être envisagé bien que l'expérience avec ces schémas soit limitée :
- RMP + EMB + FQ (12 à 18 mois) ou exceptionnellement AMK + FQ + EMB (18 à 24 mois).

Au cours de ces traitements alternatifs, il est important de suivre régulièrement l'évolution clinique, radiologique et bactériologique du patient afin de s'assurer de l'efficacité de la thérapie. Ce suivi est du ressort d'un spécialiste.

10.4) Sujet infecté par le VIH

- La gestion du traitement de la double infection VIH et tuberculose est complexe.

Elle requiert l'expertise d'un spécialiste dans ce domaine.

- Le traitement combine pose les problèmes spécifiques suivants :

- Interactions entre les rifamycines et les antirétroviraux. L'association
- RMP et antiprotéases n'est pas préconisée. La RMP aussi bien que la rifabutine (RIB) peuvent être utilisées avec certaines combinaisons d'antirétroviraux moyennant l'adaptation de la posologie.
- Réaction paradoxale (IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) lors de l'instauration du double traitement. Elle se présente sous la forme d'une aggravation de l'image radiologique et de l'état clinique (fièvre, toux, formation d'abcès, etc.). Elle peut nécessiter la prescription de corticoïdes. En présence d'une aggravation radio-clinique, il faut tout d'abord exclure la possibilité d'une tuberculose à bacilles multirésistants.
- Problèmes d'adhésion au traitement impliquant l'instauration d'un DOT et le recours éventuel à une administration des médicaments en plusieurs prises quotidiennes.

- Le traitement de la tuberculose est prioritaire. Il faut, de préférence, introduire la thérapie antirétrovirale (ART) le plus vite possible (endéans les 2 semaines) après le début du traitement antituberculeux, a fortiori chez les patients présentant une immunodéficience sévère. Chez les patients tuberculeux déjà sous ART, il est nécessaire d'adapter le traitement antituberculeux et la thérapie antirétrovirale.

- La quadrithérapie standard de 6 mois est recommandée chez le patient tuberculeux infecté par le VIH en l'absence de complications. La durée du traitement doit être prolongée en présence d'une méningite, d'une tuberculose cavitaire, osseuse ou miliaire, ou si la culture est toujours positive à 2 mois [192].

Tableau XII: Différents protocoles de la chimioprophylaxie antituberculeuse [201]

Protocoles	Première phase (deux mois)	Deuxième phase
Chimioprophylaxie chez le sujet VIH ⁺ positif	Isoniazide	Isoniazide (prolongée)
Chimioprophylaxie de primo-infection asymptomatique	Isoniazide	Isoniazide (durant quatre mois)
Chimioprophylaxie du sujet contact	Isoniazide	Isoniazide (durant un mois)
Bécégite simple	Isoniazide (0,5 mL/semaine dans la lésion pendant trois semaines)	

⁺ Virus de l'immuno-déficience humaine.

11) Traitement chirurgical

La chirurgie est réservée aux cas de doute diagnostique et dans les formes compliquées. Le traitement chirurgical est indiqué devant la survenue de complications digestives ou en cas d'absence de réponse au traitement médical [182, 183,202].

Ces complications peuvent se présenter sous forme de perforations, d'abcédation, de fistulisation, d'hémorragie massive, d'obstruction complète. L'obstruction est la complication la plus fréquente. Elle peut se majorer lors du traitement médical [203].

Le traitement chirurgical doit rester conservateur [183]. Lors d'un tableau subaigu (notamment un tableau subocclusif), un traitement antituberculeux préopératoire (environ 2 à 4 semaines) permet de diminuer le taux de complications postopératoires (fistules).

Le traitement endoscopique par dilatation au ballonnet est une alternative en cas de sténose mineure. L'indication d'une laparotomie doit se limiter aux complications aiguës ou à d'autres formes trompeuses et si les investigations moins invasives sont négatives. Quand la chirurgie est nécessaire, elle doit rester conservatrice et les gestes opératoires doivent être simples [204].

12) Surveillance du traitement

La surveillance de l'efficacité du traitement au cours de la tuberculose reste un challenge. L'efficacité est jugée au regard de la baisse de température (obtenue en une dizaine de jours), de la reprise du poids en trois mois, de la diminution des symptômes respiratoires (toux) et de la négativation des cultures bactériologiques (crachats, prélèvements ganglionnaires ou autres selon le cas).

La normalisation des anomalies radiologiques n'est pas nécessaire, des séquelles étant possibles.

La surveillance doit être étroite et continue pour permettre une adaptation des doses aux modifications de poids et des fonctions biologiques éventuellement atteintes, détecter les effets indésirables et vérifier la bonne adhésion du patient au traitement et l'efficacité de ce dernier.

Les conséquences d'une mauvaise observance peuvent être dramatiques pour le patient lui-même et pour la collectivité : rechute, prolongation de traitement, majoration du risque de décès (multiplié par quatre), prolongation de la période de contagiosité et développement de souches multirésistantes [205].

La surveillance clinique et paraclinique qu'il y a lieu d'effectuer tout au long de la prise d'antituberculeux est codifiée depuis de nombreuses années et repose sur le profil pharmacocinétique de ces derniers. Elle est réalisée dans l'intérêt du patient, le but étant de favoriser la tolérance et l'observance au traitement, lourd et long, pour le mener jusqu'à son terme afin d'obtenir une guérison totale.

Une bonne observance est corrélée à une bonne efficacité du traitement par:

- un interrogatoire du patient et de l'entourage ;
- des examens cliniques : température, reprise de poids et symptomatologie fonctionnelle ;
- des analyses bactériologiques (à deux, cinq et six mois) : négativation des expectorations, antibiogramme évaluant la sensibilité des bacilles ;
- des explorations radiographiques du thorax et d'imagerie complémentaires pour assurer l'évolution favorable du traitement ;
- le suivi de constantes biologiques (couleur rouge des urines sous rifampicine, hyperuricémie sous pyrazinamide) [206].

Tableau XIII: Surveillance au cours du traitement antituberculeux [201]

Examen	0 mois	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
Clinique	X	X	X	X	X	X	X
Recherche du bacille de Koch	X	X jusqu'à négativation	X	X	X		
Transaminases	X	Tous les dix jours	X si signes cliniques				
Uricémie, créatininémie	X	Répéter si anomalie initiale					
Ophtalmologique	X	Si signes cliniques					
Radiographie pulmonaire	X	X	X		X	X	X

Pour la localisation au niveau du tractus digestif. En effet, malgré une bonne efficacité du traitement, des signes peuvent persister en rapport avec des lésions séquellaires, entraînant un prolongement injustifié du traitement. L'évolution est évaluée sur le plan clinique avec la disparition de la fièvre, des douleurs abdominales, de l'ascite et la prise de poids. L'imagerie permet d'évaluer l'évolution des sténoses et des épaissements de la paroi digestive. Un contrôle endoscopique pour évaluer la cicatrisation des lésions est une excellente méthode pour juger de l'efficacité du traitement et peut être réalisé au bout de deux à trois mois [207]. Par ailleurs, le contrôle endoscopique permet également de différencier les lésions de maladie de Crohn de la tuberculose en cas de doute diagnostique [208]. Cependant, si les patients sont asymptomatiques, il n'est pas nécessaire de réaliser une endoscopie digestive de surveillance [209].

La survenue d'effets indésirables sous traitement antituberculeux est une des causes majeures de mauvaise observance et d'échec thérapeutique. De degrés de gravité variables, ces effets secondaires sont responsables de modifications de traitement dans 5 % des cas.

La majorité des antituberculeux majeurs sont métabolisés par le foie et peuvent entraîner un certain degré de cytolyse. La fonction hépatique doit donc être contrôlée avant le traitement et après deux, quatre, six et huit semaines de prise. Quant à la fonction rénale, elle doit l'être régulièrement en cas d'anomalies.

- **Hépatotoxicité**

L'hépatotoxicité représente l'effet indésirable prééminent des antituberculeux (20 % des cas). Elle est favorisée par l'association d'isoniazide/rifampicine/ pyrazinamide, médicaments les plus pourvoyeurs d'atteintes hépatiques. Ce risque est contenu par la prescription limitée à deux mois de la pyrazinamide et par la surveillance biologique. En cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale lors de deux examens successifs, les posologies de ces antituberculeux doivent être diminuées de moitié.

Une élévation supérieure ou égale à six fois la valeur normale impose l'arrêt immédiat des deux médicaments les plus suspects, à savoir l'isoniazide et le pyrazinamide, jusqu'à normalisation des enzymes hépatiques. L'isoniazide pourra ensuite être repris à une posologie plus faible (3 mg/kg/jour) et à la condition d'une surveillance hépatique rapprochée (deux fois/semaine). Le pyrazinamide pourra être réintroduit, mais à une posologie réduite (15 mg/kg/jour) en milieu hospitalier et avec une surveillance hépatique pluri-hebdomadaire stricte. En cas de récurrences, ces médicaments doivent être définitivement arrêtés.

Les traitements ne comportant pas de pyrazinamide doivent toujours être prolongés durant neuf mois.

- **Réactions cutanées**

Tous ces médicaments sont responsables de troubles cutanés de types sémiologiques et de degrés de gravité différents (20 % des cas). Dans le cas d'un simple prurit (6 % des cas), un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est préconisé, sans interruption du traitement antituberculeux. En cas de troubles visibles, le traitement doit être interrompu, puis les antibiotiques réintroduits les uns après les autres progressivement (sur trois jours chacun) après la disparition des lésions.

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions immuno-allergiques, relevant d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou d'oedème de Quincke, voire de choc anaphylactique avec fièvre peuvent apparaître dans les 30 minutes suivant la prise médicamenteuse [210]. L'arrêt immédiat du traitement est indispensable, de même qu'un bilan allergologique conduit en milieu spécialisé.

L'introduction par pallier d'un dixième de dose jusqu'à atteindre la dose complète au 10e jour permet l'accoutumance du patient au médicament en cause [198].

Des réactions retardées, allant des toxidermies jusqu'aux syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, peuvent survenir entre le 7e et le 21e jour de traitement.

- **Troubles digestifs**

Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sont les principales manifestations d'une mauvaise tolérance digestive, survenant surtout durant les premières semaines de traitement (40 % des cas). Elles doivent inciter à rechercher d'éventuels signes d'hépatotoxicité.

Si l'atteinte digestive est isolée, la prise des médicaments pourra être divisée en deux prises quotidiennes.

- **Épisodes fébriles**

La réapparition de la fièvre chez les patients pendant plusieurs semaines doit évoquer une origine médicamenteuse. Elle est généralement élevée (39 °C) mais bien tolérée. Tous les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à ce que la fièvre cède (en 24 à 48 heures), puis réintroduits, les uns après les autres.

13) Gestion des principaux effets secondaires

Le patient doit être informé avec un langage compréhensible des signes cliniques qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et une consultation rapide chez le médecin.

Les effets collatéraux graves doivent être pris en charge par un spécialiste selon les règles énoncées dans le tableau [192].

TABLEAU XIV: Gestion des effets secondaires des antituberculeux de première ligne [192]

Effets secondaires	Gestion
Altérations de la fonction hépatique	• Vérifier l'adéquation de la dose/poids de : INH, RMP et surtout PZA (< 25 mg/kg/J). • Exclure toute autre cause que le traitement antituberculeux. • Supprimer l'alcool et toute médication hépatotoxique. • Adapter l'attitude thérapeutique en fonction de la gravité de la situation : – <u>Tableau clinique d'hépatite (ictère et bilirubine élevée)</u> : Stopper tout. Dès qu'il y a amélioration clinique et biologique, réintroduire progressivement le traitement standard. D'abord EMB + RMP puis INH (et PZA si toléré). Si TBC grave : prescrire un traitement alternatif peu hépatotoxique : EMB + FQ + AMK en attendant que le traitement standard puisse être prescrit à nouveau. – <u>Pas de tableau clinique d'hépatite mais transaminases $\geq$ 5 fois la normale</u> : Ne pas stopper tous les antituberculeux mais retirer d'abord les plus hépatotoxiques (INH et PZA) tout en maintenant RMP + EMB. Réintroduire l'INH en augmentant progressivement la dose. Dès normalisation des transaminases (< 2 fois la normale) : introduire le PZA à faible dose (15-20 mg/kg). Si les transaminases restent perturbées : stopper le PZA. – <u>Pas de tableau clinique d'hépatite et transaminases entre 3 et 5 fois la normale</u> : Continuer le traitement en maintenant une surveillance biologique renforcée.
Troubles gastro-intestinaux	• Si les plaintes sont modérées en début de traitement, continuer le même schéma thérapeutique après avoir exclu une hépatotoxicité. Si les plaintes persistent, l'administration de RMP peut être arrêtée pendant quelques jours. • Conseiller éventuellement un changement dans les modalités d'administration des antituberculeux (cfr 5.1.2). • Traiter si nécessaire (cfr tableau 15 en 6.5).
Hyperuricémie	• Prescrire un anti-inflammatoire non stéroïdien uniquement si arthralgies.
Neuropathie périphérique	• Prescrire la pyridoxine à la dose de 250 mg/J.
Troubles visuels attribuables à l'EMB	• Stopper immédiatement l'EMB. Les troubles régressent le plus souvent si l'arrêt est précoce.
Interactions médicamenteuses	• Adapter les doses des médicaments associés suivant l'effet que les antituberculeux ont sur leur métabolisme (cfr tableau 5). • Contraceptifs : envisager une pilule plus dosée en oestrogènes ou une autre technique au moins jusqu'au troisième cycle menstruel après l'arrêt de la RMP. • Antirétroviraux et rifamycines (cfr sujet infecté par le VIH en 5.2.6).
Réaction d'hypersensibilité sévère*	• Cause principale = la RMP. • Stopper immédiatement tous les antituberculeux. • Traiter le choc et l'insuffisance rénale éventuelle. • Réintroduire progressivement les antituberculeux, sauf RMP.
Coloration orange des sécrétions	• Prévenir le patient surtout s'il est porteur de lentilles souples.

* Rash avec symptômes généraux, éruption bulleuse, lésions muqueuses

14) Traitement préventif

La prévention comporte les volets suivants : l'amélioration du niveau socioéconomique, la pasteurisation obligatoire du lait de vache avant sa consommation, l'isolement et le traitement des patients contagieux, le dépistage et la prise en charge des sujets infectés. La vaccination par bacille de Calmette et Guérin (BCG) est un vaccin bactérien vivant, préparé à partir de bacilles tuberculeux bovins [211]. De nombreuses controverses sur l'efficacité du BCG existent depuis son utilisation mais à l'heure actuelle, l'efficacité du BCG contre les formes aiguës graves de tuberculose (miliaire et méningite) est reconnue. Dans les régions endémiques, la vaccination par le BCG est conseillée chez les nouveau-nés et les nourrissons tandis que celle-ci a été abandonnée dans la plupart des pays industrialisés, ou bien son emploi y est très fortement restreint [212]. Elle concerne principalement les enfants de moins de 6 ans placés en maison maternelle, crèches, pouponnières ou en nourrice ; les enfants de plus de 6 ans scolarisés et tous les professionnels ayant une activité à caractère sanitaire et/ou social sont également concernés. L'effet protecteur, qui se vérifie surtout chez le nourrisson, est moindre chez l'enfant plus âgé, pour devenir minime chez l'adulte. Les recherches en cours permettent d'entrevoir une amélioration de l'effet protecteur du vaccin BCG ou l'introduction de vaccins à base d'ADN mycobactérien plus efficaces [213–215]. L'évolution technique de la biologie moléculaire ouvre de nouvelles pistes dans ces domaines, tout comme dans la mise au point de nouveaux agents antituberculeux [215]. L'effet du BCG dure 10 à 15 ans, mais la revaccination est inutile [216]. Pour réduire le nombre des cas contagieux, il est beaucoup plus important de donner un traitement adéquat à tous les malades qui constituent des sources de contamination, c'est à- dire les tuberculeux à frottis positifs [81, 184, 185, 186].



La tuberculose digestive est une pathologie fréquente, notamment dans les pays en développement. Son expression clinique est polymorphe mais il faut savoir y penser devant un contexte épidémiologique et clinique évocateur. Le diagnostic repose sur l'imagerie et l'endoscopie qui permettent de réaliser des prélèvements à la recherche du bacille de Koch ou d'un granulome tuberculoïde. L'isolement du germe peut être difficile, le diagnostic se fait alors sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Actuellement, de nouveaux tests fondés sur la biologie moléculaire permettent d'avoir rapidement une orientation. Un traitement antituberculeux de six mois est efficace, souvent suffisant pour la cicatrisation des lésions muqueuses. Cependant, les séquelles peuvent nécessiter un traitement endoscopique ou chirurgical.



Résumé

Titre : Tuberculose du tube digestif

Auteur : Rim MOUFAKKIR

Directeur de thèse : Pr Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Antibacillaire, Endoscopie, Tube digestif, Tuberculose, Biopsie

La tuberculose digestive constitue l'une des formes les plus communes de la tuberculose extra pulmonaire, elle occupe le troisième rang après la forme pleurale et ganglionnaire. Elle s'observe à tous les âges de la vie, dans les deux sexes avec une sex-ratio de 1,1 et elle se caractérise par son polymorphisme clinique et radiologique et par les difficultés diagnostique qu'elle pose surtout avec la maladie de crohn et les tumeurs digestives.

Le diagnostic doit être évoqué en zone d'endémie devant toute symptomatologie abdominale. L'imagerie trouve des signes non spécifiques. Elle est évocatrice en cas de forte suspicion clinique et lorsqu'il existe d'autres localisations extra-abdominales. L'endoscopie reste l'examen idéal, permettant de visualiser les lésions et de réaliser de multiples biopsies en vue d'un examen histologique à la recherche d'un granulome ou de bacilles acido-alcoolrésistant à l'examen direct et à la culture. L'échoendoscopie peut guider les biopsies dans les atteintes du tube digestif haut et du rectum. La présence d'un granulome avec nécrose caséuse ou de bacilles acido-alcoolrésistant à l'histologie, bien que très spécifique de la tuberculose, est peu sensible dans le diagnostic de la tuberculose intestinale, et la culture n'améliore celle-ci que très peu. L'utilisation de la polymérase chaîne réaction, de l'interféron et d'autres outils peuvent être très utiles pour le diagnostic.

Le traitement est médical, dure six mois et repose sur une quadrithérapie pendant deux mois (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol), suivie d'une bithérapie pendant quatre mois (rifampicine, isoniazide). Des germes multirésistants ou ultrarésistants sont de plus en plus rapportés. Le traitement endoscopique ou chirurgical est réservé aux complications et aux séquelles.

Summary

Title: Digestive tract's tuberculosis

Author: Rim MOUFAKKIR

Thesis referee : Pr Yassine SEKHSOKH

Key words: Antibacillary, Endoscopy, Digestive tract, Tuberculosis, Biopsy

Digestive tuberculosis is among the most common forms of extra-pulmonary tuberculosis, ranking third after the pleural and lymph node form. It is observed at all lifestages, with a sex ratio of 1.1 and it is marked by its clinical and radiological polymorphism and by the diagnostic problems it raises, especially with crohn's disease and digestive tumours.

The diagnosis should be discussed in the endemic region in front of any abdominal complaints. Imaging reveals unspecific signs. It is meaningful in cases of high clinical suspicion and when there are other non-abdominal locations. The endoscopy is the ideal procedure, allowing you to visualize the lesions and to perform multiple biopsy for a histological study in order to look for a granuloma or acid-alcohol-resistant bacilli that are difficult to detect by direct study and culture.

Echo-endoscopy may be used to guide biopsy in cases of upper gastrointestinal tract and rectal disease, rare sites of digestive tuberculosis. The appearance of a granuloma with caseous necrosis or acid-alcohol-resistant bacilli on histology, although very tuberculosis-specific, is of poor sensitivity in the diagnosis of intestinal tuberculosis, and culture does little to increase it. The use of PCR test, interferon and other techniques can be very beneficial for diagnosis.

The treatment is medical, takes six months and is based on a quadruple therapy for two months (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol), followed by a dual therapy for four months (rifampicin, isoniazid). Multi-resistant or ultra-resistant germs are more and more encountered. Endoscopic or surgical treatment is used for complications and after-effects.

ملخص

العنوان : سل الجهاز الهضمي

المؤلفة : ريم مفكر

المقرر : الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الرئيسية : مضاد السل، التنظير، الجهاز الهضمي، السل، خزعات

يعد سل الجهاز الهضمي واحدا من أكثر أشكال مرض السل الغير رئوي شيوعاً ، ويحتل المرتبة الثالثة بعد سل غشاء الرئة و سل العقد الليمفاوية. يلاحظ هذا النوع في جميع الأعمار ، وفي كلا الجنسين بنسبة 1.1 و يتميز هذا الأخير بتعد أشكاله السريرية والإشعاعية والصعوبات التشخيصية التي يطرحها خاصة مع اورام الجهاز الهضمي و متلازمة كرون.

يجب أن يقترح التشخيص في المنطقة الموبوءة مع وجود أي أعراض باطنية. تجد الصور الإشعاعية إشارات غير محددة. وهي موحية في حالات الشكوك السريرية القوية وعندما تكون هناك مواقع أخرى خارج البطن. يبقى التنظير وسيلة الفحص المثالي ، ممكنا من تصوير الآفات وإجراء خزعات متعددة للفحص النسيجي حيثاً عن الورم الحبيبي أو العصيات الحمضية السريعة المقاومة بالفحص المباشر و الزراعة. يمكن علم التنظير الداخلي من توجيه الخزعات في الجهاز الهضمي العلوي والمستقيم ، وفي الأماكن النادرة من سل الجهاز الهضمي. وجود ورم حبيبي مع نخر شديد أو عصيات حمض سريعة تقاوم الأنسجة ، على الرغم من أنها محددة للغاية لمرض السل ، الا انها ليست حساسة للغاية في تشخيص السل المعوي ، و الزراعة لا تحسن ذلك كثيرا . يمكن أن يكون استخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل ، والإنترفيرون ، أدوات أخرى مفيدة للغاية في التشخيص.

العلاج الطبي. يستمر ستة أشهر ويستند إلى علاج رباعي لمدة شهرين (ريفامبيسين ، أيزونيايد ، بيرازيناميد ، إيثامبوتول) ، يليه علاج مزدوج لمدة أربعة أشهر (ريفامبيسين ، أيزونيايد). يتم الإبلاغ بشكل متزايد عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة أو فائقة المقاومة. العلاج بالمنظار أو العمليات الجراحية مخصص للمضاعفات و العواقب.



- [1] **Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016, OMS**
- [2] **Rapport sur la tuberculose dans le monde 2019**
- [3] **Rapport critique de l'OMS sur l'état de la tuberculose au Maroc**
- [4] **TUBERCULOSE. Principaux faits**
- [5] **Nguyen Duc C, Pha Hai B, Pham Van T, Ton That B^a, Huguier.M**
Tuberculoses compliquées du tube digestif. Acute intestinal tuberculosis. Annales de chirurgie. 2006, (5), 306-10
- [6] **Errougani A, Chkoff R, Assem A, et al.** La tuberculose duodénale révélée par une hématomèse grave. Med Maghreb, 1992, (32): 23-6
- [7] **Florent C, Rambaud JC.** Tuberculose digestive. Traité de gastroentérologie. Paris: Lavoisier, 2010, 1024p.
- [8] **Chavhan GE, Ramakantan R** Duodenaltuberculosis: radiological features on barium studies. J Postgrad Med, 2003, (49): 214-7
- [9] **Figoni J, Antoine D** Les cas de tuberculose déclarés en France en 2009 BEH, 2011, (11) : 258-260
- [10] **Lawn SD, Zumla AI** Tuberculosis Lancet, 2011 (378) : 57-72
- [11] **Tattevin P** What causes diagnosis delay in tuberculosis? Rev Prat, 2012 (62) : 487-489
- [12] **Organisation mondiale de la santé. Principaux faits. Tuberculose**
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [13] <http://www.anatjg.com/PeritoineIntra/SusMesocolique/Oesophage/oeso.cadre.html>

- [14] **Elsevier M** Estomac-Duodénum. Les fondamentaux de la pathologie digestive, 2014, 1/22
- [15] <http://www.anat-jg.com/PeritoineIntra/SousMesocolique/Jejuno-ileon/jej-ileon.cadre.html>
- [16] <http://www.anatjg.com/PeritoineIntra/SousMesocolique/Colon/colon.cadre.html>
- [17] <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/Rectum/rectum.cadre.html>
- [18] **Thomas M** The history of tuberculosis. RespiratoryMedicine .2006, (100) : 1862–70.
- [19] **Grosset J** Bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis. Rev Prat. 1990, (8):715-18.
- [20] **Cousins DV, Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, et al.** Tuberculosis in seals caused by a novel member of the Mycobacterium tuberculosis complex: Mycobacterium pinnipedi sp. Int J SystEvolMicrobiol. 2003, (53): 1305-14.
- [21] **Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JDA, van Soolingen D** Mycobacterium canetti, the smooth variant of M. tuberculosis, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. Emerg. Infect. Dis. 1998, (4): 631-34.
- [22] **Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas PE, Hermans PW, Koedam, MA Teppema KS, et al.** A novel pathogenic taxon of the mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: Characterization of an exceptional isolate from Africa. Inf. J. Syst. Bacteriol. 1997;47(4): 1236-45.

- [23] **Imaeda T** Desoxyribonucleic acid relatedness among selected strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium Bovis*, *Mycobacterium BCG*, *Mycobacterium microtii* and *Mycobacterium africanum*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1985;(3): 145-50.
- [24] **Cole ST** Comparative mycobacterial genomics as a tool for drug target and antigen discovery. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002,(36): 78-86.
- [25] **Niemann S, Rusch-Gerdes S, Richter E, Thielen H, Heykes-Uden H, Diel R** Stability of IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains in actual chains of transmission. *J. Clin. Microbiol.* 2000. 38(7): 2563-7.
- [26] **Serrano JE, Garrido Contreras AA, and Vizcaino LL** Considérations sur la tuberculose chez les animaux de compagnie. *Méd. Mal. Infect.* 1986 , (10): 556 -7.
- [27] **Suzuki Y., T. Matsuba, C. Nakajima.** Zoonotic aspect of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. *Kakkaku.* 2010;85(2): 79-86.
- [28] **Goulding JN, Stanley J, Saunders N and Arnold C** Genome-sequence-based fluorescent amplified-fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2000;38(3):1121-6.
- [29] **Shinnick, T. M. & Good RC.** Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect*, 1994(13): 884-901
- [30] **David J Weber. Peter A. Leone. William A. Rutala Neter.** Tuberculose pulmonaire, Précis de médecine interne Première édition 2011.
- [31] **Singh M, Mynak M L, Kumar L, Mathew J L, & Jindal S. K.** Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adult having pulmonary tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*, 2005;90(6), 624–28.

- [32] **Dharmadhikari A S, Mphahlele M, Venter K, Stoltz A, Mathebula R, et al.** Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2014,18(9), 1019–25.
- [33] **.Hemsker D, Caws M, Marais B, Farrar J** Tuberculosis in adults and in children. Chapter 2: pathogenesis. *SpringerBriefs in Public Health* 2015;e-book.
- [34] **Russell DG** Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol.* 2007 , (5):39-47.
- [35] **Dye C, Shale S, Dolin P, Pathani V, Raviglione MC** Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA*. 1999, (282):677–86.
- [36] **Clark-Curtiss, J.E., S.E. Haydel.** Molecular genetics of *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:517-549.
- [37] **DS Korbel, Schneider BE, Schaible UE** Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. *Microbes Infect.* 2008,(10):995-1004.
- [38] **DG Russell, Barry, 3rd CE, and Flynn, J. L** Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. *Science* 2010,(328) : 852-56.
- [39] **M Abouda, et al.** Prévention de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* 2014.
- [40] **CR Driver, SE Valway, WM Morgan, IM Onorato, KG Castro** Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. 1994, (272):1031—5.
- [41] **Perez-Velez CM, Marais BJ** Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012,(367): 348-61.

- [42] **Huchon G.** Tuberculose : infection et maladie. EMC – Pneumologie 2012,9(4):1-22.
- [43] **Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP** Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis. N Engl J Med 1990, (322): 422–7.
- [44] **Farmer PE, B. Nizeye, S. Stulac, S. Keshavjee** Structural violence and clinical medicine. PLoS Med. 2006,3 (10): 449.
- [45] **Keshavjee S, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, Mishustin SP, Andreev YG, Yedilbayev A, et al.** Treating multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: developing programs that address the linkage between poverty and disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008, (1136): 1-11.
- [46] **Ministère de la sante, Royaume du Maroc. Journée mondiale de lutte contre la tuberculose 2018**
<https://www.sante.gov.ma/Pages/actualites.aspx?IDActu=257>
- [47] **J C Palomino, Leão SC, Ritacco V, L Barrera, et al.** Tuberculosis 2007 from basic science to patient care Tuberculosis Textbook; First edition 2007.
- [48] **Chauhan A, Madiraju MV, Fol M, et al**
Mycobacterium tuberculosis cells growing in macrophages are filamentous and deficient in FtsZ rings. J Bacteriol 2006,(188): 1856-65.
- [49] **Goren, M. B, and Brennan, P. J.** Mycobacterial lipids : chemistry and biological activities. In Tuberculosis, 1979, 63-193.
- [50] **Draper and Daffe.** Tuberculosis and the Tubercle Bacillus. 2005, 261-273.
- [51] **Zuber, B, Chami, M., Houssin, C., Dubochet, J., Griffiths, G., and Daffe, M.** Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria in their native state. J Bacteriol 2008,(190) : 5672-5680.

- [52] **Hoffmann C, Leis A, Niederweis M, Plitzko J M, and Engelhardt H**
Disclosure of the mycobacterial outer membrane: cryo-electron tomography and vitreous sections reveal the lipid bilayer structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, (105) : 3963-3967.
- [53] **Mahfoud M, Sukumaran S, Hulsman P, Grieger K, and Niederweis M**
Topology of the porin MspA in the outer membrane of *Mycobacterium smegmatis*. *J Biol Chem* 2006, (281) : 5908-5915.
- [54] **Faller M, Niederweis M, and Schulz GE** The structure of a mycobacterial outer membrane channel. *Science* 2004, (303) : 1189-1192.
- [55] **Daffé M, and Draper P** The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv Microb Physiol* 1998, (39) : 131-203.
- [56] **Villeneuve M, Kawai M, Kanashima H, Watanabe M, Minnikin DE., and Nakahara H** Temperature dependence of the Langmuir monolayer packing of mycolic acids from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochim Biophys Acta* 2005, (1715) : 71-80.
- [57] **Villeneuve M, Kawai M, Watanabe M, Aoyagi Y, Hitotsuyanagi Y, Takeya et al.** Conformational behavior of oxygenated mycobacterial mycolic acids from *Mycobacterium bovis* BCG. *Biochim Biophys Acta* 2007, (1768) : 1717-1726.
- [58] **Bloch H, Segal W** Biochemical differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* grown in vivo and in vitro. *J Bacteriol* 1956, (72): 132-41.
- [59] **Neyrolles O, Hernandez-Pando R, Pietri-Rouxel F, et al.** Is adipose tissue a place for *Mycobacterium tuberculosis* persistence? *PLoS ONE* 2006, (1) : 43.
- [60] **Wayne LG** Microbiology of tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1982, (125) : 31-41.

- [61] **Harshey RM, Ramakrishnan T.** Rate of ribonucleic acid chain growth in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *J Bacteriol* 1977, (129): 616-22.
- [62] **Verma A, Sampla AK, Tyagi JS.** *Mycobacterium tuberculosis* rnp promoters: differential usage and growth rate-dependent control. *J Bacteriol* 1999, (181): 4326-33.
- [63] **Hampshire T, Soneji S, Bacon J, et al** Stationary phase gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* following a progressive nutrient depletion: a model for persistent organisms? *Tuberculosis (Edinb)* 2004, (84): 228-38.
- [64] **Kasarov LB, Moat AG** Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol* 1972, (110): 600-3.
- [65] **Sohaskey CD** Regulation of nitrate reductase activity in *Mycobacterium tuberculosis* by oxygen and nitric oxide. *Microbiology* 2005, (151): 3803-10.
- [66] **Clemens DL, Lee BY, Horwitz MA** Purification, characterization, and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* urease, a potentially critical determinant of host-pathogen interaction. *J Bacteriol* 1995, (177): 5644-52.
- [67] **Sendide K, Deghmane AE, Reytrat JM, Talal A, Hmama Z** *Mycobacterium bovis* BCG urease attenuates major histocompatibility complex class II trafficking to the macrophage cell surface. *Infect Immun* 2004, (72) : 4200-9.
- [68] **Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R** Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2012, (12): 201–9.

- [69] **Pereira Arias-Bouda L, Nguyen L, Ho L, et al.** Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. *J Clin Microbiol* 2000,(38) :2278—83
- [70] **Boehme C, Molokova E, Minja F, et al.** Detection of Mycobacterial lipooligosaccharide with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005,(99) :893—900.
- [71] **Guillet-Caruba C, V. Martinez, F. Doucet-Populaire.** Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *Rev Med Interne* 2014;0248-8663.
- [72] **Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al.** Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998, (393): 537-44.
- [73] **Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, et al.** Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997,(94): 9869-74.
- [74] **Naya H, Romero H, Zavala A, Alvarez B, et Musto H** Aerobiosis Increases the Genomic Guanine Plus Cytosine Content (GC%) in Prokaryotes. *Journal of Molecular Evolution* 2002, (55) : 3,260-264.
- [75] **Poulet, S. & Cole ST** Repeated DNA sequences in mycobacteria. *Archives of Microbiology* 1995,163 (2); 79-86.
- [76] **Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose .Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène 2013**
- [77] **Ndiaye A.R, Klotz F.** Tuberculose abdominale. *EMC - Gastro-entérologie* 2012

- [78] **Dafiri R et Imani F.** Tuberculose abdominale. EncyclMédChir Radiodiagnostic - Appareil digestif, 2001, 12 p.
- [79] **Musoglu A, Ozutemiz O, Tekin F, et al** Esophagealtuberculosis mimickingesophagealcarcinoma. Turk J Gastroenterol16(2):105–7
- [80] **Harmouchi N, Essaid A, Sebti MF** Tuberculose primitive de l’oesophage. Thèse de doctorat de médecine, 1993, Rabat n° 23
- [81] **Lezar S, Mestour M, Kadiri R.** Imagerie de la tuberculose abdominale.J Radiol2006, (87):1470–1.
- [82] **Bernier J.** Gastroentérologie. Paris: Flammarion; 1986, 1639p.
- [83] **Debray C, Geffroy Y.** Les maladies du tube digestif. 1977, 819p.
- [84] **E. Noël-Savinaa, D. Le Méeb, K. Tanguy-Lainéc, R. Descourta.** Atteinte œsophagienne d’une tuberculose, Revue de Pneumologie clinique. 2012,(68) : 361—363
- [85] **I. Diallo, T. Omar Soko, A. RajackNdiaye, F. Klotz.** Tuberculose abdominale, EMC - Gastro-entérologie, 2020,37p
- [86] **Akgun Y.** Intestinal and peritonealtuberculosis, Can J Surg 2005, (48):131–6.
- [87] **Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, Sadoon SA, Bannatyne R, Khan Y.** Tuberculosis in the belly: areviewof 46 cases involving the gastro-intestinal, tract and peritoneum. Scand J Gastroenterol 2001, (36) :528–32.
- [88] **Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R.** Abdominaltuberculosis. World J Gastroenterol 2003, (9) :1098–101.
- [89] **Rao YG, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK.** Gastroduodenaltuberculosismanagement guidelines, based on a large experience and areviewof the literature. Can J Surg 2004,(47):364–8.

- [90] **Elder NC.** Extrapulmonary tuberculosis. A review. Arch Fam Med.1992, (1) :91–8.
- [91] **Minion J, Madhukar P, Ramsay A, Menzies D, Greenaway C.** Comparison of LED and conventional fluorescent microscopy for detection of acid fast bacilli in a low incidence setting. PLoS One 2011.
- [92] <http://www.institutpasteur.nc/>
- [93] **Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C.** Current perspectives on drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex: the automated non-radiometric systems. J Clin Microbiol 2006, (44) :20—8.
- [94] **Gravet A, Souillard N, Habermacher J, Moser A, Lohmann C, Schmitt F, et al.** Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. Pathol Biol 2011, (59) :32—8.
- [95] **Jabri H, et al.** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Revue de Pneumologie clinique (2016)
- [96] **Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al.** Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB. N Engl J Med 2006, (355) :1539—50.
- [97] **Arias M, Mello FC, Pavon A, Marsico AG, Alvarado-Galvez C, Rosales S, et al.** Clinical evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of tuberculosis. Clin Infect Dis 2007, (44):674—80.

- [98] **Musa HB, Ambroggi M, Soutto A, Ängeby K.** Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a nitrate reductase assay applied directly on microscopy-positive sputum samples. *J Clin Microbiol* 2005(43) :3159—61.
- [99] **Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, Portales F, Palomino JC.** Comparative evaluation of nitrate reduction assay, the MTT test and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2005,(55):500—5.
- [100] **Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010,(363):1005—15.
- [101] **Chalya PL, Mchembe MD, Mshana SE, Rambau PF, Jaka H, Mabula JB.** Clinicopathological profile and surgical treatment of abdominal tuberculosis: a single centre experience in northwestern Tanzania. *BMC Infect Dis* 2013, (8):270.
- [102] **Alvares JF, Devarbhavi H, Makhija P, Rao S, Kottoor R.** Clinical, colonoscopic, and histological profile of colonic tuberculosis in a tertiary hospital. *Endoscopy* 2005, (37):351—6.
- [103] **Boehme C, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al.** Feasibility, diagnostic accuracy and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study. *Lancet* 2011,(377) :1495—505.
- [104] **Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Boehme C, Richter E.** Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011, (49) :1202—4.

- [105] **Amarapurakar DN, Patel ND, Amarapurakar AD.** Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004, (52):863–7.
- [106] **Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, et al.** Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 2010, (105): 642–51.
- [107] **Patel B, Yagnik VD.** Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *Clin Exp Gastroenterol* 2018, (11):97–103.
- [108] **Jin T, Fei B, Zhang Y, He X.** The diagnostic value of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017, 23(1):3–10.
- [109] **Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR.** Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014, 44(2):435–46.
- [110] **Kumar S, Bopanna S, Kedia S, Mouli P, Dhingra R, Padhan R, et al.** Evaluation of Xpert MTB/RIF assay performance in the diagnosis of abdominal tuberculosis. *Intest Res* 2017, 15(2):187–94.
- [111] **Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al.** Interferon release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011, (37):88—99.

- [112] **Ng SC, Hirai HW, Tsoi KK, Wong SH, Chan FK, Sung JJ, et al.** Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol* 2014, 29(9):1664–70.
- [113] **Jung HJ, Kim YH, Kim YS, Jeong SY, Park SW, Seo JY, et al.** Differences in clinical manifestations according to the positivity of interferon- γ assay in patients with intestinal tuberculosis. *Gut Liver* 2016, 10(4):649–52.
- [114] **David J Weber. Peter A. Leone. William A. Rutala Neter.** tuberculose pulmonaire. Précis de médecine interne. Première édition 2011.
- [115] **Billya, D. Lévy-Bruhlb C.** Vaccin BCG et place de l'intradermoréaction en 2006 *La Revue de médecine interne*. 2007, (28) :151–160
- [116] **D. Lévy-Bruhl, Y. Barrault, B. Decludt, V. Schwoebel** Faut-il arrêter le BCG ? *Médecine et maladies infectieuses*. 2003, (33) :188s–192s
- [117] **Y Teklali, F. Ettayeb, A. Afifi, A.M. Tazi, M. Benhammou** la laparoscopie diagnostique chez l'enfant: à propos de 68 cas, *Journal de pédiatrie et de puériculture* no 4, 2003
- [118] **J-P. Zellweger, Ligue pulmonaire Suisse, Berne J. Barben, Ostscheizer Kinderspital, St-Gall J. Hammer,** Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant, *erlinik beider Basel, Bâle Paediatrica* .2007, (4) : 126
- [119] L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique, France. *Médecine et maladies infectieuses* 2004, (34) : 358–63

- [120] **L'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine**
Revue des Maladies Respiratoires.2003, (6) : 733
- [121] **Steichen O, Ranque B** L'intradermoréaction à la tuberculine et les dosages d'IFN- γ dans le diagnostic étiologique des granulomatoses systémiques. La Revue de médecine interne 2008, (29) :15–27
- [122] **Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al.** Interferon release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011, (37) :88—99.
- [123] **Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al.** Specific detection of tuberculosis infection: an interferon based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004, (170) :59—64.
- [124] **WHO strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB).** Report of the tenth meeting. Geneva: WHO, 2010 : p 9
- [125] **Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, et al.** Ascitic fluid gamma interferon concentrations and adenosine desaminase activity in tuberculous peritonitis. Gut 1995, (36) :419—21.
- [126] **H. Jabri, N.L., W. El Khattabi , H. Afif.** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Elsevier, 2016: p 5.
- [127] **Centers for Disease Control Prevention. Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection — United States, 2010.** Morb Mortal Weekly Report 2010, (59) :5

- [128] **Rao YG, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK.**Gastroduodenaltuberculosis management guidelines, based on a large experience and a review of the literature. *Can J Surg* 2004, (47) :364–8.
- [129] **Kapoor VK, Sharma LK. Abdominal tuberculosis. Br J Surg** 1988, (75):2–3
- [130] **Engin G, Acunas, B, Acunas, G, Tunaci M.** Imaging of extrapulmonarytuberculosis. *Radiographics* 2000, (20):471–88.
- [131] **Martinez Tirado P, Loez De Hierro Ruiz M, Martinez Garcia R, Martinez Cara JG, Martin Rodriguez MM, Castilla castellano MM.** Intestinal tuberculosis. A diagnostic challenge. *GastroenterolHepatol* 2004, (27):43–4.
- [132] **Misra SP, Misra V, Dwivedi M, Gupta SC.** Colonic tuberculosis: clinical features, endoscopic appearance and management. *J GastroenterolHepatol* 1999, (14):723–9.
- [133] **Anand BS, Schneider FE, Zaatari FA, Shawar RM, ClarridgeFE, Graham DY.** Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimen. *Am J Gastroenterol* 1994, (89): 2248–9.
- [134] **Hamberger CA** De la tuberculose de l'oesophage. *Acta Oto-Laryng*, 1945, (33):281–8
- [135] **Changal KH, Hameed-Raina AB, Parra R, et al.** Esophageal tuberculosis; a rare cause of odynophagia: a case report. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2013, (62):349–51
- [136] **Marshall JB** Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*, 1993, (88):989–99

- [137] **Jain SK, Jain S, Jain M, et al.** Esophagealtuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 2002, (97):287–91
- [138] **Harmouchi N, Essaid A, Sebti MF** Tuberculose primitive de l'oesophage. Thèse de doctorat de médecine, Rabat n° 23, 1993
- [139] **Benelberhdadi I, Ibrahimi A, Ajana FZ, et al.** La tuberculose oesophagienne à propos de quatre observations avec revue de la littérature. *Acta Endoscopica*, 2001, 31(4):521–31
- [140] **Fahmy AR, Guindi R, Farid A** Tuberculosis of the oesophagus, 1969, (24):254–6
- [141] **Fang HY, Lin TS, Cheng CY, Talbot AR.** esophagealtuberculosis: a rare presentation with massive hematemesis. *Ann Thorac Surg*, 1999, (68):2344–6.
- [142] **Abid S, Jafri W, Hamid S, Khan H, Hussainy A.** Endoscopic features of esophagealtuberculosis. *Gastrointest Endosc*, 2003, (57):759–62.
- [143] **Frieden RF, Sterling TR, Munsiff SS, et al** Tuberculosis. *Lancet*, 2003, (362):887–99
- [144] **Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C, et al.** Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation, 1991, (338): 364–6
- [145] **Pai M, Zwerling A, Menzies D** Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, (149): 177–84
- [146] **Gome J, Antunes A, Carvalho A, et al.** Dysphagia as a manifestation of esophagealtuberculosis: a report of two cases. *J Med Case Rep*, 2011, (5):447

- [147] **Newman RM, Fleshner PR, Lajam FE, et al** Esophagealtuberculosis: a rare presentationwithhematemesis. Am JGastroenterol, 1991, (86): 751–5
- [148] **Iwamoto I, Tomita Y, Takasaki M, et al.** Esophagoaorticfistulacaused by esophagealtuberculosis: report of a case, SurgToday, 1995 : 381–4
- [149] **Nagi B, Lal A, Kochhar R, Bhasin DK, Gulati M, Suri S, et al.** Imaging of esophagealtuberculosis: areview of 23 cases. Acta Radiol2003, 44(3):329–33.
- [150] **Gordon AH, Marshall JB** Oesophagealtuberculosis: definitivediagnosis by endoscopy. Am J Gastroenterol, 1990, (85):174–7
- [151] **Musoglu A, Ozutemiz O, Tekin F, et al** Esophageal tuberculosismimickingesophagealcarcinoma. Turk J Gastroenterol, 2005,16(2):105–7
- [152] **KLIMACH D.E.OMEROD LP.** -Gastrointestinaltuberculosis ; aretrospectivereview 109 cases in a district generalhospital .Quart J Med.1985, (221) :569-78
- [153] **Rathi P, Gambhire P.** Abdominal tuberculosis. J AssocPhysiciansIndia2016;64(2):38–47.
- [154] **Rao YG, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK.** Gastroduodenaltuberculosis management guidelines, based on a large experience and areview of the literature. Can J Surg2004;(47) :364–8.
- [155] **.Choi EH, Coyle WJ.** Gastrointestinaltuberculosis. Microbiol Spectrum 2016,4(6) :7-14
- [156] **Choi EH, Coyle WJ.** Gastrointestinaltuberculosis. Microbiol Spectrum 2016,4(6) :7-14

- [157] **Misra D, Rai R.** - Gastrictuberculosis. Am J Gastroenterol. 1988, (83) : 203-4.
- [158] **Dao T, Lecointre I.** Tuberculose gastrique et immunodépression. Gastroenterol Clin Biol. 1991, (15) : 864- 5.
- [159] **Chourak M, Sall I, El faricha El hassan Alami, et al.** Duodenal tuberculosisrevealed by duodenalstenosisJ AfrHepatoGastroenterol.2007, (1): 100–102
- [160] **Chavhan GE, Ramakantan R** Duodenaltuberculosis: radiologicalfeatures on bariumstudies. J Postgrad Med, 2003, (49): 214-7
- [161] **Achour A, Garnier J, Saissy JM, et al.** Tuberculose duodénale associéeà une tuberculose ganglionnaire. Med Trop, 1984, (44): 285-9
- [162] **Tanguy B, Blais J, Deeljore R, et al.** Tuberculose multiloculairedu tube digestif : duode´nale, je´junale et ile´ocæcale. PresseMed, 1986, (15): 2251-2
- [163] **Raul SK, Das NA, Vakil R, et al.** Duodenaltuberculosis presenting as gastricoutlet obstruction. Indian J Surg, 2003, (65): 277-9
- [164] **Monod Broca, Ph, Testas P, Cohen R,** La tuberculose ganglionnaire abdominale sus mésocolique: A propos de 3 observations Ann chir 1966, (20) :760-766.
- [165] **A. Errougani, R. Chkoff, A. Assem, F. Mansouri, S. Balafrej.** Duodenaltuberculosisrevealed by an important hematemesis Service des Urgences Chirurgicales Viscérales (Pr. S. Balafrej) C.H.U Avicenne, Rabat, Maroc. (2) Service d'Anatomie pathologie.Médecine du Maghreb 1992 n°32

- [166] **Agrawal S, Shetty SV, Bakshi G** Primaryhypertrophictuberculosis of the pyloroduodenal area: report of 2 cases. *J Postgrad Med*, 1999, (45): 10-2
- [167] **Rao YG, Pande GK, Sahni P, et al.**Gastroduodenaltuberculosis management guidelines, based on a large experience and areview of the literature. *Can J Surg*, 2004,(47): 364-8102
- [168] **Akinoğlu A, Bilgin I.** Tuberculouseritis and peritonitis. *Can J Surg*1988, (31):55–8.
- [169] **Tripathi PB, Amarapurkar AD.** Morphologicalspectrum of gastrointestinaltuberculosis. *Trop Gastroenterol*2009, (30):35–9.
- [170] **Patel N, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al.** Gastrointestinalluminaltuberculosis: establishing the diagnosis. *JGastroenterolHepatol*2004, (19):1240–6.
- [171] **Bhatt S, Roy S, Bhardwaj N, Tandon A, Singh VK, Jain BK, et al.**Kaleidoscopicview of boweltuberculosis on multi-detector computedtomography (CT) enterography–A novel technique unfolding an archaicdisease. *Pol J Radiol*2017, (82):783–91.
- [172] **Kalra N, Agrawal P, Mittal V, Kochhar R, Gupta V, Nada R, et al.** Spectrum of imagingfindings on MDCT enterography in patients withsmallboweltuberculosis. *Clin Radiol*2014, 69(3): 315–22.
- [173] **Nagi B, Sodhi KS, Kochhar R, Bhasin DK, Singh K.** Small boweltuberculosis: enteroclysisfindings. *Abdom Imaging* 2004,29(3): 335–40.
- [174] **Krishna S, Kalra N, Singh P, Kochhar R, Gupta R, Singh R, et al.** Small-boweltuberculosis: A comparative study of MR enterography and small-bowelfollow-through. *AJR Am J Roentgenol*2016, 207(3): 571–7.

- [175] **Rana SS, Sharma V, Sharma R, Nada R, Gupta R, Bhasin DK.** Capsule endoscopy in smallbowelCrohn'sdisease and Tuberculosis. 2017,47(2):113–8.
- [176] **Sharma R.** Abdominal tuberculosis. Imaging Science Today.2009:146.
- [177] **Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK.** Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. World J Gastroenterol2014, 20(40):14831–40.
- [178] **Park YS, Jun DW, Kim SH, Lee HH, Jo YJ, Song MH, et al.** Colonoscopyevaluationafter short-term anti-tuberculosis treatment in nonspecificulcers on the ileocecal area. World J Gastroenterol2008,(14): 5051–8.
- [179] **Puri AS, Vij JC, Chaudhary A, Kumar N, Sachdev A, Malhotra V, et al.**Diagnosis and outcome of isolated rectal tuberculosis. Dis Colon Rectum 1996, (39):1126–9.
- [180] **Abdul-Ghaffar NU, Ramadan TT, Marafie AA.**Abdominal tubercu-losis in Ahmadi, Kuwait: aclinico-pathologicalreview.1998, (28):137–9.
- [181] **Lee YJ, Yang SK, Myung SJ, Byeon JS, Park IG, Kim JS, et al.**The usefulness of colonoscopicbiopsy in the diagnosis of intestinal tuberculosis and pattern of concomitant extra-intestinal tuberculosis. Korean J Gastroenterol.2004, 44(3):153–9.
- [182] **.Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. Postgrad Med J** 1998,(74):459–67.
- [183] **Bronstein JA, Caumes JL, Rousset J, Richecoeur M, Lipovac AS.**Pathologie de la valvule de Bauhin. EMC (Elsevier Masson SAS,Paris), Gastroentérologie, 2004.

- [184] **World HealthOrganization.** Rapport 2010 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Global Tuberculosis Control; 2010 : p. 1-7.
- [185] **Aït-Khaled N., Enarson D.** Tuberculose. Manuel pour les étudiants en Médecine. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. 1999 : p. 11-20.
- [186] **Florent C, Rambaud JC.** Tuberculose digestive. Traité de gastroentérologie.Paris: Lavoisier; 2010 : 1024p.
- [187] **Collège national de pharmacologie médicale.Antituberculeux (généralités).**2017.<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-generalites>
- [188] **Perriot J, Chambonnet E, Eschaliér A.** Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Rev Mal Respir. 2011, 28(4):542-55.
- [189] **Parvaiz AK.** Oculartoxicitywithethambutoltherapy: timelyrecaution. Lung India. 2015,32(1):1-3.
- [190] **Hindlet P, Lemaitre F.** Médicaments antituberculeux de 2e ligne .Antituberculeux. 2013 : p 943
- [191] **Coudert P, Rubat-Coudert C.** Les médicaments antituberculeux. Actualités Pharmaceutiques. 2017 ,56(568):25-9.
- [192] **Fonds des Affections Respiratoires.Diagnostic et traitement de la tuberculose,** manuel pratique, recommandations destinees au corps medical. FARES asbl, 2010
- [193] **Aubry P.** Tuberculose. Actualités 2016. 7 novembre 2016.http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose_sida.pdf
- [194] **World Health Organisation Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.** Geneva, World HealthOrganization, 2010.

- [195] **Zumla A, Nahid P, Cole ST.** Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov.* 2013,12(5):388
- [196] **Rieder HL.** Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 : p 24-25.
- [197] **Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires.** L'étude d'observation d'un traitement de neuf mois contre la TB-MR en Afrique. <https://www.theunion.org/francais/nos-activites/assistance-technique/tuberculosis-and-mdr-tb/%20multidrug-resistant-tb-mdr-tb>
- [198] **Zellweger JP.** La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. *Rev Mal Respir.* 2011,(28) :1025-33.
- [199] **Benfenatki N.** La tuberculose multirésistante. *Rev Med Interne.* 2009,(30):268-72.
- [200] **Bouvet É.** Quels sont les problèmes posés par la tuberculose en France en 2003 ? *MS Med Sc.* 2003,19(11):1146-51.
- [201] **Julia BALLOUHEY. Boris MELLONI.** Modalités de traitement de la tuberculose. *Actualités pharmaceutiques.* n° 568 .2017
- [202] **Aston NO.** Abdominal tuberculosis. *World J Surg* 1997, (21):492–9.
- [203] **Ha HK, Ko GY, Yu ES, Yoon K, Hong WS, Kim HR, et al.** Intestinal tuberculosis with abdominal complications: radiologic and pathologic features. *Abdom Imaging* 1999, (24):32–8.
- [204] **Bhasin DK, Sharma BC, Dhavan S, Sethi A, Sinha SK, Singh. K.** Endoscopic balloon dilation of ileal stricture due to tuberculosis. *Endoscopy* 1998,(30):44.

- [205] **Abiteboul D, Antoun F, Bessa Z et al.** Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir.* 2003, (20):7S3-4.
- [206] **Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H et al.** Traitement de la tuberculose. *RevPneumol Clin.* 2015,71(2-3):122-9.
- [207] **Mandavdhare HS, Singh H, Sharma V.** Recent advances in the diagnosis and management of abdominal tuberculosis. *EMJ Gastroenterol* 2017, 6(1):52–60.
- [208] **PratapMouli V, Munot K, Ananthakrishnan A, Kedia S, Addagalla S, Garg SK, et al.** Endoscopic and clinical responses to anti-tubercular therapy can differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017, 45(1):27–36.
- [209] **Mukewar S, Mukewar S, Ravi R, Prasad A, Dua SK.** Colon tuberculosis: endoscopic features and prospective endoscopic follow-up after anti-tuberculosis treatment. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012, (3):24.
- [210] **Fekih L, Fenniche S, Boussoffara L et al.** Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. *Rev Mal Respir.* 2010,27(7):673-8.
- [211] **Smith SM, Malin AS, Lukey PT, Atkinson SE, Content J, Huygen K, et al.** Characterization of human *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin-reactive CD8⁺ T cells. *Infect Immun* 1999,(67):5223–30.
- [212] **Hagan P.** Routine vaccination for tuberculosis ends in UK. *BMJ* 2005, (331):128.
- [213] **Huygen K.** DNA vaccines: application to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, (2):971–8.

- [214] **Lefèvre P, Denis O, Dewit L, Tanghe A, Vandebussche P, Content J, et al.** Cloning of the gene encoding a 22-kilodalton cell surface antigen of *Mycobacterium bovis*. BCG and analysis of its potential for DNA vaccination against tuberculosis. *Infect Immun* 2000, (68): 1040–7.
- [215] **Tanghe A, Lefèvre P, Denis O, Dsouza S, Braibant M, Lozes E, et al.** Immunogenicity and protective efficacy of tuberculosis DNA vaccines encoding putative phosphate transport receptors. *J Immunol* 1999,(162):1113–9.
- [216] **Romanus V.** First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990, (65):32–5.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلة صحة مريض هدي في الأول.
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 121

سنة : 2020

سل الجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة ريم مفكر

المزودة في 15 يونيو 1993 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مضاد السل؛ التنظير؛ الجهاز الهضمي؛ السل؛ خزعات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد رشيد عبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة