

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 129

**Critères diagnostiques de la tuberculose
pulmonaire a microscopie négative**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Yassine OUFKIR

Né le 02 Décembre 1982 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative - Intradermoréaction à la tuberculine –
Radiographie thoracique.

JURY

Mr. GH. IRAQI

Professeur de Pneumo-ptisiologie

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo-ptisiologie

Mme. S. MOULINE

Professeur de Pneumo-ptisiologie

Mr. A. ABID

Professeur de Pneumo-ptisiologie

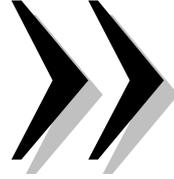
Mme. J. BENAMOR

Professeur de Pneumo-ptisiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



[فأما من ثقلت موازينه
فهو
في عيشة راضية]



سورة القارعة: الآية: 7

Dédicaces

اهداءات

الإهداء الأول إلى رسول الله صلى الله عليه و سلم

لقد عرفتك يا خليل الله ، فتغيرت حياتي بك ،
فكل ما أنا فيه و أهلي من الخير أدين لك به ، هو ملكك
فكيف أهديك شيء تملكه أصلا ، بل كيف أهديك نفسا ، أنت سر هدايتها
و كيف أهديك عملا لا يليق بك و لا صاحبه

حسبي أني أحببت أن أنذكرك و أصلي عليك
صلاة ننتفع منها نحن أولا
حسبي أني أحب أن تذكر و أن تحب
أصلي عليك
في مقدمة إهدائاتي...

قبل أن أنكر كل الخلق . .
يا سيد الخلق

الإهداء الثاني إلى والدي :

كنتم أكثر الخلق تعباً من أجلي ، حملتموني ، طفلاً و شاباً ، حملتم همومي ، ملبسي ، طعامي ، اجتزتم معي امتحاناتي ، دعاؤكم معي عصمني على خطأي و هو سر توفيقِي الأعظم ، هل أسوى شيئاً بدونكم ، أم تراني وفيت شيئاً من حقكم
لا و الذي عظم شأنكم ، ما وفيت ، ما زلت أخذ و أنتم تعطون

اليوم أعبّر عن امتناني ، حبي ، عرفاني ، سعادتي بسعادتكم بي ، و أن وجودكم هو الوجود الأهم في حياتي ، و أن أعظم أمنياتي و أخلص دعواتي أن أراكم في الجنة سعداء تتنعمون

الإهداء الثالث إلى إخوتي :

إلى أختي ، المهندسة القديرة ، و الأم الحنوننة ، نسمة اللطف و الرحمة
على العباد ، ناصرتي و أستاذتي و صاحبة الأفضال علي ، لطيفة ، ثم
إلى زكرياء صهري و أخي ، بارك الله لكما و أنشأ يحيى رجلا صالحا
عالما

إلى الأستاذة الجامعية أية الله ، دمت أية في الإيمان و التفوق الطبي
،قدوتي في التضحية و الصبر و المثابرة ،أفضالك علي سابقة، ثم إلى
زوجك مولاي عبد الواحد ، بارك الله لكما و أتم حملك علي خير
إلى الدكتور طارق نصفي الثاني ، رزقك من خيري الدنيا و الآخرة، ثم
إلى سهام ، أتم الله الحمل علي خير
إلى شاكر ، قائد المستقبل و الموهبة الكامنة ، أرى فيك ملامح العظمة و
سمات الرجولة

لإلى يحيى ابن أختي و قررة عيني ، الفرد الأصغر و الأطهر في العائلة،
لقد كنت في شهورك الأولى لنا مصدرا متجددا للسعادة و البهجة ،أسأل
الله أن ينشأك صالحا مصلحا، سعيدا طيبا ، و أن تدوم لك الابتسامة .

الإهداء الرابع إلى عائلتي الكبيرة:

خالاتي كريمة و مجيدة ، خالي مولاي أحمد ، أعمامي الحجاج إبراهيم و
مولاي عبد الوهاب و عمر و محمد و عمتي حليلة و أبناءكم و كل
أرحامنا ، رضي الله عنكم و دامت لكم المسرات.

الإهداء الخامس إلى إخوتي :

إلى هؤلاء الأحاباب الذين عرفتهم في هذه السنوات ، إلى هؤلاء جمععتني معهم الدراسة و السفر و الرياضة و السعي في الخير ، إلى هؤلاء الذين ازدادت حياتي معهم معنى ، إلى هؤلاء الذين احتل كل منهم مكانة في قلبي قلت أو كثرت نصيبا مفروضا
أذكركم بالترتيب الأبجدي ، هذه قسمتي فيما أملك
أمين ، أمين و أمين ، أشرف ، أيمن ، إسماعيل ، إبراهيم ، بدر ، مهدي ، مهدي و مهدي ، مصطفى مرجان ، محمد و محمد ، سلمان ، عبد العزيز ، عبد الرحيم ، سعد ، الحبيب ، وليد ، خالد ، يونس ، عبد الوهاب ، كريم ، و
النشأ: معاذ و خالد، حمزة و أحمد ...

الإهداء السادس إلى العظماء، العلماء و الشهداء :

منكم نستلهم معاني الحياة و حقائق الوجود ، من علمكم و تضحياتكم و أخلاقكم ، نثق بأن الطمع في المادة وهم ، و أنه لا بد من الطمع في الخلود إلى هؤلاء الذين شرفت بلقباهم و تعلمت منهم ، أو شرفت بالقراءة عنهم
أو لهم
لكم كل الإجلال و التقدير

الإهداء السابع إلى المرضى الذين شملهم البحث و جميع مرضى السل في المغرب :

لقد تجولت في أنحاء سلا و تمارة و الرباط ، و رأيت الظروف الصعبة
التي تعيشون فيها
لم أكن أأدي عملا تقنيا فحسب ، بل كنت إنسانا ، تدمع عيني و يخشع قلبي
حين أستشعر أن سبب مرضكم هو فقركم و ظروف حياتكم ، و أنكم
تستحقون الحياة الكريمة و أن واجبنا كبشر قبل أن نكون أطباء و بعد أن
نكون أطباء أن نعمل لكي تحيوا حياة تليق بالإنسان .

Remerciements

∞ A notre maître et président de thèse Monsieur le

professeur : Ghali Iraqi ∞

Professeur De pneumologie et phtisiologie

Nous sommes flattés par l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le présider.

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

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



*✧ À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur : Jamal Eddine Bourkad. ✧
Professeur De pneumologie et phtisiologie*

Vous avez accepté de diriger notre travail, vous nous avez aidé le long de sa réalisation, en ne ménageant ni votre temps ni vos efforts.

Votre compétence votre modestie et surtout votre gentillesse, nous ont énormément marqué.

Que votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel soient pour nous un exemple à suivre.

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

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration.



*∞ A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur Soumia Mouline. ∞
Professeur De pneumologie et phthisiologie*

La sympathie de votre accueil et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, nous ont profondément marqué.

Vous voir siéger parmi notre honorable jury de thèse, est pour nous un grand honneur.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et notre profond respect pour vos qualités humaines et scientifiques.



∞ A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur : Ahmed abid ∞
Professeur De pneumologie et phtisiologie

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre honorable jury.

Votre compétence, votre sens du travail bien fait, et votre sympathie font de vous un exemple à suivre.

Nous vous remercions, et vous exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.



مولاه إلى الفقير الطبيب يقول
الراجي رحمته المبتغي رضاه
و داء السل إن لم تجد الدليل
من نظر للجرم و إيجاب التحليل
و لم يشفك من العرض الغليل
فانظر إلى الأشعة نظرا أصيل
و لا حظ تطور العرض و أثر الدوا
فيه تكشف ما خفا و انطوى
و إن تعذر لك النظر و التنقيب
فعليك بهذا البحث القريب
تناولنا فيه بالعرض و التحليل
مناقشة الأدلة دليلا دليل
جمعهم و افتراقهم و أقوى ترجيح
و مقارنة بغيرنا شرحا و توضيح
و تم البحث في سبعة و منتين
من ملفات المرضى من الجنسين
قاطنين في الرباط و الأرجاء
شخصوا و عولجوا بمضادات الداء
بهاه تم العمل و الحمد لله
العليم الشافي لا مدبر سواه

و الشكر موصول لأستاذنا البورقادي
و معه لكل معلم هادي
و لعودة ، و عبید و مولین ، و العراقي
عرفناهم بالعلم و الخلق الراقي

و لأسلافنا الأطباء العظماء
جامعي التقى و نور العلماء
للغرابي و ابن حيان و ابن سينا

أول من شخص السبل داء

و الدعا كل العرفان لوالدينا
من تجشموا العناء و بذلوا الثميننا

و مهما يبلغ الطب في كل داء
و مهما نصل في الكشف و الدواء
فإننا محاطون بأسباب الفناء
و ذائقو الموت ذاك أمر السماء
و محشورون و الحساب عظيم
لا ينفع يومها إلا قلب سليم
فالله الرحيم نرجوا أن وجود
و هو العفو الغفور الودود

و صادق على هذا المتن العلما
في فن الأدب و في اللغة الحكما
و صل اللهم على من نوره سرى
من للعلم و الحق دعى و انبرى
رسول الهدى و سيد الورى
محمد خير من وطأ الثرى

Sommaire

Introduction	1
Epidémiologie	4
1- Dans le monde :	5
2- Au Maroc :	8
Matériel et méthodes	10
1. Mode de recrutement :	11
2. Critères d'inclusion	11
3. Collecte d'information :	11
4 .Nombre prévu de dossiers étudiés :	17
5. Durée estimée de l'étude :	17
6 .Programme prévisionnel de l'étude :	17
7. Difficultés rencontrées :	17
8. Etude statistique :	18
Résultats	19
1. Epidémiologie :	20
1- Sexe :	20
2- Age :	20
3- Région d'habitat:	21
2. Antécédents :	21
3- Les groupes :	21
1- Epidémiologie :	23
2- Antécédents :	24
3- Signes cliniques :	25

4- Signes radiologiques :.....	28
1- Radiographie thoracique :	28
2- Tomodensitométrie thoracique :	33
5- L'intradermoréaction à la tuberculine :	34
6- Bactériologie :	37
7- Bronchoscopie :	37
8- Bilan biologique :.....	38
9- Autres localisations de tuberculose associées à la TPM- :	39
10- Traitement antibiotique non spécifique	40
11- Traitement anti-bacillaire	41
12- Evolution	42
13- L'association des critères :.....	43
Discussion	45
1- L'âge :	46
2- La clinique :	47
3- Intradermoréaction :	50
4- Aspects radiographiques :.....	53
5. Bronchoscopie:	56
6. Nouvelles méthodes diagnostiques :.....	58
a) Les techniques d'amplification génique :	58
b) Dosage de l'interféron gamma :	59
7- Les associations des critères pour le diagnostic de la TPM-:	60
Conclusion	65
Résumés	68
Références	78

Abréviations

TPM- : tuberculose pulmonaire à microscopie négative

TPM+ : tuberculose pulmonaire à microscopie positive

TP : tuberculose pulmonaire

TB : tuberculose

BK : bacille de Koch

BAAR : bacille acido-alcolo-résistant

VIH : virus d'immunodéficience humaine

IDR : intradermoréaction à la tuberculine

VS : la vitesse de sédimentation

CRP : C protein reactive

TDM : tomодensitométrie

SRHZE : **S** : streptomycine

R : rifampicine

H : isoniazide

Z : pyrazinamide

E : Ethambutol

P : indice de person

s : significative

ns : non significative

p : indice de person

AP : amoxicilline protégé

PCR : polymérase chain Reaction

Introduction

La tuberculose constitue toujours un problème majeur de santé publique dans le monde et au Maroc.

La tuberculose à microscopie négative (TPM-) ne constitue pas une priorité pour les Programme de lutte contre la tuberculose en raison de sa faible contagiosité. Elle représente cependant une préoccupation diagnostique majeure pour le praticien qui doit prendre la décision de mettre en route ou non le traitement anti-bacillaire [1]

Son diagnostic est difficile, compte tenu de la non spécificité des symptômes et de la multiplicité des pathologies pouvant expliquer la symptomatologie du patient. [2]

Il est important de bien peser les arguments diagnostiques de la tuberculose pour éviter les erreurs par excès et par défaut, et pour traiter sans délai un patient atteint d'une maladie qui évolue.

L'erreur par excès lorsque la maladie a une cause autre que la tuberculose retarde le bon diagnostic et le bon traitement, tandis que l'erreur par défaut risque d'aggraver la tuberculose et entraîner l'invalidité et même le décès, ainsi que la transmission persistante de bacilles tuberculeux [3]

Plusieurs programmes de santé tentent d'élaborer des schémas standardisant le diagnostic de la TPM-.

Notre étude vise à étudier les différents critères diagnostiques pour déterminer leur valeur et leur sensibilité respectives.

A travers l'analyse des résultats, nous essayerons d'évaluer la conduite diagnostique et d'aboutir à des recommandations pouvant servir dans la prise en charge de la TPM- au Maroc.

Epidémiologie

1- Dans le monde :

La tuberculose représente aujourd'hui encore à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique.

Le dernier rapport de l'OMS sur la tuberculose (paru en 2008) estime à 1,8 milliard d'individus le nombre de patients infectés par le bacille tuberculeux en 2006 [4],

La prévalence de la tuberculose, toutes formes confondues, a été estimée aux environs de 10 millions nouveau cas par an en 2007.

Le nombre de décès par tuberculose en 2006 a été estimé à 1,7 millions dont 0,2 millions VIH-positifs c'est la première cause de mortalité liée à un agent infectieux unique [5].

L'éradication paraît actuellement illusoire au moins à court terme. l'OMS prévoit plus de 10 millions nouveaux cas en 2025 [6].

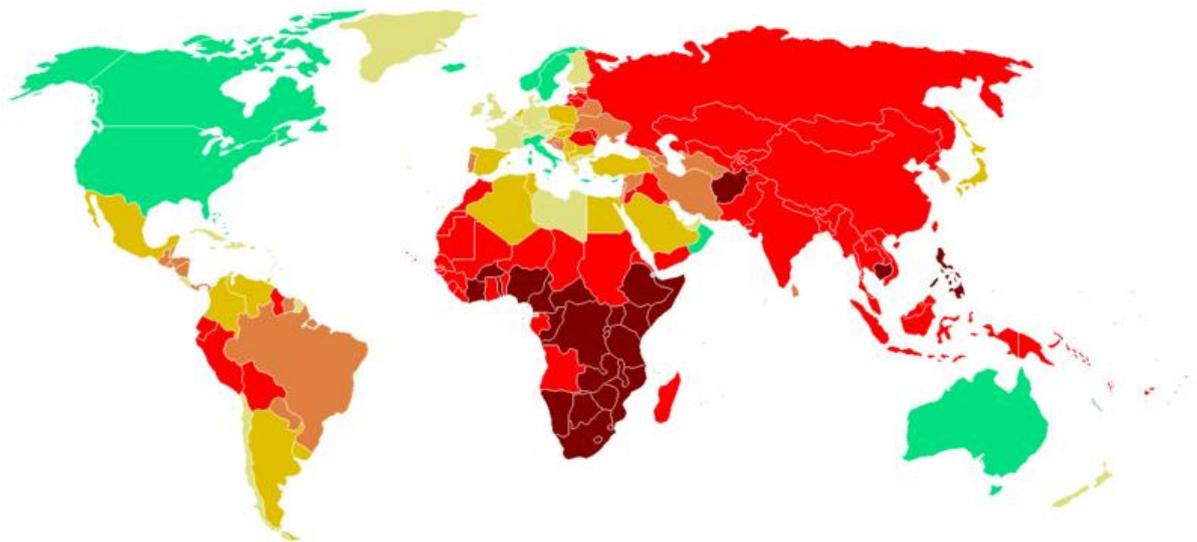
La pauvreté, la promiscuité secondaire à l'importante croissance démographique et l'accroissement du taux d'infection par le VIH aggravent l'endémie tuberculeuse.

Il s'agit essentiellement d'une infection touchant l'adulte jeune, surtout dans les pays en développement. 75% des cas surviennent dans le groupe économiquement productif (15-50 ans) et les hommes sont près de deux fois plus atteints que les femmes ; [7]

Ainsi, le coût financier et social est très lourd. Les sujets atteints subissant une longue invalidité, vu l'évolution lente et la nécessité d'un traitement de longue durée.

Sa fréquence dans une communauté est un bon indice du degré d'évolution sociale de celle-ci. Les facteurs principaux de diminution de la tuberculose sont les conditions de nutrition, d'habitat, d'hygiène et d'éducation sanitaire.

La répartition des cas de tuberculose dans le monde est inégale. Plus de 95% des cas et plus de 98% des décès par tuberculose sont notifiés dans les pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine [8](voir figure1).



- ◆ Plus de 300 cas / 100 000 habitant
- ◆ 100 à 300 cas
- ◆ 50 à 99 cas
- ◆ 25 à 49 cas
- ◆ 10 à 24 cas
- ◆ 0 à 9 cas

Figure 1 : les taux de tuberculose dans le monde en 2008 [3]

La tuberculose pulmonaire à microscopie négative:

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire repose sur l'examen microscopique de l'expectoration à la recherche de BAAR.

Cet examen n'a qu'une sensibilité de 50% à 60% par rapport à la culture dans les centres bien équipés.

Dans les pays en développement, le taux de détection est encore plus faible ceci est dû à la qualité et la performance des microscopes ; mais aussi à la forte prévalence de l'infection VIH à qui s'associe une forme

pauci bacillaire de la tuberculose pulmonaire [10].

La fréquence varie de 13 à 35% des tuberculoses pulmonaires selon les études [1].

On estime qu'au Brésil ainsi que dans les pays subsahariens, presque 30% des cas de tuberculose sont des TPM- [10].

Des études antérieures à l'épidémie de VIH estimait qu'à chaque cas de bacilloscopie positive correspondaient 1.22 cas de bacilloscopie négative et de TB extra-pulmonaire, qui restent moins contagieux et de mortalité plus faible ; mais dont une proportion significative (50% à 71%) évoluait vers une maladie active justifiant un traitement. [11].

Beaucoup de ces paramètres ont été modifiés par l'arrivée de l'infection VIH.

Les pourcentages de TPM- sont en augmentation dans les pays où sévit l'épidémie de VIH.

Le taux de mortalité chez les patients tuberculeux VIH positif est plus important que chez ceux indemnes de ce virus ; notamment chez les TPM- [12],[13].

Aux USA, 17% des nouveaux cas sont des cas de tuberculose à cultures négatives.

Une étude américaine a attribué 17% de la transmission de la tuberculose aux patients atteints de TPM-. [9],[14]

2- Au Maroc :

25.562 nouveaux cas de tuberculose ont été recensés en 2008, soit une prévalence 82 par 100.000 habitants,

57% des cas répertoriés concernent des hommes, dépistés notamment aux alentours des agglomérations et des grandes villes.

55% des cas sont des tuberculoses pulmonaires, 45% étant des tuberculoses extra pulmonaires.

La TPM- représente 8% de tous les cas de tuberculose et 13% de tuberculose pulmonaire. [15]

Le Maroc est un pays de faible séroprévalence de VIH ; la séroprévalence chez les malades tuberculeux est basse ; elle est estimée à 0,94% en 1999 [17] et à 1,6% en 2008. [18]

Parmi les malades séropositifs, 25% sont des tuberculeux en 2002 [19]

Outre l'aspect morbide de cette pathologie très contagieuse, la tuberculose a des répercussions particulièrement néfastes sur le plan social et professionnel. Au Maroc, 70% des personnes atteintes ont entre 15 et 45 ans. 18% des

tuberculeux ont perdu leur travail, 33% d'entre eux ont perdu leur logement, 36% ont été amenés à divorcer, 49% ont été abandonnés par leurs amis et 3% par leurs familles. [16]

Matériel et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective menée entre novembre 2008 et Avril 2009, intéressant 207 patients traités entre Janvier 2006 et Avril 2008 au niveau des services de pneumologie et de phtisiologie de l'hôpital my youssef et des centres de santé de la région Rabat Salé et Témara.

Le plan de travail était comme suit :

1. Mode de recrutement :

Patients remplissant tous les critères de sélection traités au niveau des centres de santé des préfectures Rabat, Salé, et Témara

2. Critères d'inclusion : les patients qui ont :

- présenté des signes cliniques et /ou radiologiques en faveur d'une tuberculose pulmonaire
- bénéficié d'au moins deux examens directs à la recherche du BK dont le résultat est négatif
- été considérés et traités comme tuberculose pulmonaire par les anti bacillaires pendant 2 mois aux moins, ont bénéficié d'une radiographie thoracique de contrôle, (période minimale au bout de laquelle on peut juger la réponse au traitement cliniquement et radiologiquement [20]

3. Collecte d'information :

La collecte d'information s'est faite grâce à une fiche d'exploitation contenant les thèmes suivants (modèle pages 9-10-11-12):

- ❖ Profil personnel du malade
- ❖ Les antécédents

- ❖ La symptomatologie clinique
- ❖ Les signes radiologiques
- ❖ Les résultats de la bactériologie
- ❖ Les examens biologiques
- ❖ Les résultats d'une bronchoscopie éventuelle.
- ❖ L'évolution sous traitement

- D. Epanchement péricardique
- E. Rx précédente oui non
- I. Date
- II. Rx actuelle
- amélioration pas d'amélioration aggravation
- F. Autres anomalies :

G. TDM : non réalisée

 réalisée Résultat:

6. Bactériologie :

examen direct : nombre d'examen

 culture : non réalisée

 réalisée positive négative délai

7. IDR à la tuberculine : positive à..... négative

8. Biologie :

Glycémie:

Urémie- Créatinémie :

VS :

CRP :

9. Endoscopie: non réalisée réalisée Résultat :

 Aspect macroscopique : normal granulation bourgeon anthracose

 inflammation

Remarques :

- aspiration bronchique : examen direct : positif négatif
- culture : positive négative
- LBA : examen direct : positif négatif non réalisé
- culture : positive négative non réalisée
- biopsie bronchique: culture au fragment biopsique : non réalisée réalisée
- positive négative

Remarques :

- présence d'autres localisations extra thoraciques : non
- oui lesquelles

10. Non amélioration ou aggravation sous ATB non spécifiques :

Type et durée de traitement :

11. Traitement antibacillaire :

lieu de diagnostic

Critères de diagnostic :

Régime thérapeutique :

DT :

AT :

12. Evolution:

Signes cliniques	Disparition	Amélioration	Aggravation
Toux			
Expectoration			
Hémoptysie			
Douleur thoracique			
Fièvre			
Sueurs nocturnes			
Amaigrissement			
Anorexie			
Dyspnée			
Signes fx extraresp			

Ex physique :

Radiologie : disparition amélioration stationnaire aggravation

13. Résultats :

Diagnostic probable autre diagnostic:

4 .Nombre prévu de dossiers étudiés :

200 dossiers recrutés sur 3 mois

5. Durée estimée de l'étude :

7 mois (de Décembre 2008 à juin 09 inclus)

6 .Programme prévisionnel de l'étude :

Décembre 2008, Janvier et Février, Mars 2009 : recrutement et exploitation des dossiers

Ceci a nécessité les accords écrits des délégations de santé des 3 préfectures ; et la visite des centres de diagnostic et l'exploitation des dossiers sur les lieux.

Avril, Mai, Juin 2009 : traitement des données

Analyse statistique et discussion des résultats

7. Difficultés rencontrées :

- ❖ la non collaboration ou la non disponibilité du personnel médical dans quelques centres ce qui nous a obligé à multiplier les visites ; au total : 22 visites on été effectuées.
- ❖ Les erreurs d'archivage et le manque de précision dans certains dossiers
- ❖ Parmi 314 dossiers de TPM- recrutés au début, nous avons gardé 207 dossiers, qui ont remplis les critères d'inclusion, notamment la radiographie de contrôle, et dont a pu suivre l'évolution aux niveau des centres de santé

8. Etude statistique :

L'outil statistique utilisé est le logiciel SPSS 10.0

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type quand la distribution est symétrique

Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage (%)

L'étude comparative a utilisé :

Le test Anova pour comparer les valeurs quantitatives indépendantes dans les 3 groupes

Le test Khi2 (tableaux croisés) pour les valeurs qualitatives

(Tout résultat dont le p est $< 0,05$ est considéré comme statistiquement significatif)

Résultats

L'étude s'est déroulée en 2 phases, durant la première nous avons recrutés 314 dossiers, mais durant la seconde nous n'avons gardé finalement que 207 dossiers dont on a pu suivre l'évolution au niveau des centres de santé, Le groupe recruté est constitué des malades traités de Janvier 2006 à Avril 2008, ils sont au nombre de 207

1. Epidémiologie :

1- Sexe :

Nos malades se répartissent en 125 femmes (72%) et 82 hommes (28%). avec un sexe ratio 0,65

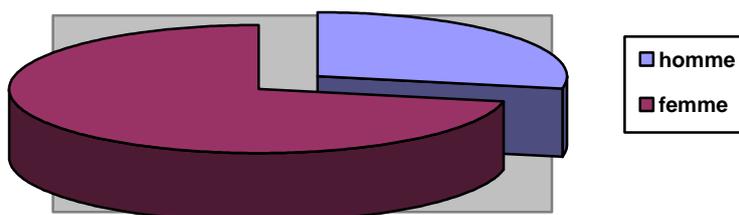


Figure 2 : Répartition des malades selon le sexe

2- Age :

L'âge moyen des patients est de 38 ans +/- 17 avec des extrêmes allant de 2 ans à 88 ans, 85% des patients ont un âge inférieur à 60 ans.

3- Région d'habitat:

La moitié de nos patients sont originaires de Salé

Tableau 1 : Répartition des patients selon la région d'habitat

Lieu de résidence	Nombre
Rabat	59
Salé	101
Témara	47

2. Antécédents :

Les antécédents de tuberculose sont retrouvés chez 13 patients (6,2%).

La notion de contagé tuberculeux récent (moins de 2 ans) est retrouvée dans 55 cas (26,5%).

L'insuffisance rénale chronique est retrouvée chez 4 malades. Le diabète est noté chez 13 malades (6,2%).

Une sérologie HIV positive est notée chez un seul malade.

3- Les groupes :

Nous avons divisé nos malades en 3 groupes selon le degré de probabilité du diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

Nous avons jugé la probabilité du diagnostic selon les résultats de la culture et l'évolution sous antibacillaires au bout de 2 mois ; ou à la fin du traitement (si le traitement est achevé).

Le groupe A : constitué de 2 sous-groupes

Groupe A1 : diagnostic certain: TPM0 à culture positive ;

Et

Groupe A2 : diagnostic très probable : TPM0 à culture négative ou non réalisée : avec évolution favorable sous antibacillaires et nettoyage radiologique totale.

Le groupe B : diagnostic probable : TPM0 à culture négative ou non réalisée : avec amélioration clinique et radiologique.

Le groupe C : constitué de 2 sous-groupes

Groupe C1: TPM0 à culture négative ou non réalisée : avec stagnation clinique et/ou radiologique

Groupe C2 : diagnostic peu probable : TPM0 à culture négative ou non réalisée avec aggravation clinique et radiologique

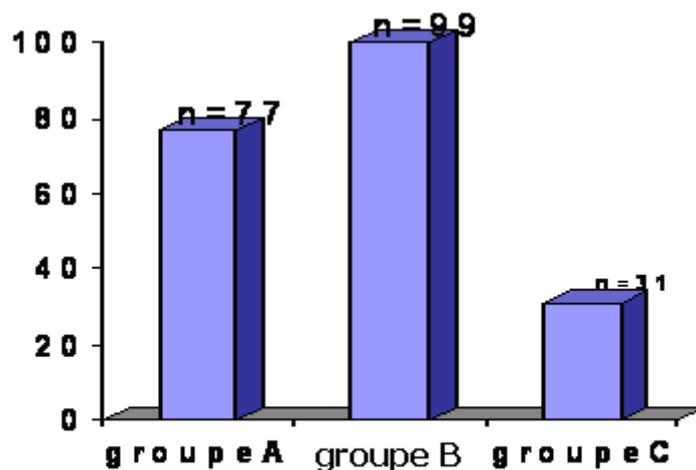


Figure 3: Répartition des groupes selon la probabilité diagnostic de la tuberculose

1- Epidémiologie :

Les patients du groupe A sont au nombre de 77 (61 femmes et 16 hommes).

La moyenne d'âge est de 37 ans +/- 19 ; 87% ont un âge inférieur à 60 ans.

Le groupe B est formé de 99 patients : 51 femmes et 48 hommes

La moyenne d'âge est de 37 +/-18. ,86,7% ont un âge inférieur à 60 ans.

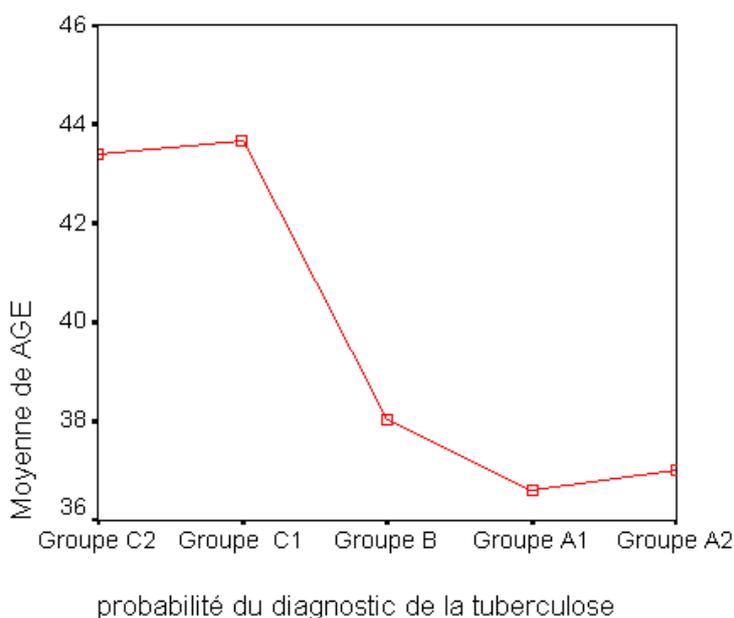


Figure 4: diagramme comparant les moyennes d'âge dans les différents sous-groupes

Le nombre des patients du groupe C est de 31 dont 13 femmes (42%) et 18 homme (58%)

La moyenne d'âge est de 43,6 +/-22 , 74,2% ont un âge inférieur à 60 ans

En comparant les moyennes d'âge par le test annova, nous trouvons une corrélation négative entre l'âge et la probabilité du diagnostic de la tuberculose , l'âge jeune est plus corrélé au diagnostic .

Tableau2: tableau comparatif des moyennes d'âge et des pourcentages des malades dans les différentes tranches d'âge.

Âge \ Groupe	GroupeA	GroupeB	GroupeC	P
Moyenne	37	37	43,6	0,014(s)
moins de 30 ans	42%	44%	29%	0,3(ns)
30 à 60 ans	46%	39%	45%	0,7(ns)
plus de 60 ans	12,2%	16,7%	26%	0,1(ns)
moins de 60 ans	87%	84%	74%	0,014(s)

2- Antécédents :

Les antécédents de tuberculose pulmonaire sont retrouvés chez 3 malades du groupe A soit 4%, 5 malades du groupe B soit 5%, et 4 malades du groupe C soit 14,8%

La notion de contagé tuberculeux récent est retrouvé chez 27% dans le groupe A et le groupe B, 14,8% dans le groupe C mais cette différence est non significative ($p=0,8$).

3 malades sont suivis pour insuffisance rénale dialysée dans le groupe A, 1 seul dans le groupe C

2 malades sont sous corticothérapie au long cours dans le groupe A, 2 malades dans le groupe B, 1 seul dans le groupe C

Un seul malade est séropositif au VIH, dans le groupe A

5 malades sont suivis pour diabète de type 2 dans le groupe A et 7 malades dans le groupe B.

3- Signes cliniques :

- Délai entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic :

Ce délai est relativement long, il est de 60 jours chez le groupe A et B, plus long dans le groupe C mais sans différence significative.

Tableau 3 : tableau comparatif des délais des symptômes chez les 3 groupes

	Groupe A N= 77	Groupe B N=99	Groupe C N=31	P
Délai	59+/-50	60 +/-50	75	0,2(ns)
Pourcentage des délai plus de 3 semaines	89,6%	73,7%	86,3%	0,6(ns)

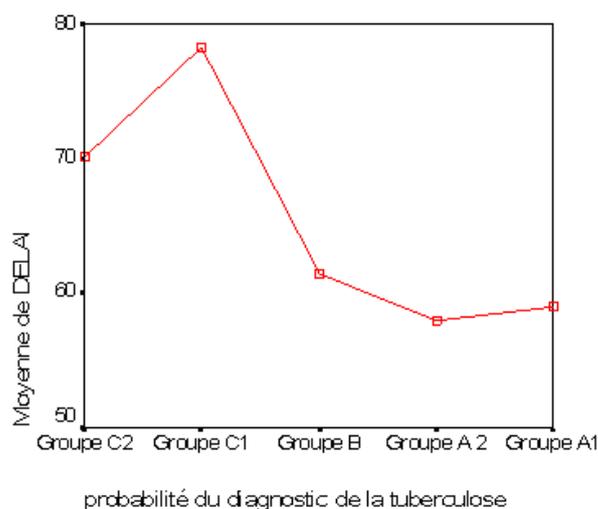


Figure 5: diagramme comparant les moyennes des délais chez les différents sous-groupes

En comparant les moyennes dans les sous-groupes, nous trouvons une corrélation négative entre la moyenne du délai et la probabilité diagnostic mais cette différence reste non significative(0,21)

Nous avons testé des délais supérieurs à 21 jours, à 6 semaines, à 3 mois, mais nous n'avons trouvé aucune probabilité significative.

- Signes fonctionnels respiratoires et signes généraux :

Les signes cliniques les plus retrouvés par ordre de fréquence sont la toux, la fièvre, l'amaigrissement, l'expectoration, les sueurs nocturnes, mais sans différence significative entre les groupes.(voir tableau 4)

Tableau4 : Répartition des signes cliniques dans les 3 groupes

Signes	Groupe A	Groupe B	Groupe C	P
Toux	70	72,4	74	0,8(ns)
Expectoration	53	33,7	55	0,02 (s)
Hémoptysie	22	37,8	32,2	0,13(ns)
Douleurs thoraciques	29	21,4	12,9	0,2(ns)
Dyspnée	13	10,2	13	0,7(ns)
Fièvre	63,5	58,2	51,6	0,8(ns)
Sueurs nocturnes	45,5	38	26	0,4(ns)
Amaigrissement	60	64,3	58	0,5(ns)
Anorexie	22	22,4	32,2	0,3(ns)

- Signes extra respiratoires :

Dans le groupe A

7 malades ont présenté des signes extra respiratoires :

Il s'agit de signes neurologiques (céphalées ; un cas d'accident vasculaire cérébrale ischémique), de signes digestifs, de douleurs scapulaires, d'éruption cutanée et d'érythème noueux et une adénopathie cervicale.

Dans le groupe B

Cinq malades ont présenté des signes extra respiratoires : il s'agit d'un syndrome anémique, d'une ascite, des céphalées, des vomissements, des douleurs articulaires

Dans le groupe C

Trois malades ont présenté des signes extra respiratoires à type d'adénopathies cervicales.

4- Signes radiologiques :

1- Radiographie thoracique :

Nous avons considéré comme aspect radiologique typique : les infiltrats, les nodules et les cavités, associés à des localisations au niveau des lobes supérieurs et du segment apical des lobes inférieurs [26].

- Types des lésions :

a. Lésions typiques

La radiographie thoracique a montré que l'infiltrat est l'aspect radiologique le plus retrouvé dans les 3 groupes, suivi des excavations

Tableau 5 : Tableau comparatif des aspects de la radiographie thoracique

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	P
Nodules	17%	29,6%	19,3%	0,097(ns)
Infiltrat	51,3%	62,7%	38,7	0,045(s)
Excavation	27,3%	23,5%	6,4%	0,05(s)
Lésions typiques	77,4%	84,3%	58%	0,09(ns)

Dans notre série, il existe une corrélation positive entre les lésions radiologiques typiques et la probabilité du diagnostic de la tuberculose pulmonaire (p entre Groupe A le groupe C) et , surtout les infiltrats (p = 0,045), et les excavations (p=0,05)

b. Les lésions atypiques

La radiographie a objectivé d'autres lésions atypiques.

Dans le groupe A, elles sont présentes dans 17 cas (22%) :

- Syndrome alvéolaire dans 6 cas ; syndrome interstitiel dans 10 cas.
- Une adénopathie médiastinale chez un seul malade.
- Un élargissement médiastinal dans 2 cas (1 fois à droite et 1 fois à gauche).
- Un épanchement pleural dans 2 cas
- Des lésions séquellaires à type de calcifications (1 seul malade) et de déviation trachéale droite (1 seul malade)

Dans le groupe B

Les lésions atypiques sont : le syndrome interstitiel dans 13 cas, et la syndrome alvéolaire dans 4 cas .

En somme les lésions atypiques sont présents dans 19 cas (19,5%)

Dans le groupe C

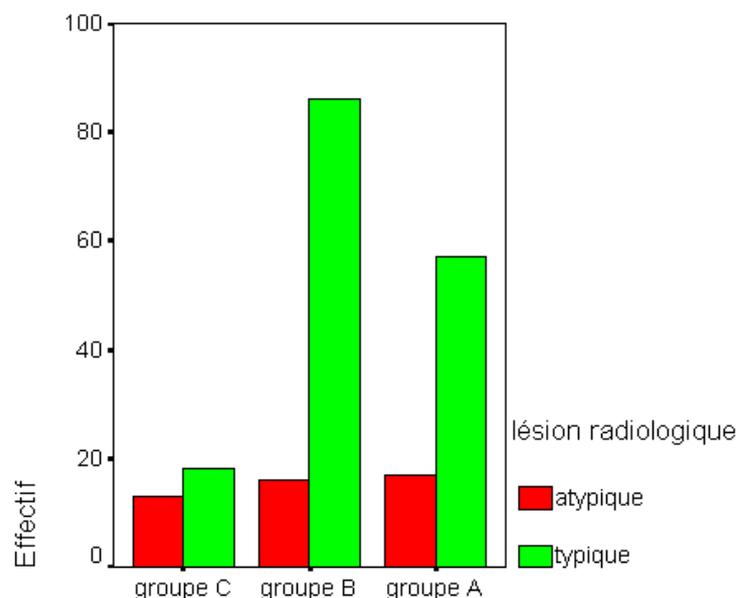


Figure 6: diagramme comparatif de l'effectif des lésions radiologiques typiques et atypiques dans les 3 groupes

Les lésions atypiques sont : le syndrome interstitiels dans 9 cas, et un cas de syndrome alvéolaire.

-Siège :

Dans le groupe A

Les lésions sont unilatérales dans 57 cas (75,5%) (35 fois à droite et 22 fois à gauche), bilatérales dans 20 cas (26%).

Le lobe supérieur est atteint dans 33 cas (43%) ; le lobe inférieur dans 10 cas (13%) et le lobe moyen dans 2 cas (2,6%) ; L'atteinte est diffuse dans 16 cas (20,8%) ; l'atteinte est hilare dans 13 cas (17%).

Une localisation atypique est présente dans 25 cas (32,4%).

Dans le groupe B

les lésions sont unilatérales chez 74 cas soit 75,5% (39 fois à droite et 35 fois à gauche), bilatérales dans 23 cas 23,5%

Elles sont localisées au niveau du lobe supérieur dans 56 cas (57%), au niveau du lobe inférieur dans 10 cas (10,2%) ; au niveau du lobe moyen dans 3 cas (3,1%) , hilaires dans 2 cas , diffuse dans 26 cas soit 26,5%.

La localisation atypique est présente dans 15 cas 15,3%.

Dans le groupe C

les lésions sont unilatérales chez 23 malades (13 à droite,10 à gauche), bilatérales dans 8 cas.

Elles siègent au niveau du lobe supérieur dans 19 cas (61,3%), elles sont diffuses dans 12 cas (39,7%).

La localisation atypique est présente dans 12 cas (39,7%),

En comparant les 3 groupes, l'unilatéralité ou la bilatéralité des lésions sont équivalentes.

Par contre la localisation typique est plus fréquente dans les groupes où le diagnostic de TB est plus probable, mais la différence est significative est non significative ($p=0,2$)

Tableau 6 : Tableau comparatif des localisations des lésions radiologiques dans les 3 groupes

	<i>Groupe A</i>	<i>Groupe B</i>	<i>Groupe C</i>	P
	77	99	31	
Atteintes unilatérales	74%	75,5%	74%	0,8(ns)
Atteintes bilatérales	26%	23,5%	25%	0,7(ns)
Localisation typique	67,6%	84,7%	60,3%	0,2(ns)
Localisation atypique	32,4%	15,3%	39,7%	0,2(ns)

Aspect typiques / atypiques :

Nous avons considéré un aspect radiologique comme typique quand il associe une atteinte radiologique évocatrice et une localisation typique (lobe supérieur, segment apical du lobe inférieur)

	Groupe A N= 77	Groupe B N=99	Groupe C N=31	P
Aspect radiologique typique	63%	70,3%	42,8%	0,027

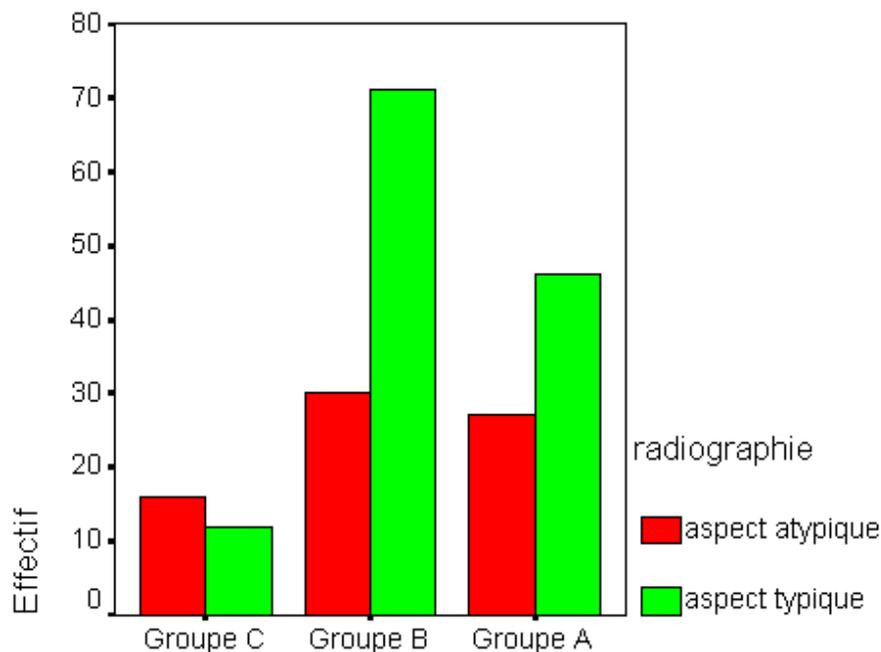


Figure 7:
Diagramme comparatif de la présence d'aspect typique chez les différents groupes

L'aspect radiologique typique est le plus évocateur de la TPM- avec un $p = 0,027$

2- Tomodensitométrie thoracique :

La TDM a été réalisée chez 37 malades (18%) ; elle a objectivé différents aspects, et elle a permis de :

- ❖ Visualiser des lésions déjà trouvées au niveau de la radiographie thoracique dans 10 cas (27%)
- ❖ Déceler d'autres lésions typiques de la TP non visibles sur la radiographie thoracique, notamment les ADP constituant ainsi un argument supplémentaire du diagnostic dans 14 cas (37,8%)

- ❖ Guider la biopsie qui a permis de poser le diagnostic de TP dans 3 cas.
- ❖ Montrer d'autres pathologies associées à la TP dans 4 cas (2 dilatations des bronches, une néoplasie, un kyste hydatique)

5- L'intradermoréaction à la tuberculine :

L'IDR a été réalisée chez 58 patients du groupe A, elle est négative chez 6 malades (10,34%) et positive chez 52 patients (89,65%). 2 malades ont une IDR phlycténulaire.

Elle a été réalisée chez 67 patients du groupe B elle est positive chez 91%(dont une phlycténulaire)

Et chez le groupe C, elle a été réalisée chez 21 malades, négative chez 6 malades, soit 28,5% , et positive chez 15 malades soit 71,5% .

En comparant la moyenne de l'IDR chez les différents sous-groupes par le test d'annova, nous avons trouvé une corrélation positive significative entre l'IDR et la probabilité du diagnostic : le p entre le groupe C2 et A2 est de 0,027

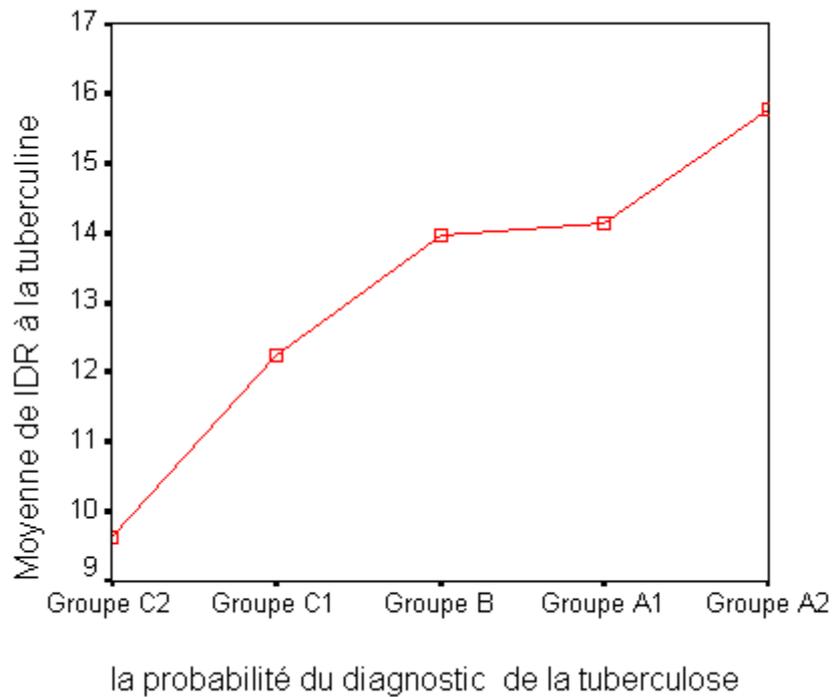


Figure 8 : diagramme montrant la corrélation entre les moyennes de l'IDR et la probabilité du diagnostic de la tuberculose

La comparaison des valeurs de l'IDR à la tuberculine dans les 3 groupes (tableau8) montre que plus le seuil de l'IDR est élevé plus la spécificité augmente et la sensibilité diminue :

- une IDR de plus de 10 mm est sensible à 87%, spécifique à 33%
- une IDR de plus de 15 mm est sensible à 54,4%, spécifique à 61,9%

Tableau8 : les valeurs de l'IDR chez les 3 groupes

	Groupe A n=57				Groupe B n=68				Groupe C n=21			
mm	0-6	6-10	10-15	+15	0-6	6-10	10-15	+15	0-6	6-10	10-15	+15
%	10,2	3,5	33,3	54,4	8,8	13,2	17,6	61,7	28,6	4,7	28,6	38,1

Chez les malades âgés de plus de 60 ans (n=20) l'IDR est plus spécifique, la sensibilité est de 60% et la spécificité est de 100% avec un seuil de 14 mm, le seuil de 10 mm augmente la sensibilité à 100 mais diminue la spécificité à 50%.

Tableau9 : Tableau croisé comparant les résultats de l'intradermoréaction chez les sujets de plus de 60 ans.

	<i>Groupe C2</i>		<i>Groupe C1</i>		<i>Groupe B</i>		<i>Groupe A1</i>		<i>Groupe A2</i>	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	% colonne
Moins de 6mm	1	50%								
10mm-15mm	1	50%	1	25%	2	33,3%	2	66,7%	2	40%
Plus de 15 mm			3	75%	4	66,7%	1	33,3%	3	60%

6- Bactériologie :

Examen microscopique :

L'examen microscopique à la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistant était négatif sur au moins deux échantillons d'expectorations prélevés à 15 jours d'intervalle

Culture :

La culture au BK a été réalisée chez 60 malades du groupe A , elle est toujours positive.

Elle a été réalisée chez 34 malades du groupe B et 11 malades du groupe C et s'est révélée toujours négative.

7- Bronchoscopie :

La bronchoscopie n'a été réalisé que chez 40 patients.

L'aspect de tâches anthracosiques est le plus fréquent mais sans différence significative entre les groupes, les autres aspects était une inflammation, des nodules, granulation et le bourgeon (voir tableau 10)

Tableau10 : les aspects macroscopiques de la bronchoscopie dans les différents groupes.

	Groupe A N= 16		Groupe B N=19		Groupe C N=5	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Aspect normal	0		0		0	
Taches anthracosiques	8	53,3%	8	42%	3	60%
Inflammation	4	26,7%	8	42%	1	20%
Nodule	3	20	3	16%	1	20%
Aspect de bourgeon	1	6%	0		0	

L'aspiration bronchique à la recherche des BK était toujours négative à l'examen direct .La culture est positive chez 3 malades du groupe A (7,5%).Aucune culture n'a été faite sur fragment biopsique.

Les biopsies bronchiques ont montrer un aspect histologique évocateur de tuberculose dans 4 cas (3 du groupe A et 1 du groupe B).

8- Bilan biologique :

La VS a été réalisée chez 103 malades (50%) Elle a été réalisé chez 43 patients du groupe A ; avec une moyenne de 56,6 mm à la première heure et des extrêmes allant de 1 et 120 mm.

Chez le groupe B, elle a été réalisé chez 54 patients.

Il n'y a pas de différence entre les groupes concernant la valeur moyenne de la VS.

Par contre, une VS modérément accélérée entre 20 et 60 mm est plus corrélée à la TPM-, le p est à 0,02 (voir tableau 11).

Tableau 11: Tableau comparant les pourcentages des malades selon la valeur de la VS

	Groupe A N= 77	Groupe B N=99	Groupe C N=31	P
Moyenne de VS	52,4	60,4	55,4	0,5
Pourcentage des malades à inférieur à 20	9,5	9,8	12,9	0,1
Pourcentage des malades à VS entre 20 et 60	28,4	10,8	12,9	0,02
Pourcentage des malades à VS supérieur à 60	20,3	32,4	25,8	0,2

La CRP n'a été réalisée que chez 4 malades.

9- Autres localisations de tuberculose associées à la TPM- :

Dans le groupe A, Une autre localisation de tuberculose a été retrouvée dans 3 cas (3,9%) : une péricardite, une atteinte pleurale et une atteinte cutanée.

Dans le groupe B, d'autres localisations de tuberculose ont été retrouvées dans 6 cas (6,2%) : 3 atteintes pleurale cérébrale (1) ; 2 ostéo-articulaire; une péricardite

Dans le groupe C, Une autre localisation de tuberculose a été suspectée dans 2 cas (6,4%) : il s'agit d'une atteinte ganglionnaire et l'autre pleurale

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes (A , B , C) , et également les sous-groupes (A1 , A2, B , C1, C2)

10- Traitement antibiotique non spécifique

14 patients dans le groupe A ont reçu une antibiothérapie non spécifique sans amélioration dont :

5 à type d'amoxicilline protégé

5 à a type d'amoxicilline simple

2 à type de macrolide ;

1 à type de thiomphénicol

Aucun patient n'a pris de fluoroquinilones

16 patients dans le groupe B ont reçu une antibiothérapie non spécifique sans amélioration dont :

10 à type d'amoxicilline protégé

5 à a type d'amoxicilline simple

1 à type de macrolide.

5 patients dans le groupe C ont reçu une antibiothérapie non spécifique sans amélioration dont :

2 à type d'amoxicilline protégée

2 à type de macrolide.

Nous avons cherché à comparer dans les groupes A et B les résultats de la culture et chez les malades qui ont pris d'amoxicilline protégé aux autres malades qui l'on pas pris, dans le but de chercher une éventuelle corrélation entre la prise de l'AP et le résultat négatif de la culture.

Il existe une corrélation, mais reste non significative

Tableau12 :Tableau comparant l'aspect radiologique dans les 3 groupes

	Patients ayant pris AP(n=10)	Patients n'ayant pas pris AP (n=87)	P
pourcentage des malades ayant une culture négative	50%	46%	0,8 (ns)

11- Traitement anti-bacillaire

Le traitement anti-bacillaire a été instauré chez tous les patients de notre série:

Groupe A

67 malades ont reçu le régime RHZ

8 malades ont reçu SRHZ : à cause d'une localisation associée, ou de lésions diffuses

Un malade a reçu le traitement de rechute à base de SRHZE

Groupe B

Un traitement anti-bacillaire a été instauré chez tous les patients :

71 malades ont reçu le régime RHZ

24 malades ont reçu SRHZ

Un malade a reçu le traitement de rechute à base de SRHZE

Groupe C

Un traitement anti-bacillaire a été instauré chez tous les patients :

25 malades ont reçu le régime RHZ

6 malades ont reçu SRHZ

12- Evolution

L'évolution dans le groupe A a été marquée par une amélioration clinique objectivée par la prise de poids chez 61 cas et une disparition totale des lésions radiologiques chez 20 cas et ,une simple amélioration radiologique chez 57 malades.

L'évolution dans le groupe B a été marquée par une amélioration clinique objectivée par la prise de poids chez 97 patients et une amélioration radiologique chez tous les malades

L'évolution dans le groupe C a été marquée par une aggravation clinique objectivée par la perte de poids chez 11 patients et une aggravation radiologique chez 9 malades et l'état stationnaire des lésions chez 18 malades.

13- L'association des critères :

En résumé :

Les critères d'une plus grande probabilité d'une TPM – selon notre étude sont :

- **l'âge jeune (inférieur à 60 ans)**
- **l'IDR positive**
- **la VS entre 20 et 60 mm**
- **la présence d'expectoration**
- **l'aspect radiologique typique, les infiltrats, les opacités excavées**

Pour étudier les associations nous avons travaillé sur le groupe des malades qui ont bénéficiés de l'IDR et de VS.

Ils sont au nombre de 96 (12 appartiennent au groupe C, 48 appartiennent au Groupe B, 36 appartiennent au groupe A)

Les associations les plus significatives sont :

- **âge inf à 60 ans + IDR positive + VS entre 20 et 60 mm est spécifique à 84%, sensible à 47,2%**

- **âge inf à 60 ans + IDR positive + VS entre 20 et 60 mm + aspect radiologique typique est spécifique à 100% et sensible à 33%**
- **âge inf à 60 ans + IDR positive + aspect radiologique typique est spécifique à 92% et sensible à 53%**

Discussion

La TPM- représente actuellement entre 13 et 30% des tuberculoses pulmonaires dans le monde, Au Maroc, elle est de l'ordre de 15%

Elle pose un problème de diagnostic et de décision thérapeutique pour le praticien qui doit prendre la décision de mettre en route ou non le traitement anti-bacillaire

L'erreur par excès lorsque la maladie a une cause autre que la tuberculose retarde le bon diagnostic et le bon traitement, tandis que l'erreur par défaut risque d'aggraver la tuberculose et entraîner l'invalidité et même le décès, ainsi que la transmission persistante de bacilles tuberculeux

1- L'âge :

La TPM- survient généralement chez le jeune adulte

Dans notre série, l'âge moyen est de 38 +/-17 ans ,85% des patients sont âgés de moins de 60 ans.

L'étude menée au Brésil par Fernanda et col entre 1996 et 1999 et qui a porté sur 551 cas a trouvé une moyenne d'âge de 40 ans dont 91% ont moins de 60 ans, ce qui concorde avec nos résultats. [21]

Harries (2001, malawi) a trouvé un âge moyen de 37 ans avec une légère prédominance féminine [22]

Hargreaves (malawi 2001) a trouvé un âge moyen de 32 ans avec un sexe ratio de 1 [27]

Kanaya (San Francisco, de 1993 à 1998) a trouvé un âge moyen de 38 ans avec une prédominance masculine. [23]

L'étude menée par Tozkoparan en Turquie sur 85 patients de sexe masculin, a montré un âge moyen de 22 ans (35), celle de Kayanto a trouvé une moyenne d'âge de 30 ans [24]

Murray et col (Harvard School of Public Health, Cambridge) a trouvé que la TPM- survient plus communément chez les enfants et les sujets âgés. [11]

Siddiqi, dans sa revue de la littérature datée de 2003 [10] qui a porté sur 15 études sur les TPM-, a trouvé que la tuberculose à microscopie négative était plus fréquente chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes dans les pays à faible prévalence d'HIV, alors que dans les pays à haute prévalence d'HIV, la tuberculose pulmonaire à microscopie négative touchait aussi bien les sujets jeunes que les sujets âgés, ceci est probablement parce que l'HIV touche plus les sujets jeunes et que l'infection à HIV s'associe à une forme pauci—bacillaire de tuberculose pulmonaire [10]

2- La clinique :

La TPM- se caractérise par sa symptomatologie traînante et son caractère non spécifique

Une étude malienne portant sur 232 cas de tuberculose pulmonaire à prédominance de microscopie négative (77,2%), a trouvé que près de la moitié (45,3%) des patients avaient des symptômes depuis plus d'un an. Dans cette même étude, 22% des patients avaient des symptômes typiques de la tuberculose (la fièvre prolongée récurrente, la toux, l'anorexie et la perte de poids) [25]

Harries a trouvé que près de 93% des patients présentaient une toux depuis plus de 3 semaines. [22]

Dans notre série le délai moyen des symptômes chez le groupe A est de 59,15 +-50,15 j.

89,6% des cas ont un délai de plus de 3 semaines, sans différence significative entre les groupes.

La toux et les expectorations sont les symptômes les plus fréquents dans notre série et ceci concorde avec l'étude de Kanaya. [23]

Dans l'étude de Tozkoparan, la toux est le symptôme le plus fréquent après les douleurs thoraciques. Alors que dans l'étude de Samb menée au Sénégal, la toux était absente chez les patients ayant une TPM- [24].

L'hémoptysie et les douleurs thoraciques sont peu fréquentes dans notre série et ceci concorde avec les données de la littérature.(Tableau 16)

Tableau 13: tableau comparant les symptômes cliniques dans notre étude avec certaines séries de la littérature.

	Kanaya N=47	Tozkoparan N=52	Notre étude		
			Groupe A N= 77	Groupe B N=99	Groupe C N=31
Toux	58%	27%	70,1%	72,4%	77,8%
Expectoration	36%	12%	53,2%	33,7%	59,3%
Hémoptysie	13%	14%	22,1%	37,8%	37%
Douleurs thoraciques		38%	29,1%	21,4%	14,8%
Fièvre	49%	6%	63,6%	58,2%	59,3%
Sueurs nocturnes	47%	17%	45,5%	37,8%	29,6%
Amaigrissement	44%	17%	59,7%	64,3%	66,7%

Dans la littérature, 3 études se sont intéressées à l'identification des caractéristiques cliniques des TPM-.

Elles ont conclu que chez les patients ayant une TPM-, les sueurs nocturnes étaient fréquentes, alors que chez les patients ayant une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive, la fièvre et l'amaigrissement étaient plus fréquents. [10]

Dans notre série, la fièvre et surtout les sueurs nocturnes sont également plus fréquents chez le groupe A comparativement au groupe C mais la différence n'est pas significative.

Une autre étude réalisée en Afrique de l'est (burundi et tanzanie) a identifié 4 critères cliniques pour le diagnostic des TPM- : toux datant de plus de 21 jours, douleurs thoraciques de plus de 15 jours, absence d'expectorations, et absence de dyspnée. La présence de deux de ces critères permet le diagnostic de TPM- avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 67%. La présence d'adénopathies avec 2 de ces critères, améliore d'avantage la sensibilité et la spécificité. Ces critères peuvent être utilisés pour différencier la TPM-des pneumopathies communautaire dans les régions à haute prévalence d'HIV. Cette même étude a démontré que les adénopathies cervicales constituent une caractéristique des TPM- [28]. Ceci n'est vérifié par aucune autre étude.

Une étude menée au Sénégal, dans une région à faible prévalence d'HIV et à haute prévalence de tuberculose, a montré qu'il n'y avait pas de caractéristiques cliniques permettant de différencier une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative de celle à bacilloscopie positive [29].

Il ressort de cette comparaison des données de la littérature, que pour chaque population et selon les caractéristiques épidémiologiques et la fréquence des autres pathologies respiratoires, certains critères cliniques sont plus corrélés que d'autres aux TPM-, et ne peuvent être appliqués aux autres populations.

3- Intradermoréaction :

La place de l'IDR à la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose en zone de forte endémie comme au Maroc est très souvent controversée.

En effet, elle pose plusieurs problèmes :

- La vaccination BCG peut positiver un test cutané jusqu'à 15 ans après la vaccination [30]
- La tuberculine est un filtrat de culture de bacilles tuberculeux contenant plus de 200 antigènes partagés par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et la plupart des mycobactéries non tuberculeuses ;
- La lecture du test est très liée à l'expérience de l'opérateur [31].

Sa valeur diagnostique est en rapport étroit avec la prévalence de la TB et celle des réactions croisées.

Sa spécificité est de 99% environ dans les populations qui n'ont pas d'expositions à d'autres mycobactéries ; et où la vaccination BCG n'est pas de mise, mais elle diminue à 95% dans les populations exposées à d'autres mycobactéries (à cause des réactions croisées).

Elle est également limitée dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte dans la population où une politique de vaccination BCG durant l'âge précoce est de mise. [32]

L'intradermoréaction positive ne permet pas de distinguer l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* de la maladie. L'exposition antérieure aux mycobactéries de l'environnement peut également entraîner l'obtention d'un résultat faussement positif.

Le résultat de l'intradermoréaction peut s'avérer négatif, même si le sujet est atteint de Tuberculose. L'infection par le VIH, un état d'immunodépression, un état grave de malnutrition et la tuberculose miliaire sont les circonstances souvent associées à une IDR faussement négative [33]

Une étude canadienne portant sur l'interprétation du test tuberculinique s'est concentrée sur les phénomènes de stimulation , de conversion , et de réversion ,et elle a prouvé que chez les immunodéprimés , les populations infectées par le VIH, les faux résultats positifs de la stimulation sont moins importants . [34]

Le test tuberculinique a plus de chance d'être positif chez les patients présentant une TPM- que chez ceux atteints d'autres formes de tuberculose [10]

Chez les sujets âgés, l>IDR à la tuberculine est plus souvent négative que chez les sujets jeunes. [35]

Une étude japonaise a montré que la réaction cutanée diminue chez les patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale : l'érythème est de plus petite taille, et chez beaucoup de patients l'érythème est présent sans l'induration. [36]

Une étude malienne publiée en 2005 avait pour but de comparer les différents aspects cliniques et paracliniques de la tuberculose chez les diabétiques et les non diabétiques ; elle a porté sur 2 échantillons : 1410 non diabétiques et 241 diabétiques, les résultats de l'intradermoréaction a été positive (plus de 10 mm) chez 79 parmi 127 soit 62,2% sans différence significative avec les non diabétiques (521 parmi 775 soit 67,2%) [38]

Dans notre travail, parmi les 13 patients diabétiques : 9 ont réalisé l'IDR :

4 d'entre eux appartiennent au groupe A ; 4 au groupe B ; chez tous ces malades l'IDR était positive et inférieure à 14 mm.

Le seul malade chez qui l'IDR est négative appartient au groupe C. En résumé : elle est positive dans 88,8% (8 /9) sans différence significative avec les non diabétiques

Dans la série de Kanaya ; l'intradermoréaction à la tuberculine était positive dans 77% des cas ; il en conclue que l'IDR est un important prédictateur de tuberculose chez les patients dont le frottis d'expectoration est négatif et recommande la réalisation de ce test chez tous les patients suspects de tuberculose. [23]

Tozkoparan n'a pas utilisé l'intradermoréaction dans la prise en charge des patients ayant une TPM- en Turquie où la prévalence de la tuberculose est forte et la vaccination par le BCG est pratiquée [24]

Dans notre série, l'intradermoréaction à la tuberculine a été réalisée chez 156 malades, et nous avons trouvé que pour l'IDR positive, il existe une différence significative entre le groupe A et le groupe C ($p= 0,025$).

Il ressort de notre étude que dans notre contexte, l'IDR positive (seuil de 6 mm) est plus corrélée au diagnostic de la TPM-. Avec une sensibilité de 91% , et une spécificité de 75%

De plus, chez les malades âgés de plus de 60 ans (n=20) , la sensibilité est de 60% et la spécificité est de 91% avec un seuil de 14 mm, le seuil de 10 mm augmente la sensibilité à 100% mais diminue la spécificité à 50%.

4- Aspects radiographiques :

La radiographie thoracique a un intérêt dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire en montrant des images typiques (infiltrat, excavation, nodule, miliaire typique, lésions apicale du lobe supérieur et du segment apicale du lobe inférieur) [26]

Une étude danoise a montré que 92% des patients ayant une tuberculose pulmonaire qu'elle soit à bacilloscopie négative ou bacilloscopie positive, avaient des lésions radiologiques typiques.

Dans les 8% ayant des images radiologique atypiques (lobe moyen, opacité hilare, miliaire), la moitié avait une tuberculose pulmonaire à microscopie négative.

Dans cette même étude, 89% des patients ayant une excavation sur la radiographie thoracique avaient une microscopie positive.

Cette étude n'a pas permis d'identifier des critères radiologiques permettant de différencier entre TPM- et une tuberculose avec une microscopie positive [39].

Selon Siddiqi, les patients ayant une TPM- peuvent avoir des lésions radiologiques minimales ou une radiographie thoracique normale [10]. En effet, l'étude de Harries a permis de confirmer le diagnostic de tuberculose pulmonaire par la culture chez 21% des patients ayant initialement une radiographie thoracique normale. 47% de ces patients ont développé des lésions radiographiques typiques après 3 mois [40]

Kanaya a montré à travers son étude que seulement 10% des TPM- ont des images radiologiques atypiques. [23]

Dans notre étude les lésions siégeaient aux apex et aux segments apicaux des lobes inférieurs dans 67,6% des cas, ceci concorde avec les résultats de Tozkopran (63%) alors que pour Kanaya, seules 43% des lésions avaient cette localisation.

Ismail.Y a trouvé des lésions typiques dans 62% des cas [41], ce qui concorde avec nos résultats:

62,3 chez le groupe A

60,2 chez le groupe B

48,1 chez le groupe C

Harries a trouvé que 67% des clichés étaient « compatibles » avec la tuberculose pulmonaire, il a considéré les excavations, « la fibrose » du lobe supérieur et les infiltrats comme compatibles. [22]

Quand à la corrélation entre la radiologie et la probabilité du diagnostic, Tozkoparan a comparé les aspects radiologiques retrouvés chez les patients ayant une culture positive et ceux ayant une culture négative et ceci a été

également étudié dans la série de Mouline (HMY ,2006). Le tableau n°14 compare leurs résultats à ceux de nos 3 groupes.

Tableau 14: tableau comparatif des aspects radiologiques de notre étude avec certaines séries de la littérature.

	Tozkapan		Mouline		Notre série		
	Culture +	Culture -	Culture +	Culture -	GrA 77	GrB 99	GrC 31
Nodules	71%	42%	35,2%	43%	16,9%	29,6%	19,3%
Infiltrat	-	-	17,6%	34,7%	49,4%	64,3%	32,2%
Condensation	54%	15%	17,6%	15,2%			
Excavation	33%	0%	29,4%	6,5%	27,3%	23,5%	6,4%

L'aspect radiologique le plus fréquent de la tuberculose pulmonaire à culture négative dans notre série est l'infiltrat.

Dans la série de Tozkoparan, l'excavation est absente en cas de culture négative. [24] Dans notre série ainsi que celle de mouline, elle n'est présente que chez 6,4% des patients du groupe C.

L'aspect d'excavation est présent dans le tiers des cas quand la culture est positive et ceci est vérifié dans notre série.

L'aspect radiologique chez le diabétique varie en fonction du stade.

Au début, la radiologie objective des lésions typiques. A un stade avancé, les lésions sont atypiques (les excavations sont rares, et les lésions siègent au

niveau des lobes inférieurs), étendues et bilatérales, parfois la radiographie thoracique peut être normale [37].

L'étude malienne qui a comparé les aspects radiologiques chez les tuberculeux diabétiques et non diabétiques n'a pas trouvé de différence et ceci concorde avec nos résultats (les excavations et les opacités au niveau des lobes inférieurs sont de 89% chez les diabétiques et 91% chez les non-diabétiques) [38]

Dans notre série, parmi les 13 malades diabétiques, 61,54% (7/13) ont une lésion typique sans différence avec les tuberculeux non diabétiques (107/194) 56,61%.

5. Bronchoscopies :

La bronchoscopie avec culture du liquide d'aspiration bronchique ou des fragments biopsiques est largement recommandée dans le diagnostic de TPM, [50]

Dans notre série, l'aspect macroscopique le plus fréquent est celui de l'antracose 47,5% (légèrement inférieur a celle de la série de mouline 63,3%) sans différence significative entre le groupe A 53,3%, le groupe B 40%, le groupe C 60%.

Dans la littérature s'intéressant à l'apport de la bronchoscopie dans la TPM-, l'aspect macroscopique n'est pas étudié.

L'intérêt des prélèvements per-endoscopiques dans le diagnostic da TPM- a été évalué dans plusieurs séries, notamment dans la série de Wong où les biopsies bronchiques ont permis de confirmer le diagnostic de tuberculose et

d'exclure une autre pathologie. Dans cette série, les biopsies bronchiques ont confirmé la tuberculose dans 39% des cas [52].

Dans la série de Charoenratankul, le diagnostic de tuberculose a été confirmé par les biopsies bronchiques dans 17% et par le lavage bronchioloalvéolaire dans 7% [53].

Dans notre série les biopsies bronchiques ont été réalisées chez 9 malades, et ont confirmé le diagnostic chez 4 patients.

Baughman a étudié dans sa série la rentabilité de la culture des fragments obtenus par la biopsie bronchique dans le diagnostic de la TPM-. Seulement 12% de ses patients avaient une culture de fragment de biopsie bronchique positive. Il en conclut que la culture de ces fragments contribuait peu au diagnostic de TPM- [53].

Dans notre travail, la culture du fragment biopsique n'a pas été réalisée, mais la culture du liquide d'aspiration bronchique a contribué au diagnostic dans 3 cas parmi 40 réalisés. (Série de Dr mouline n=40 :21% cas).

Dans l'étude de Ismail.Y (232 cas), le lavage broncho-alvéolaire permet le diagnostic positif dans 49% des cas (dont 24% par frottis et 25% par culture).

Une étude coréennes prospective portant sur 773 malades dont 66% étaient suspects de TB (ref) ayant bénéficié une bronchoscopie avec culture de BK de la fibro-aspiration bronchique , a trouvé un résultat positif dans 6,4% de cas , ce taux est plus important en cas d'atélectasie (15,2%) et en cas d'infiltrat (14,2%)[54]

6. Nouvelles méthodes diagnostiques :

a) Les techniques d'amplification génique :

Les techniques d'amplification génique (TAG) permettent d'augmenter le nombre de copies d'un segment cible d'acide nucléique (ADN ou ARN) de manière à permettre sa détection et cela à partir d'un nombre très faible de séquences génomiques cibles. Elles permettent de déterminer si les bacilles observés à l'examen microscopique sont des mycobactéries de complexe tuberculosis et, en cas d'examen microscopique négatif, de détecter la présence de bacilles tuberculeux dans les prélèvements [44]

La polymérase chain Reaction (PCR) permet de déceler en 24 heures la présence d'une mycobactérie appartenant au complexe tuberculosis dans un prélèvement, en amplifiant des séquences génomiques spécifiques. On soumet les mycobactéries présentes dans le culot de centrifugation à la lyse par différents agents physico-chimiques. La cible est libérée, elle peut alors être amplifiée.

La sensibilité des techniques d'amplification génique est inférieure au gold standard qu'est la culture, elle est de 90 à 100% pour les frottis positifs et 50 à 70% pour les frottis négatifs, et semble être influencée par la prévalence de la TB [47]

La spécificité des TAG est excellente, aucune acide nucléique autre que celui qui est ciblé n'est faussement amplifié, mais la contamination réduit la spécificité à 96-97% (29). [48].

Ces techniques présente un grand intérêt dans le diagnostic de la TPM-, mais leur utilisation reste limitée, en raison de leur coût. [49]

Une revue de littérature datée de 2007 affirme que sensibilité et spécificité sont plus faible dans la TPM-, et conclue que plus d'études sont nécessaires pour évaluer ces techniques prenant en considération le contexte clinique et épidémiologique [51].

b) Dosage de l'interféron gamma :

Ces tests sont constamment critiqués du fait d'un manque de sensibilité et de spécificité, ils ont vu leur intérêt croître grâce à la connaissance récente du génome et de la structure pariétale de M.Tuberculosis.

La base immunologique réside dans la stimulation des lymphocytes T par des antigènes spécifiques de maladies tuberculeuses (ESAT6 et CFP10) qui va entraîner une production d'interféron gamma. La mise en contact in vitro des lymphocytes stimulés par ces antigènes bien identifiés va entraîner la production d'interféron gamma à un taux significatif .cette réponse n'existe que chez les personnes antérieurement infectées et elle n'est pas modifiée par des expositions antérieures au BCG ou à des mycobactéries autres que tuberculosis [45].

Deux tests sont actuellement approuvés : le QUANTIFERON TB Gold et le T SPOT-TB.

Ils ont une sensibilité et surtout une spécificité nettement supérieure à l'IDR pour le diagnostic de la tuberculose maladie, dépassant respectivement 85% et 90%. Cependant, ces tests ne sont pas à ce jour quantitatifs et ne peuvent pas donner d'indication sur l'ancienneté de l'infection, ni prédire le passage éventuel à la tuberculose maladie.

En application pratique ces 2 tests sont réalisés pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente autour d'un cas de tuberculose. Ils sont complémentaires des techniques bactériologiques et ne sont en aucun cas destinés à les remplacer [46].

7- Les associations des critères pour le diagnostic de la TPM-:

Beaucoup d'études ont tenté d'élaborer des algorithmes et des lignes directrices pour le diagnostic de la TPM- .

Ces études posent plusieurs problèmes méthodologiques qui limitent leur validité et leur utilité.

En effet, toutes les études ont été réalisées à l'hôpital, ce qui pourrait sélectionner les malades étudiés.

Les échantillons sont souvent de petite taille, les critères d'exclusion sont variables.

Les méthodes utilisées pour valider le diagnostic sont différentes, y compris la culture, l'histologie, le jugement clinique, et la réponse aux antibacillaires. Par conséquent, les études sont très hétérogènes.

Dans notre étude, nous nous sommes basés sur la culture, et à défaut de culture sur la disparition totale des lésions radiologiques et l'amélioration clinique objectivée essentiellement par la prise de poids.[10]

De nombreux pays ont adopté les directives de l'OMS,

L'OMS définit la TPM- par :

- -deux séries d'examens à la recherche de BAAR négatifs avec au moins trois échantillons d'expectoration pour chaque série.

- anomalies radiologiques évocatrices d'une TBP évolutive,
- absence de réponse à un traitement par un antibiotique à large spectre, et
- décision prise par un médecin d'administrer une chimiothérapie antituberculeuse complète. [55]

Il ressort des définitions ci-dessus qu'en l'absence de culture, une radiographie thoracique standard est nécessaire pour documenter les cas de TBP à frottis négatif, mais ces directives ne tiennent pas compte des signes cliniques ni des aspects radiographiques évocateurs. [56]

Les malawiens ont modifié les lignes de l'OMS, par 3 types associations de critères [22]:

- perte de poids, absence de réponse aux antibiotiques non spécifiques, radiographie thoracique avec aspect d'adénopathie unilatérale ou cavité.
- des infiltrats bilatéraux sur trois ou plusieurs zones sur la radiographie,
- la toux pendant plus de 3 semaines, perte de poids, absence de réponse aux antibiotiques non spécifiques, indépendamment de l'aspect de la radiographie thoracique.

Aris et col ont réalisé une étude prospective et ont proposé un système de diagnostic basé sur un score calculé par la formule [42] :

$D = 1,29$ (adénopathie) + $0,55$ (réaction de Mantoux) + $0,76$ (adénopathie cervicale) - $2,21$ (épanchement pleural) - $2,19$ (lésion de Kaposi) - $0,51$ (des opacités au niveau de la zone apicale /lobe moyen radiographie) - $1,55$.

La limite de cette étude est l'utilisation de l'histologie comme référence pour le diagnostic au lieu de la culture.

Fernando et col au Brésil ont validé un schéma diagnostique en se basant sur l'âge, la radiographie, l'amaigrissement, l'absence de la dyspnée, avec une sensibilité allant de 64% à 71% et une spécificité allant de 58% à 76%. [21]

KANAYA et col ont créé un score en utilisant quatre prédicateurs cliniques dans une région à faible prévalence de tuberculose et de VIH. [23]

En résumé, les données actuelles suggèrent que, **dans les zones à forte prévalence de l'infection par le VIH et la tuberculose**, les critères sont [43] :

- toux pendant plus de 3 semaines,
- douleur thoracique,
- dyspnée
- l'absence de l'expectoration
- adénopathie cervicale,

La radiographie a plus de chance d'être atypique ou peut montrer des infiltrats, des ADP intra thoraciques.

L'IDR positive, la VS accélérée, la CRP élevée sont non spécifiques

- Le recours à l'antibiothérapie non spécifique à raison d'une cure est recommandé, mais le recours à deux cures nécessite plus d'études.

Par ailleurs **dans les zones à faible prévalence de l'infection VIH et de la tuberculose**, l'aspect radiologique est plus typique, l'IDR a plus de valeur lorsqu'elle est associée à d'autres critères cliniques. Le système proposé par KANAYA et ses collègues peut également être utile dans de telles situations.

D'autre part, peu d'études ont été réalisées dans les zones à faible prévalence de l'infection VIH et forte prévalence de tuberculose (comme le Maroc), celle de Samb au Sénégal a identifié comme critères :

- l'absence de la toux,
 - l'absence de cavités sur la radiographie thoracique,
 - l'âge > 40 ans,
 - le nombre de CD4 > 0,2 x10⁹ / L,
 - et la séropositivité VIH qui est plus fréquente chez les TPM-. [24].
- Cette étude a intéressé des malades dont la majorité sont séropositifs VIH. Ceci n'est pas comparable à notre étude où la majorité des malades ne le sont pas.

Dans la littérature française on ne retrouve pas une définition claire de la TPM-[57].

Les américains définissent la TPM- par la recherche négative du BK ; les anomalies radiologiques évocatrices de la tuberculose, l'IDR positive, et la non confirmation d'autres diagnostics [9]

Dans notre étude nous considérons aussi l'IDR positive comme un critère diagnostique, nous proposons ainsi l'association des critères suivants :

- L'âge jeune inférieur à 60 ans +

- l'intradermoréaction positive +
- l'aspect radiologique typique

Nous l'avons testé sur le groupe A et le groupe C, la sensibilité est de 53% et la spécificité de 92%,

- L'ajout d'une VS entre 20 et 60 mm augmente la spécificité à 100% et réduit la sensibilité à 33%

Conclusion

La TPM- représente actuellement entre 13 et 30% des tuberculoses pulmonaires dans le monde. Au Maroc, elle est de l'ordre de 15%.

Elle pose un problème de diagnostic et de décision thérapeutique pour le praticien qui doit prendre la décision de mettre en route ou non le traitement anti-bacillaire.

Bien qu'il existe peu de preuves de l'efficacité de l'un des outils de diagnostic décrits dans la littérature, ils peuvent fournir cependant un point de départ pour le développement de protocoles diagnostiques pour les programmes de lutte contre la tuberculose.

Pour évaluer la pertinence de ces outils, nous avons besoin d'examiner les données épidémiologiques locales : la prévalence du VIH, de la tuberculose et des autres troubles respiratoires et les schémas de résistance aux antibiotiques [58]

Dans notre contexte, où sévit une forte prévalence de la tuberculose et une faible prévalence du VIH, On peut conclure via cette étude que l'âge jeune, l'IDR positive , l'aspect radiologique typique et une VS modérément accélérée entre 20 et 60 mm sont plus corrélés à la TPM-.

A la lumière de ces résultats, plusieurs recommandations pratiques se dégagent :

- ❖ La réalisation de l'IDR est recommandée chez tous les patients suspects de TPM-, et constitue en cas de positivité un critère de poids. Nous inciterons toujours sur la bonne technique de réalisation et une bonne lecture faite par un personnel entraîné.

- ❖ la radiographie est un outil diagnostique indispensable, l'infiltrat ou l'excavation (quelque soit leur localisation), et l'aspect typique sont plus corrélés à la TPM –.
- ❖ la réalisation de la VS est également recommandée
- ❖ les signes cliniques notamment une symptomatologie traînantes à 3 semaines, les autres signes radiologiques, et l'aspect macroscopique à la bronchoscopie ne sont pas spécifiques
- ❖ Bien que le nombre des malades qui ont bénéficié de la TDM thoracique est limité, nous avons remarqué que l'apport du scanner est intéressant dans la mesure où elle permet de mieux visualiser les lésions radiologiques de la TPM-, déceler d'autres lésions non visibles sur la radiographie standard, guider la biopsie, et poser d'autres diagnostics.
- ❖ La décision de traiter une TPM- doit être dans la mesure du possible toujours collégiale.
- ❖ La réalisation du plusieurs examens complémentaires : la TDM thoracique, la bronchoscopie...est intéressante pour une meilleure discussion diagnostique.

Des études prospectives de plus grande ampleur sont nécessaires pour vérifier et confirmer ou infirmer nos résultats et pour une meilleure étude d'autres critères (TDM thoracique, apport de la bronchoscopie avec culture des fragments biopsiques, la CRP, les nouveaux tests sérologiques) et ceci pour établir des recommandations nationales pour le traitement de la TPM-.

Résumés

Résumé

Introduction

La tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM -) est une préoccupation majeure pour le praticien qui doit prendre la bonne décision pour démarrer le traitement antibacillaire.

Au Maroc, elle constitue actuellement 7% de tous les cas de tuberculose, 15% de la tuberculose pulmonaire.

L'objectif de notre étude est d'étudier les différents critères diagnostiques de la TPM- afin d'améliorer l'approche diagnostique dans notre contexte.

Matériel et méthodes :

C'est une étude rétrospective qui a intéressé 207 malades considérés et traités comme TPM-, avec un examen direct négatif et un contrôle clinique et radiologique après traitement, La collecte des données s'est faite aux niveaux de l'Hôpital Moulay Youssef et des centres de santé de la région de Rabat, Salé, et Témara.

Les critères testés sont :

- L'âge, le sexe
- La notion de contagion tuberculeuse récente (moins de 2 ans)
- Signes cliniques en particulier leur ancienneté
- Signes radiologiques
- Vitesse de sédimentation (VS)

- L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)
- Aspects macroscopiques à la bronchoscopie et l'apport des prélèvements

Résultats :

Nous avons divisé notre échantillon en 3 groupes en se basant sur les résultats de la culture quand elle est faite et sur l'évolution clinique et radiologique. Ainsi nous avons :

Le groupe A (n=77) où le diagnostic est très probable : constitué de malades ayant une culture de BK positive ou une évolution marquée par une disparition des signes cliniques et un nettoyage radiologique complet.

Le groupe B (n=101) Sont les malades ayant une culture négative ou non réalisée et une évolution marquée par une amélioration clinique et radiologique sans disparition des lésions.

Le groupe C (n= 31) où le diagnostic est peu probable est constitué de malades ayant une culture négative ou non réalisée et une évolution marquée par une stagnation ou une aggravation clinique et radiologique.

L'étude statistique est faite avec le logiciel SPSS 10.0, on a utilisé le test chi carré pour les variables qualitatives, et le test annova pour comparer les moyennes des valeurs quantitatives dans les différents groupes.

Un critère est d'autant plus spécifique s'il est présent au niveau du groupe A et absent au niveau du groupe C.

Les critères les plus significatifs sont l'âge notamment l'âge jeune (inférieur à 60 ans) (p=0,014) , l'IDR positive (p=0,038) , l'expectoration

comme signe clinique($p= 0,035$) et l'aspect typique dans la radiographie ($p=0,04$) surtout les infiltrats et les opacités excavées($p=0,04$)

L'association la plus significative est l'âge entre moins de 60 ans + une IDR positive+ aspect radiologique typique +VS entre 20 et 60 mm avec une sensibilité de 33%et une spécificité de 100%

Conclusion :

Nos résultats montrent l'importance de l'IDR à la tuberculine. Nous recommandons sa réalisation chez tous les malades suspects de tuberculose surtout chez les jeunes (inférieur de 60 ans)

La VS entre 20 et 60mm, l'aspect radiologique typique, l'âge jeune sont corrélés à la TPM-

D'autres études de plus grande ampleur sont nécessaires pour analyser les autres critères diagnostiques, et ceci pour établir des recommandations nationales pour le traitement de la TPM-

Abstract

Introduction

Pulmonary tuberculosis negative microscopy (SNPT) is a major concern for the practitioner who should decide to start treatment antibacillaire.

In Morocco, it is currently 7% of all cases of tuberculosis, 15% of pulmonary tuberculosis.

The objective of this study is to investigate the different diagnostic criteria of the TPM as well as to improve the diagnostic approach in Moroccan context.

Materials and methods:

This is a retrospective study which concerned 207 patients seen and treated as TPM-with a negative direct examination, clinical and radiological control after treatment, data collection was made at Moulay Youssef hospital , health centers in the region of Rabat, Salé and Temara.

Criteria tested are:

- Age, sex
- The concept of recent TB infection (less than 2 years)
- Clinical signs in particular their seniority
- Radiological signs
- Rate of sedimentation (VS)
- The skin prick test to tuberculin (IDR)
- Macroscopic Aspect in bronchoscopy

Results:

We have divided our sample into 3 groups based on the results of the originating culture and the clinical and radiological progress . Thus we have:

- Group A (n = 77) where the most likely diagnosis is: made up of patients with a positive culture of BK or a change marked by a disappearance of clinical signs and radiological complete cleaning.
- Group B (n = 101) are patients with culture-negative or not performed and a change marked by a clinical improvement and radiological without damage disappearance.
- Group C (n = 31) where the diagnosis is not very probable and concern patients with culture-negative or not performed and change marked by a clinical and radiological stagnation or worsening.

The statistical study is made with the software SPSS 10.0, we used the chi square test for qualitative variables and the test annova to compare the average numbers to the various groups.

A criteria is even more specific if it is present in Group A and absent in group C.

The most significant are age including young age (below 60 years) ($p = 0.014$), the IDR positive ($p = 0.038$), VS between 20 and 60mm ($p=0,02$) sputum as clinical signs ($p = 0.035$) and the excavated opacity ($p = 0.04$)

The most significant association is the age between less than 60 + a positive IDR and VS between 20 and 60mm and typical chest with a sensitivity of 33% and a specificity of 100%.

Conclusion:

Our results show the importance of the IDR to the tuberculin. We recommend its implementation in all patients suspected of tuberculosis especially among young people (below 60 years).

The VS 20 to 60mm, typical radiological appearance, the young age are correlated with the TPM-.

Other studies of larger scale are needed to analyze the other diagnostic criteria, and that to establish national recommendations for the treatment of TPM.

ملخص

مقدمة

السل الرئوي ذو الفحص المجهرى سلبي -TPM مصدر قلق رئيسي للطبيب الممارس الذي يجب عليه اتخاذ القرار في الوقت الصحيح لبدء العلاج بمضادات عصي السل. ،يمثل هذا الصنف حاليا في المغرب 7 ٪ من جميع حالات السل و 15٪ من السل الرئوي.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم معايير التشخيص المختلفة لهذا الصنف لتحسين التشخيص في سياق الواقع المغربي .

المواد والطرق :

هذا البحث هي دراسة بأثر رجعي همت 207 من المرضى الذي اعتبروا أنهم مصابون بداء سل رغم الفحص المجهرى السلبي و عولجوا على هذا الأساس ، ثم استفادوا بعد العلاج من مراقبة سريرية و بالفحص الإشعاعي

الملفات تم جمعها من المستشفى الجامعي مولاي يوسف بالرباط ، و من المراكز الصحية في منطقة الرباط وسلا ، و تمارة

اختبار المعايير شمل ما يلي :

•العمر والجنس

•مفهوم عدوى السل الأخيرة (أقل من سنتين)

•العلامات السريرية وبخاصة الأقدمية

•الفحص الإشعاعي

•معدل الترسيب (م ت)

•وخز الجلد بالتبركيلين (فحص التبركيلين)

•الناحية العيانية لمناظير القصبة الهوائية و فائدة العينات

النتائج :

قسمنا العينة إلى 3 مجموعات على أساس نتائج فرز العصيات السلية عن طريق الزرع و تطور الأعراض السريرية و التصوير الإشعاعي بعد العلاج :

• المجموعة أ (ع = 77) حيث التشخيص مرجح جدا: وتتكون من المرضى الذين نتائج فرز العصيات السلوية عن طريق الزرع عندهم ايجابية أو تميز تطور حالاتهم باختفاء كامل للأعراض السريرية و الأفات في التصوير الإشعاعي .

• المجموعة ب(ع = 101) حيث التشخيص مرجح : و تتكون من المرضى الذين نتائج فرز العصيات السلوية عن طريق الزرع سلبية ، أو لم تنجز و تميز التطور السريري والإشعاعي بالتحسن دون اختفاء الأضرار في التصوير .

• المجموعة ج : (ع = 31) حيث التشخيص ضعيف الاحتمال : يتألف من المرضى الذين نتائج فرز العصيات السلوية عن طريق الزرع السلبية أو لم تنجز ، وتميزوا بركود أو تدهور الحالة السريرية و و الأفات في التصوير الإشعاعي .

الدراسة الإحصائية تمت بواسطة SPSS 10.0 (البرنامج المعلوماتي الإحصائي للعلوم الاجتماعية)

استخدمنا كي مربع كاختبار للمتغيرات النوعية والاختبار annova لمقارنة المعدلات للمتغيرات الكمية لمختلف الفئات .

نعتبر أن المعيار أكثر دلالة إذا كان في المجموعة أ وغاب في المجموعة جيم .

أهم المعايير هي : السن خصوصا سن مبكرة (أقل من 60 سنة) ، (احتمال = 0.014) ، و فحص التبركيلين (إحتمال = 0.038) ، معدل الترسيب (احتمال : 0,02) والنخامة كعرض سريري (احتمال = 0.035) ، والشكل النمطي الدال على السل في الفحص الإشعاعي ، خصوصا الاختراقات و الحفر المشققة (إحتمال = 0.04)

اجتماع المعايير الأكثر دلالة هو العمر أقل من 60 سنة + فحص التبركيلين إيجابي و معدل الترسيب بين 20 و 60 ملمتر ، و ظهور الشكل النمطي للسل في الفحص الإشعاعي بحساسية 33% و خصوصية 91%

وختاما :

نتائجنا تظهر أهمية فحص التبركيلين . و نوصي تنفيذه في جميع المرضى الذين يشتبه إصابتهم به لا سيما في صفوف الشباب (أقل من 60 سنة)

معايير معدل الترسيب (بين 20 و 60) ، فحص التبركيلين ،الشكل النمطي في التصوير الإشعاعي دالة على السل

الأعراض السريرية ، و مفهوم العدوى غير دالة

هناك حاجة لدراسات أخرى على نطاق أوسع لتحليل المعايير الأخرى للتشخيص ، وللخروج بتوصيات وطنية لمعالجة- TPM

Références

- [1] KAYANTO D., MAIGA. I Tuberculose pulmonaire à microscopie négative en milieu hospitalier spécialisé à Bamako. *Médecine d’Afrique Noire* 2001 - 48 (6)
- [2] KIBUGA D.K. Smear negative tuberculosis cases : who are they? *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77 (Suppl) : 67-68.
- [3] *Philip C Hopewell, Madhukar Pai, Dermot Maher, Mukund Uplekar, Mario C Raviglione, International Standards for Tuberculosis. Care*, 2006. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:710–25
- [4] GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL | WHO REPORT 2008
www.who.int/tb/publications/global_report
- [5] *Epidémiologie la tuberculose .Rev mal resp* 2003.20.7S00
- [6] WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL
www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf
- [7] *Traitement de la tuberculose : principe à l’intention des programmes nationaux* 1999 WHO/TB/97.220
- [8] BOULAHBAL .F, CHAULET.P la tuberculose en Afrique
épidémiologie et mesure de lutte ;Med Trop 2004; 64 : 224-228

- [9] American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children, *Crit Care Med* Vol 161. pp 1376-1395, 2000
- [10] Siddiqi K, M L Lambert, and Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence; *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 288–96
- [11] Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention, and cost *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65:6-24
- [12] Haileyesus Getahun, Mark Harrington, Rick O'Brien, Paul Nunn
Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes; *Lancet* 2007 ; 369 :2042-49
- [13] DUTT A. K. ; STEAD W. W. ; Smear-negative pulmonary tuberculosis *Seminars in respiratory infections* ISSN 0882-0546 , 1994, vol. 9, n° 2 (37 ref.), pp. 113-119
- [14] Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95

- [15] SITUATION DE LA TUBERCULOSE AU MAROC
LABORATOIRE NATIONAL DE REFERENCE DE LA
TUBERCULOSE INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE »
www.sante.gov.ma
- [16] Séminaire tenu à Casablanca à l'occasion de la Journée mondiale de la
tuberculose 2008, LABORATOIRE NATIONAL DE REFERENCE
DE LA TUBERCULOSE INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE »
www.sante.gov.ma
- [17] Guide national de la lutte anti tuberculeuse ;2001
- [18] Bencheikh N épidémiologie de la tuberculose au Maroc en 2008.
communication présenté au cours de la journée mondiale de la
tuberculose 24 Mars 2009 (non publiée)
- [19] Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies, Ministère
de la Santé. Rabat, Morocco : DELM, Ministère de la Santé, 2001.
- [20] Groupe de travail Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
(2004-2006) Enquête autour d'un cas de tuberculose Recommandations
pratiques 2006 France médecine et maladie infectieuse 34, 2004.364-
370

- [21] Fernanda Carvalho de Queiroz Mello¹, Luiz Gustavo do Valle Bastos¹, Sérgio Luiz Machado Soares¹, Valéria MC Rezende¹, Marcus Barreto Conde¹, Richard E Chaisson², Afrânio Lineu Kritski¹, Antonio Ruffino-Netto³ and Guilherme Loureiro Werneck*⁴
Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification trees and logistic regression: a cross-sectional study *BMC Public Health* 2006, 6:43 doi:10.1186/1471-2458-6-43
- [22] Harries AD, Hargreaves NJ, Kwanjana JH, Salaniponi FM. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis: an audit of diagnostic practice in hospitals in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1143–47.
- [23] Alka M. Kanaya, MD, David V. Glidden, PhD, and Henry F. Chambers. Identifying Pulmonary Tuberculosis in Patients With Negative Sputum Smear Results*, *MD chestjournal* 2001, 120 ,349-355.
- [24] Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H, Ors F, Bilgic H, Demirci N. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. Department of Pulmonary Medicine, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey, ARCMED-D-04-00046
- [25] Ismail Y Pulmonary tuberculosis--a review of clinical features and diagnosis in 232 cases. *Med J Malaysia*. 2004 Mar;59(1):1-3.

- [26] May T , Bevilacqua S aspect clinique actuel de la tuberculose. EMC-radiologie 2 (2005) ,116-120
- [27] Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJ, Salaniponi FM, Harries AD, Squire SB.'Smear-negative' pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Sep;5(9):847-54. Links.
- [28] Aris EA; Bakari M; Chonde TM; Kitinya J; Swai AB Diagnosis of tuberculosis in sputum negative patients in Dar es Salaam. *East African Medical Journal.* 1999 Nov;76(11):630-4.
- [29] Samb B, Sow PS, Kony S, et al.. *Int J* Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. *Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 330–36.
- [30] Wang L. et al.. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements *Thorax* 2002;57:804-9.
- [31] *Revue des maladies respiratoire*, avril 2008 , n 13 page 138
- [32] American Thoracic Society, Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children SEPTEMBER 1999

- [33] Cowie, The Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis 19 January 1980 SA MEDICAL JOURNAL
- [34] Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests Boosting, Conversion, and Reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 159, Number 1, January 1999, 15-21
- [35] Gisselbrecht M. La tuberculose chez les personnes âgées en institution. *Rev Mal Respir* 2003;20:912-9.
- [36] Kawakam K; Tuberculosis in compromised hosts,. Kekkaku PubMed 2003 Nov;78(11):717-22.
- [37] Touré¹ N.O., Dia Kane¹ Y., Diatta¹ A., Ba Diop² S., Niang¹ A., Ndiaye¹ E.M., Thiam¹ K., MBaye¹ F.B.R., Tuberculose et diabète M. Badiane², A.A. Hane¹, *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 869-75
- [38] Nissapatorn¹ V, Kuppusamy ² I, Jamaiah¹ I, Fong¹ MY, Rohela¹ M and Khairul A Anuar¹. TUBERCULOSIS IN DIABETIC PATIENTS: A CLINICAL PERSPECTIVE. Center, Kuala Lumpur, Malaysia SOUTHEAST ASIAN J TROP MED PUBLIC HEALTH Vol 36 (suppl 4) 2005 213
- [39] J. T. R. WILCKE, D. S. ASKGAARD, B. NYBO JENSEN AND M. DBSSING Radiographic spectrum of adult pulmonary tuberculosis in a developed country, *RESPIRATORY MEDICINE* (1998) 92, 493-497

- [40] Harries AD, Banda HT, Boeree MJ, et al. Management of pulmonary tuberculosis suspects with negative sputum smears and normal or minimally abnormal chest radiographs in resource-poor settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 999–1004
- [41] Ismail Y Pulmonary tuberculosis—a review of clinical features and diagnosis in 232 cases *Med J Malaysia*. 2004 Mar;59 (1):56-64.
- [42] Aris EA, Bakari M, Chonde TM, Kitinya J, Swai AB. Diagnosis of tuberculosis in sputum negative patients in Dar es Salaam. *East Afr Med J* 1999; 76: 630–34.
- [43] Samb B, Henzel D, Daley CL, et al. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 25–30.
- [44] Collet C., Simonney N., Honoré-Bouakline S., Wargnier A., Lagrange P. -H and Herrmann J. -L., Tuberculose et diagnostic rapide : avancées ou échecs ? *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée* - Vol. 18 - N° 5 - p. 283-288
- [45] Veziris.N , Jarlier.V: Nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose : la révolution n'est pas achevée New diagnostic tools for tuberculosis: the revolution is not over. *Rev Mal Respir* 2004 , 21 897-9

- [46] Murriss-Espin M Tests de diagnostic in vitro de la tuberculose : quelle place en 2007 Rev Mal Respir 2004 ; 24 ;417-8
- [47] Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax. 2006 Sep;61(9):783-90. Epub 2006 May 31
- [48] Maugein J, Bébéar C Diagnostic microbiologique de la tuberculose et intérêt de la PCR- Médecine et Maladies Infectieuses, 2003 – Elsevier
- [49] Swaminathan S and Narendran G 2008 HIV and tuberculosis in India; *J. Biosci.* 33 527–537
- [50] Mohan A, Sharma SK. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: current status. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2008 Jan-Mar;50(1):67-78.Links
- [51] Mendelson M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. Br Med Bull. 2007;81-82:149-65. Epub 2007 Apr 30
- [52] Stenson W, Aranda C Bevelaqua FA Transbronchial biopsy culture in pulmonary tuberculosis. Chest, 1983

- [53] Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Respiratory Medicine*, Volume 89, Issue 9, Pages 621-623
- [54] Myung Hoon Kim,¹ Gee Young Suh,¹ Man Pyo Chung,¹ Hojoong Kim,¹ O Jung Kwon,¹ Jang Ho Lee,² Nam Yong Lee,² and Won-Jung Koh¹ Tuberculosis During Bronchoscopies in an Intermediate Tuberculosis-Burden Country *Yonsei Med J* 48(6):969 - 972, 2007 DOI 10.3349/ymj.2007.48.6.969 The Value of Routinely Culturing for
- [55] WHO Smear Negative Algorithm 2006 Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents; Accessed from http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf
- [56] LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE : PRINCIPES A L'INTENTION DES PROGRAMMES NATIONAUX 2003/783 F WHO/CDS/TB 2003.313
- [57] Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Groupe de travail. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2004-2006). *France médecine et maladie infectieuse* 34, 2004.364-370

- [58] Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007 Sep 22;370(9592):1033-4

Serment du

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 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.*

قسم الطبيب

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوزاع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي تمييز.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 129

سنة : 2009

معايير التشخيص لداء السل الرئوي
ذو الفحص المجهري السلبي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : ياسين أفقيير

المزاداد في: 02 دجنبر 1982 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء السل الرئوي ذو الفحص المجهري السلبي – فحص التبركلين –

التصوير الإشعاعي الصدري

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: غالي العراقي

أستاذ في أمراض الصدر والسل

السيد: جمال الدين بورقادي

أستاذ في أمراض الصدر والسل

السيدة: سومية مولين

أستاذة في أمراض الصدر والسل

السيد: أحمد عبيد

أستاذ في أمراض الصدر والسل

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في أمراض الصدر والسل

أعضاء

}