



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



Année 2015

Thèse N° 167 15

**ETUDE RETROSPECTIVE DE LA PRISE EN CHARGE  
DES MALADES ATTEINTS DE TUBERCULOSE**  
**Expérience du service de pneumologie de l'Hôpital  
militaire moulay Ismail Meknès (A propos de 1725 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/10/2015

PAR

**Mr. ELBARAKA YASSINE**

Né le 19 Mai 1989 à Errachidia

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Tuberculose pulmonaire - tuberculose extrapulmonaire - Bacille de Koch  
Antibacillaire - Lutte antituberculeuse

**JURY**

M. ROUIMI ABDELHADI.....	PRESIDENT
Professeur de Neurologie	
M. OUARSSANI AZIZ.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pneumo-ptisiologie	
Mme. AMARA BOUCHRA.....	} JUGES
Professeur de Pneumo-ptisiologie	
M. MOULAY AHMED HACHIMI.....	
Professeur d'Anesthésie et Réanimation	

## LISTE DES ABREVIATIONS

AEG	: altération de l'état générale.
ATCD	: Antécédent
BAAR	: Bacille Acido-Alcoolrésistant
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CD4	: Cluster Différenciation 4
CRP	: protéine c réactive.
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
E	: Etambutol
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail.
IDR	: Intradermoréaction
I	: Isoniazide
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	: Lacticodéshydrogénase
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymérase Chain Réaction
P	: Pyrazinamide
RCH	: recto colite ulcérohémorragique
R	: Rifampicine
TBK	: tuberculose
TDM	: Tomodensitométrie
TPM+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TPM-	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TPM-C+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive

TTF	: tuberculose toute forme
TTT	: Traitement
UCR	: urétrocystographie rétrograde
UPA	: uretéropyélographie antérograde
VIH	: virus de l'immunodéficience Humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

# PLAN

Première partie .....	6
Introduction .....	7
Historique .....	9
Epidémiologie .....	11
Physiopathologie .....	15
A) mode de contamination .....	16
B) histoire naturelle de la tuberculose .....	16
Diagnostic positif : .....	18
I) Clinique .....	19
1) facteurs favorisants .....	19
2) Signes généraux .....	20
3) Signes cliniques respiratoires .....	20
4) Signes cliniques extra-respiratoires .....	21
4-1) Tuberculose ganglionnaire .....	21
4-2) Tuberculose pleurale .....	21
4-3) Tuberculose urogénitale .....	22
4-4) Tuberculose ostéo-articulaire.....	23
4-5) Tuberculose neuro-méningée .....	24
4-6) Tuberculose digestive .....	24
4-7) Tuberculose cutanée .....	25
4-8) Tuberculose péricardique.....	26
4-9) autres .....	27
II) Para clinique .....	28
1) IDR à la tuberculine .....	28
2) Biologie .....	32
3) Bactériologie .....	32

4) Histologie .....	35
5) Techniques récentes .....	36
6) Imagerie .....	38
Traitement .....	44
I) Traitement curatif .....	45
1) But thérapeutique .....	45
2) Règles générales.....	45
3) Bilan pré thérapeutique.....	46
4) Moyens thérapeutiques .....	47
5) conduite du traitement .....	56
6) les pathologies associées .....	57
7) Surveillance thérapeutique .....	59
II) Traitement préventif : .....	61
1) Prévention primaire .....	61
2) Prévention secondaire .....	62
Deuxième partie .....	63
Matériels et méthodes.....	64
Résultats .....	68
Discussion .....	89
Conclusion .....	102
Résumé .....	105
Bibliographie .....	108

# PREMIERE PARTIE

# INTRODUCTION



La tuberculose représente, selon les estimations de l'OMS, l'une des pathologies infectieuses causant le plus de décès au niveau mondial. Avec près de 8 millions de nouveaux cas chaque année et plus de 1 million de décès par an. Au Maroc, 27 000 à 28 000 nouveaux cas de tuberculose toutes formes sont dépistés annuellement.

Il s'agit d'une infection bactérienne due au *Mycobacterium tuberculosis* dont la forme pulmonaire est la principale à cause de l'infection. Cependant, tous les organes peuvent être atteints et les formes cliniques sont très diverses. Parfois insidieuse, ladite infection peut se révéler plusieurs décennies après la primo-infection, l'essentiel est de savoir l'évoquer pour cibler les examens spécifiques et engager sans retard la stratégie thérapeutique. Le traitement est bien codifié.

La morbidité et la mortalité encore élevées s'expliquent en partie par une fréquence élevée de la coinfection avec le virus d'immunodéficience humaine et par l'émergence des souches résistantes

Nous rapportons une étude rétrospective de 1725 cas atteints de tuberculoses ; toutes formes confondues ; colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 18 ans [janvier 1997 - décembre 2014], en signalant les différents facteurs de risques, le profil épidémiologique, l'aspect clinique de cette maladie, ainsi que les difficultés du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

# HISTORIQUE

La tuberculose a été isolée des autres maladies pulmonaire par Laennec en 1819 par la suite le médecin allemand Schonlein donne à la maladie son nom définitif en 1839, réunissant en une description unifiée ses manifestations cliniques.

En 1865, le médecin Jean-Antoine Villemin prouve par la méthode expérimentale la transmission de la tuberculose et affirme en conséquence que cette maladie, de nature jusqu'alors inconnue, est due à un microbe invisible avec les moyens technique de l'époque. On peut donc s'en protéger par des mesures visant à éviter la contagion.

Enfin, à la suite des travaux de Pasteur, c'est un médecin allemand, Robert Koch, qui découvre le bacille, en 1882 : à ce moment, la tuberculose était en Europe la cause d'un décès sur sept [1].

Selon une étude de l'institut Pasteur, basée sur les souches africaines, les bacilles de la tuberculose existaient il y a trois millions d'années. La souche initiale serait apparue en Afrique de l'est, considérée comme le berceau de l'humanité. La maladie serait donc aussi vieille que l'humanité et son expansion à travers le monde serait intimement liée à celle de l'homme [1].

# EPIDEMIOLOGIE

La tuberculose représente aujourd'hui encore à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique figure (1). En 2012, on estimait à 8,7 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose (dont 13 % coinfectés par le VIH) et à 1,4 million le nombre de personne décédées de cette maladie, dont près d'un million séronégatives pour le VIH et 430 000 séropositives. L'OMS prévoit plus de 10 millions nouveaux cas en 2025 [2, 3].

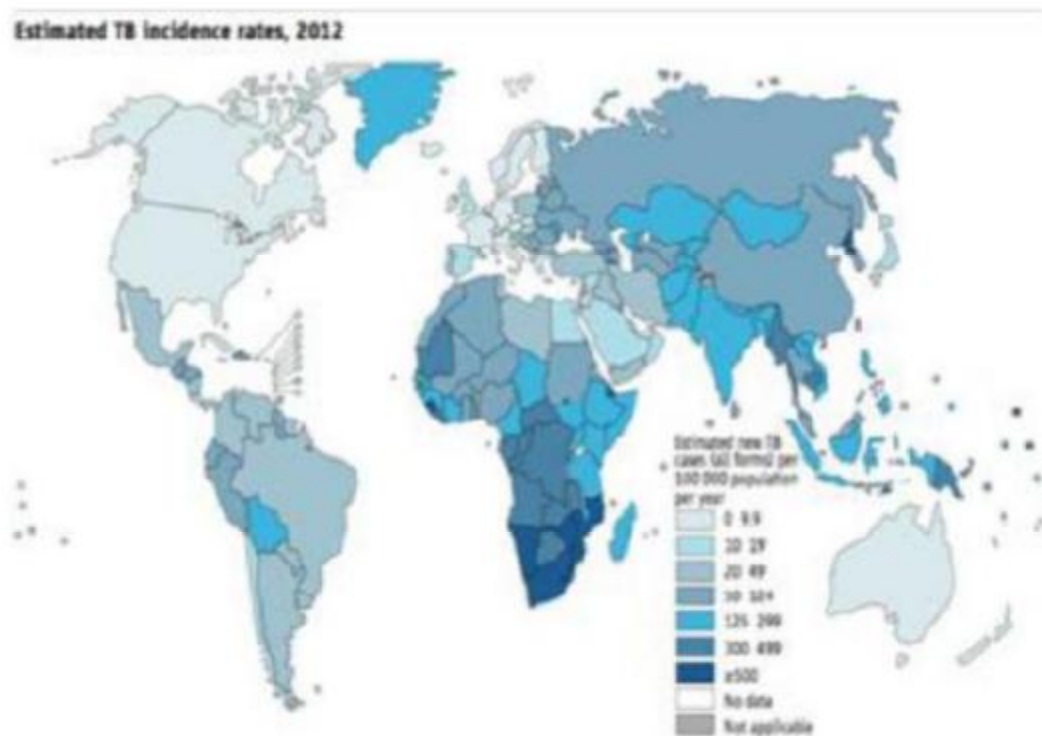


Figure 1 : Taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2012

Au Maroc, 26 000 à 27 000 nouveaux cas de tuberculose toutes formes sont dépistés annuellement depuis quelques années. L'incidence cumulée de la tuberculose toutes formes était toujours supérieure à 100 cas pour 100000 habitants. Ce n'est qu'à partir de 2000 que cette incidence est inférieure à 100 cas pour 100000 habitants. Actuellement elle est en moyenne de 82 nouveaux cas pour 100000 habitants. [2]

L'incidence cumulée la plus élevée a été enregistrée dans les régions du grand Casablanca (127) nouveaux cas pour 100000 habitants, de Tanger Tétouan (120), de Rabat-Salé-Azemmour-Zaër (111) et de Fès-Boulemane (105). [2]

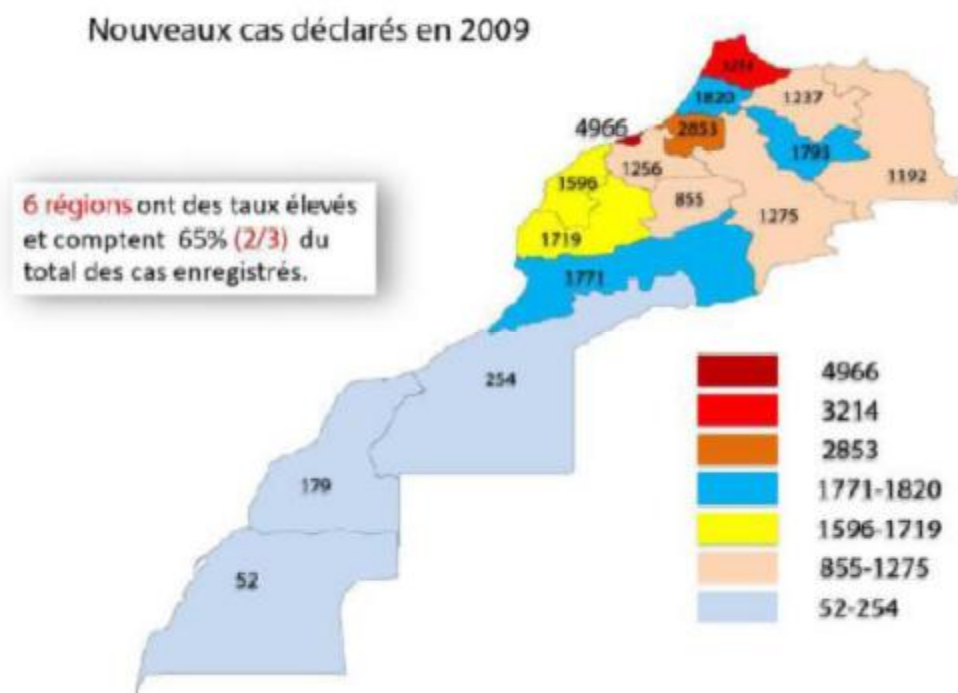


Figure 2 : Nouveaux cas de tuberculose déclarés, Maroc 2009

La tuberculose touche avant tout le poumon, les formes extra pulmonaires représentent 15 à 30% des cas et peuvent atteindre tous les organes.

Les fréquences relatives des différentes atteintes viscérales de la tuberculose varient en fonction du terrain et de la géographie. L'atteinte ganglionnaire, localisation extra pulmonaire la plus fréquente (30%), touche actuellement les adultes jeunes (de 20 à 40 ans) dans les pays occidentaux et les enfants dans les pays en voie de développement. Viennent ensuite, par ordre de fréquence, les atteintes pleurales (20%), génito-urinaires (16%), ostéo-articulaire (10 à 15%), les miliaries (10%), les atteintes neurologiques (environ 8%), abdominale (environ 6%) et enfin, les autres atteintes moins fréquentes (cutanée, oculaire, endocrinologique, cardiologique et ORL) [4].

# PHYSIOPATHOLOGIE



## A) Mode de contamination

L'infection tuberculeuse se transmet 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. Ces gouttelettes contiennent des bacilles infectants qui persistent jusqu'à 9 heures après leur émission.

Chez l'homme, le pouvoir pathogène s'observe avec un faible nombre de bacilles infectants, il est de l'ordre de 10 bacilles. La transmission d'un même clone de bactéries d'un patient à l'autre a été prouvée grâce à l'étude génotypique des mycobactéries [5]

## B) Histoire naturelle de la tuberculose

Une fois inhalés, les bacilles tuberculeux sont déposés au niveau des espaces alvéolaires distaux, le plus souvent au niveau des zones pulmonaires supérieures. Il s'agit du foyer primaire ou chancre d'inoculation. Les BK sont alors phagocytés par les macrophages pulmonaires. Il s'ensuit une réponse inflammatoire locale cellulaire lymphocytaire à prédominance Th1 et où les CD4 jouent un rôle effecteur centrale dont le stade ultime est la formation d'un granulome inflammatoire. De nombreuses cytokines sont libérées dont

L'interféron gamma, l'interleukine 2 et le facteur de nécrose des tumeurs favorisant ainsi le recrutement des cellules mononuclées circulantes. Les cellules dendritiques phagocytaires, chargées en peptides antigéniques, migrent jusqu'aux relais ganglionnaires pour présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4 qui retournent au poumon pour orchestrer la réponse inflammatoire. Par ailleurs, les

lymphocytes CD8 participent à cette réaction inflammatoire en lysant les macrophages infectés en produisant l'INF. Cette réaction immunitaire se traduit par la formation d'un granulome avec une réaction ganglionnaire satellite conduisant au complexe ganglio-pulmonaire de la primo infection .Au cours des 2 à 3 semaines qui suivent l'infection, se développe une réaction d'hypersensibilité retardée au BK qui se traduit par le virage des réactions tuberculiques. [5]

# DIAGNOSTIC POSITIF

## I) Clinique :

### 1) Facteurs favorisants :

#### Facteurs liés à l'environnement

Les facteurs favorisant le risque de contamination respiratoire sont les suivants :

- Ø Séjour en zone d'endémie.
- Ø Séjour en collectivité.
- Ø Activité professionnelle en milieu de soins.

#### Facteurs liés à l'individu

L'altération des défenses immunitaires facilite l'expression de la tuberculose « maladie ». Les facteurs favorisants individuels sont multiples.

##### Ø Situations de précarité

La malnutrition, par les perturbations des défenses immunitaires cellulaires qu'elle occasionne, est le principal facteur de développement du bacille tuberculeux dans l'organisme.

##### Ø Age

Avec l'âge, les capacités de réponse immunitaire sont diminuées. Cette baisse progressive de l'immunité naturelle favorise la réactivation endogène de la tuberculose. [6]

##### Ø Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La coïnfection VIH et tuberculose est aujourd'hui bien établie.

En pratique, deux situations sont observées. Soit la tuberculose est révélatrice de l'infection à VIH, dans ce cas elle survient habituellement précocement au cours de l'histoire naturelle de l'infection rétrovirale, et le tableau est cliniquement et radiologiquement classique. Il importe de savoir demander un test VIH face à toute

tuberculose. Soit la séropositivité VIH est antérieurement connue, et la tuberculose doit être évoquée devant tout tableau pulmonaire fébrile. [7]

#### Ø Traitements immunosuppresseurs

Le rôle d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie anticancéreuse ou de tout autre traitement immunosuppresseur dans la réactivation clinique d'une tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire est bien connu. [7]

## 2) Signes généraux :

L'altération de l'état générale, l'asthénie et l'amaigrissement sont fréquemment observés lors de la tuberculose.

La fièvre, généralement élevée, peut prendre un aspect oscillant avec frissons dans les formes sévères. Les sueurs nocturnes sont très fréquentes et doivent être systématiquement recherchées. L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic, en particulier devant une persistance de plus de 3 semaines.

## 3) Signes cliniques respiratoires :

Les signes respiratoires fonctionnels sont dominés par : la toux qui devient de plus en plus fréquente au cours des semaines et ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non productive. Les hémoptysies ne surviennent que dans 10 % des cas, mais inquiètent le malade et orientent rapidement vers le diagnostic. La dyspnée traduit une forme évoluée de la maladie. Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes. Là encore, la persistance des signes plus de 3 semaines doit orienter vers le diagnostic et conduire à prescrire une radiographie thoracique. [8]

#### 4) Signes cliniques extra-respiratoires

De multiples situations cliniques peuvent être l'objet de manifestations révélatrices de TEP associées ou non à des atteintes pulmonaires.

##### 4-1) Tuberculose ganglionnaire [7].

La tuberculose ganglionnaire représente la forme la plus fréquente des TEP (de 20 à 30 %). Les adénopathies périphériques sont cervicales, rarement axillaires ou inguinales. Dans un premier temps se développe de façon insidieuse une tuméfaction indolore. Les adénopathies deviennent indurées, fluctuantes et se fistulisent dans 10 % des cas

##### 4-2) Tuberculose pleurale [9, 10, 11, 12].

La tuberculose pleurale représente 20% des atteintes extra respiratoires, elle est prédominante dans les pays en voie de développement contrairement à ce qui est observé dans les pays du nord.

Elle se manifeste par une douleur à type de point de côté basithoracique unilatérale, irradiant vers l'épaule et l'hypochondre, déclenchée par l'inspiration profonde et augmentée par les changements de position, une dyspnée d'autant plus importante que l'épanchement liquidien est abondant, elle augmente quand le malade est couché du côté sain et se calme par le décubitus latéral du côté de l'épanchement, et une toux sèche, quinteuse, non productive, irritative, déclenchée surtout par les changements de position.

L'examen physique retrouve :

- Une abolition des vibrations vocales à la palpation.
- Une matité franche hydrique à la percussion.

- Une abolition ou diminution du murmure vésiculaire sur toute la hauteur de l'épanchement à l'auscultation.

La radiographie thoracique met en évidence sur le cliché de face : une opacité dense homogène à limite supérieure concave en haut et en dedans, refoulant le médiastin et effaçant la coupole diaphragmatique. Sur le cliché de profil on note un comblement des culs-de sac postérieurs.

La ponction pleurale ramène un liquide jaune citrin, l'étude chimique montre un liquide exsudatif (taux de protéines  $>$  à 50g /l et un rapport des concentrations plèvre /sérum  $>$  à 0.5) et pauvre en glucose. L'étude cytologique confirme une prédominance lymphocytaire. Le taux de l'adénosine désaminase (ADA)  $>$  à 3UI/ml est un bon argument en faveur d'une pleurésie tuberculeuse avec une valeur prédictive positive de près de 100%. La mise en évidence du BAAR est rare dans le liquide pleural et les cultures ne sont positives que dans 15% des cas.

La ponction biopsie pleurale avec étude histologique des tissus biopsiés met en évidence des granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséuse.

#### 4-3) Tuberculose uro-génitale [13, 14].

Les atteintes génito-urinaires représentent 16% des tuberculoses extra pulmonaires. Au stade initial le malade est asymptomatique. C'est surtout avec l'atteinte de la vessie que le malade devient symptomatique avec pollakiurie, douleur mictionnelles et/ou hématurie. La pyurie stérile est caractéristique.

L'atteinte génitale chez l'homme se manifeste par une masse au niveau d'un testicule. Il s'agit en fait d'une lésion épидидymaire qui augmente de volume et devient dure, sensible à la palpation. Mais l'aspect est plus évocateur en cas de lésion bipolaire. Chez la femme la tuberculose génitale est souvent asymptomatique et

découverte lors des investigations gynécologiques liées à une infertilité. Le diagnostic repose sur l'hystérosalpingographie et la biopsie de l'endomètre.

Le diagnostic de la maladie tuberculeuse urogénitale repose sur :

- un bilan biologique qui comporte un examen cytbactériologique des urines, une PCR des urines.
- un bilan radiologique qui comporte une urographie intraveineuse (UIV) et une échographie. la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été demandées selon le siège des lésions et les difficultés diagnostiques rencontrées. Parfois une urétrocystographie rétrograde (UCR) ou une uretéropyélographie antérograde (UPA) ou rétrograde (UPR) étaient nécessaires pour faire l'inventaire du bilan lésionnel.

Le diagnostic est histologique après examen des pièces d'exérèse ou de fragments biopsiques.

#### 4-4) Tuberculose ostéoarticulaire. [7]

La tuberculose ostéoarticulaire représente 10 à 15 % des tuberculoses extra-pulmonaires.

Elle touche préférentiellement la colonne vertébrale (50 %), les hanches et les genoux (15 %). Les signes cliniques d'un mal de Pott, douleurs rachidiennes plus ou moins fébriles, ne sont pas spécifiques et ce sont les clichés de la colonne vertébrale qui, en révélant des images destructrices des corps vertébraux avec tassement cunéiforme associé éventuellement à un processus condensant, orientent le diagnostic. Un abcès du psoas peut être révélateur d'une sacroiliite. Le Scanner et l'imagerie par résonance magnétique permettent actuellement un diagnostic plus précoce.



#### 4-5) Tuberculose neuroméningée [7]

Elles représentent environ 5 % des TEP. Le tableau clinique associe fièvre, céphalée, raideur méningée, irritabilité, altération de l'état général, plus rarement troubles de la conscience ou signes neurologiques de focalisation. Au plan biologique, une hyponatrémie par hypersécrétion d'hormone antidiurétique est évocatrice. La ponction lombaire avec étude chimique et cytologique du LCR révèle une hyperlymphocytose avec hypoglycorachie, hypochlorurorachie et hyperalbuminorachie. Le Scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique(IRM) visualisent dans deux tiers des cas un épaissement méningé de la base du crâne, des lésions focales avec œdème péri lésionnel.

La recherche de BAAR dans le LCR revient positive dans 80 % des cas, la culture est d'un intérêt considérable.

La PCR sur le LCR n'a de valeur que s'elle est positive.

#### 4-6) Tuberculose digestive : [9, 15, 16, 17]

Elle représente environ 6% des tuberculoses extra pulmonaire, elle est dominée par l'atteinte péritonéale devant les atteintes intestinales.

Ø La tuberculose péritonéale : réalise une péritonite tuberculeuse subaiguë dans sa forme ascitique ou une péritonite tuberculeuse subaiguë pseudo chirurgicale dans un contexte infectieux avec altération progressive de l'état générale. La palpation de l'abdomen est douloureuse et découvre des « gâteaux péritonéaux » correspondant à l'épiploon rétracté, la percussion montre la classique matité en damier fixe, non déplacée par les changements de position. Une atteinte des autres séreuses est très évocatrice. L'échographie met en évidence des signes d'orientation tels qu'un péritoine épaissi avec des granulations et des adhérences, des

anses intestinales agglutinées, accolées entre elles autour d'un mésentère épaissi, le liquide péritonéale est un exsudat avec une réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire, la laparoscopie permet de visualiser des granulations péritonéales millimétriques disséminées et de réaliser des biopsies. Le taux de LDH supérieur à 90 UI/L dans le liquide d'ascite semble avoir un intérêt diagnostique dans le cadre de tuberculose péritonéale.

Ø La tuberculose intestinale : concerne principalement la région iléocæcale et le colon ascendant. Elle se manifeste par des douleurs abdominales variables ou un véritable syndrome de Koenig (douleurs abdominales autour de l'ombilic, d'intensité croissante, cédant après une débâcle de selles et de gaz), associés à des diarrhées liquidiennes ou pâteuses ou une constipation entrecoupée de débâcles diarrhéiques. Toute atteinte du bas-fond iléocæcal visualisée à la coloscopie (ulcérations, micro abcès, fistules ...) ou au scanner doivent évoquer ce diagnostic. Il s'agit généralement d'une contamination alimentaire (*Mycobacterium bovis*).

#### 4\_7) Tuberculose cutanée [18, 19]

La localisation cutanée de la tuberculose demeure une forme rare et représente seulement 2,1% des localisations. Elle affecte particulièrement les sujets jeunes de sexe féminin. L'évolution anatomopathologique de la tuberculose cutanée passe par la formation de nodule tuberculeux, la caséification puis la calcification.

Le diagnostic de la tuberculose cutanée repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, clinique, histologique et confirmé par l'isolement de bacille et l'étude anatomo-pathologique de la biopsie cutanée.

Parfois, l'épreuve thérapeutique qui entraîne la disparition des lésions en quelques semaines affirme l'origine tuberculeuse de la maladie.

#### 4\_8) Tuberculose Péricardique : [20]

La localisation péricardique représente 1 à 2 % des localisations extra pulmonaires de la tuberculose.

La présentation clinique associe un syndrome fébrile associé à des signes de péricardite ou de tamponnade cardiaque. Il n'est pas rare que les patients présentent un épanchement pleural tuberculeux concomitant.

L'échographie trans-thoracique met typiquement en évidence un épanchement péricardique avec une tendance à la formation de franges fibrineuses perpendiculaires au péricarde.

#### 4-9) Autres : [21, 22, 23]

##### Ø Atteintes oculaires

Les atteintes oculaires représentent 1 à 2% des atteintes extra pulmonaire.

Toutes les structures de l'œil, à l'exception du cristallin, peuvent être concernées.

Certaines de ces manifestations, comme les tuberculomes ou les tubercules de Bouchut, sont liées à la présence du bacille dans l'œil, D'autres, tel que les uvéites, sont le reflet d'une hypersensibilité retardée au bacille de Koch.

##### Ø La tuberculose laryngée :

Quant à elle se manifeste par une dysphonie traînante intermittente. La laryngoscopie montre une hypertrophie des cordes vocales avec des ulcérations.

##### Ø La tuberculose thyroïdienne :

Défini par la présence de BK ou la présence de lésions histologiques spécifiques dans le tissu thyroïdien, elle peut revêtir différentes formes cliniques, ce qui rend le diagnostic difficile.

## II) Para clinique

### 1) Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) [2, 24, 25, 26, 27, 28]

C'est la première technique quantitative utilisée pour la recherche de l'allergie tuberculinique. Elle permet de mettre en évidence l'hypersensibilité tuberculinique.

Le test tuberculinique standardisé recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée. C'est la méthode de choix pour explorer la réaction d'un individu à la tuberculine.

Pour réaliser un test tuberculinique, on utilise le plus souvent :

- La tuberculine PPD-RT 23 additionnée de Tween 80 et présentée en § solution à conserver au froid, dont l'injection intradermique de
- ml de la solution correspond à 2 unités internationales de § tuberculine RT 23.
- La tuberculine de l'institut pasteur IP48, livrée en boîtes contenant des flacons de tuberculine purifiée lyophilisée et des ampoules de 1 ml de solvant.

La technique d'injection est simple, mais doit être rigoureusement respectée.

Le test tuberculinique est pratiqué au niveau de la face antérieure de l'avant-bras au niveau du tiers moyen de sa ligne médiane.

On procède à la lecture du test tuberculinique 72 heures après l'injection, la technique de la lecture consiste à :

- Observer d'abord, au point d'injection, l'aspect et la couleur de la peau, celle-ci peut être normale ou surélevée par une papule plus ou moins rouge en son centre. Cette papule peut être entourée d'une grande aréole rouge qui est surmontée, parfois, de quelques phlyctènes.
- Pour mesurer le résultat du test, on ne s'occupe que d'un seul aspect de la réaction qui est l'induration.

-Le site du test est soigneusement palpé du bout des doigts afin de déterminer les contours de l'induration. Ensuite on doit mesurer le diamètre transversal (Perpendiculaire à l'axe du bras) en millimètres à l'aide d'une réglette graduée.

-Lorsque la papule est surmontée de phlyctènes, il faut mentionner leur existence.

On doit toujours mesurer le diamètre transversale de l'induration de la papule et non son diamètre vertical, ni celui de l'aréole rouge qui l'entoure. On exprime les résultats en millimètres et non de façon qualitative

(c'est -à-dire « positif » ou « négatif »)

Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre de l'induration est inférieur à 5 mm.

Une Réaction est jugée positive lorsque le diamètre de l'induration est supérieur ou égal à 5 mm.

L'IDR à la tuberculine positive est un élément de présomption important en faveur d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie.

La sensibilité et la spécificité du test tuberculinique sont peu satisfaisantes

Le test tuberculinique peut apparaitre faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse en cas de :

- infection par des mycobactéries non tuberculeuses ;
- vaccination par le BCG.

A l'inverse, l'IDR peut être faussement négative dans les cas suivants :

- une erreur technique (tuberculine altéré, injection trop profonde, lecture très tardive, diamètre d'induration sous-estimé)
- La réalisation du test pendant la phase pré-allergique d'une
- tuberculose infection latente ou d'une vaccination (moins de deux

- mois après contamination ou administration du BCG).
- La réalisation du test pendant l'évolution d'une maladie, ou d'un état entraînant une anergie tuberculinique : infection virale
- (Rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe), infection
- bactérienne sévère dont une tuberculose hématogène, hémopathie
- maligne, immunodépression, corticothérapie au long cours,
- traitement immunosuppresseur et chimiothérapie anti- cancéreuse,
- infection par le VIH, malnutrition ;
- La réalisation du test chez une personne âgée, car la réactivité à la Tuberculine diminue avec l'âge, au -delà de 65/70 ans, une IDR négative peut s'observer dans 30 à 40 % des cas d'infections tuberculeuses.

Pour toutes ces raisons, le résultat du test doit toujours être interprété en fonction du contexte particulier du sujet testé.



Figure 3 : technique d'injection intradermique

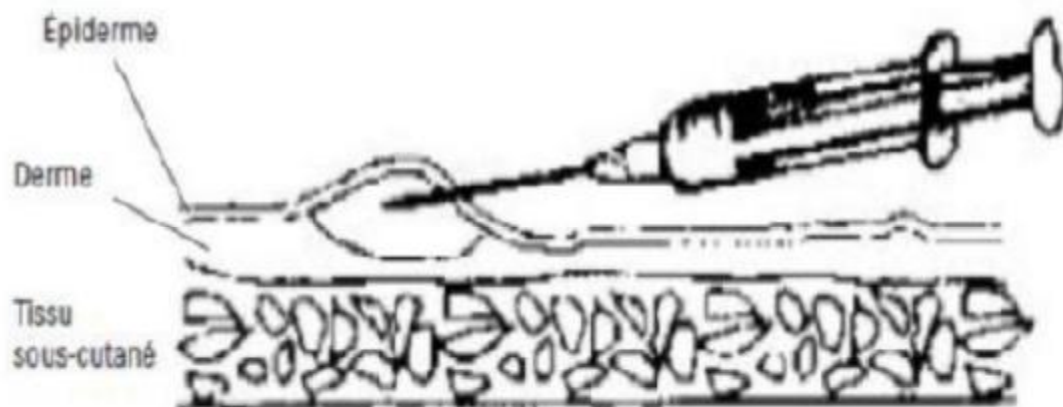


Figure 4 : technique d'injection intradermique [29]



Figure 5 : *Technique d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine*



Figure 6 : schéma de lecture d'une intradermoréaction [29]



## 2) Biologie [30, 31, 32]

La numération formule sanguine et les analyses biochimiques de routine sont souvent normales au cours de la tuberculose pulmonaire. La CRP est élevée chez 85 % des patients. Dans les formes évoluées de la maladie, une anémie normocytaire, une hyperleucocytose ou une monocytose sont observées. L'hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ou à une insuffisance surrénalienne peut être observée. Une hypo albuminémie avec hyper gamma-globulinémie peuvent survenir plus tardivement. Dans les pays à haute prévalence d'infection par le VIH, la sérologie VIH est recommandée en raison de la fréquence importante de la coinfection.

## 3) Bactériologie :

### 3-1) l'examen direct [33] :

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries, après les avoir colorées à la fuchsine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'auramine) l'examen microscopique met donc en évidence des bacilles acido-alcool-résistants sans faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques.

L'examen microscopique est peu sensible. Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à  $10^{3-4}$  /ml de produit soumis à l'examen.

L'examen microscopique est essentiel car il permet de faire, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates pour l'entourage. Dans les pays en voie de développement, où la culture et les méthodes moléculaires sont difficiles à implanter, il est fondamental.

## 3-2) La culture [33] :

Lorsque l'examen microscopique est négatif, le clinicien est amené à attendre les résultats de la culture pour confirmer le diagnostic.

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique (la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion plus importante encore des cas extra-pulmonaire documentés sont négatifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par la culture).

En raison de la croissance lente des mycobactéries, il est souvent indispensable d'attendre plusieurs semaines, pour obtenir le résultat. Sur le milieu solide le Loewenstein-Jensen, les colonies sont détectées en moyenne en trois à quatre semaines.

Avec les milieux de culture liquides, dont beaucoup de laboratoires disposent aujourd'hui (milieu MGIT), la détection de la multiplication, basée sur divers principes physico-chimiques se fait une semaine plus tôt en moyenne.

La culture permet de faire l'identification du complexe Mycobacterium Tuberculosis par la morphologie des colonies sur milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et de procéder à la mesure de la sensibilité aux antibacillaires.

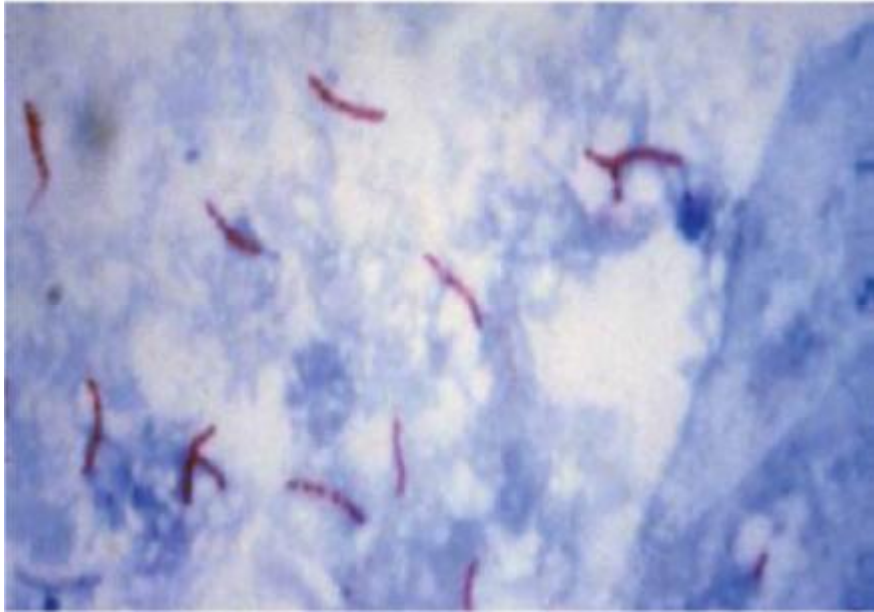


Figure 7 : examen direct : cette photomicrographie montre des bacilles de M. tuberculosis repérés par la méthode de coloration de ziehl-Nelson (grossissement 1000\*)

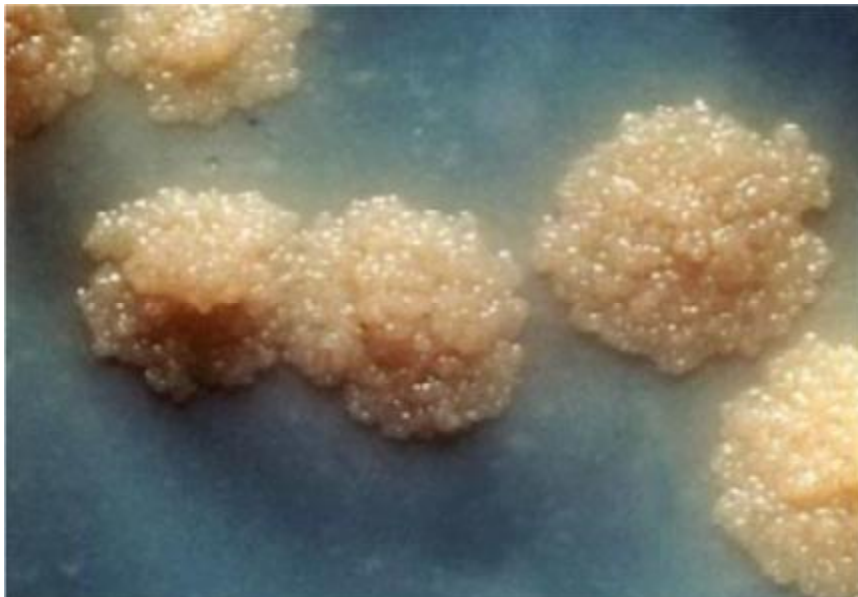


Figure 8 : culture de mycobacterium tuberculosis : colonie en 'chou-fleur'

#### 4) Histologie : [18,34]

Il consiste à mettre en évidence des lésions histologiques évocatrices de la tuberculose sur des prélèvements anatomiques (biopsies d'adénopathies, parenchyme pulmonaire, plèvre...). Une organisation en granulomes(ou follicules) épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse est pathognomonique des lésions tuberculeuses. Même en l'absence de cultures positives, la présence de telles lésions dans un contexte clinique évocateur doit faire considérer le diagnostic de tuberculose.

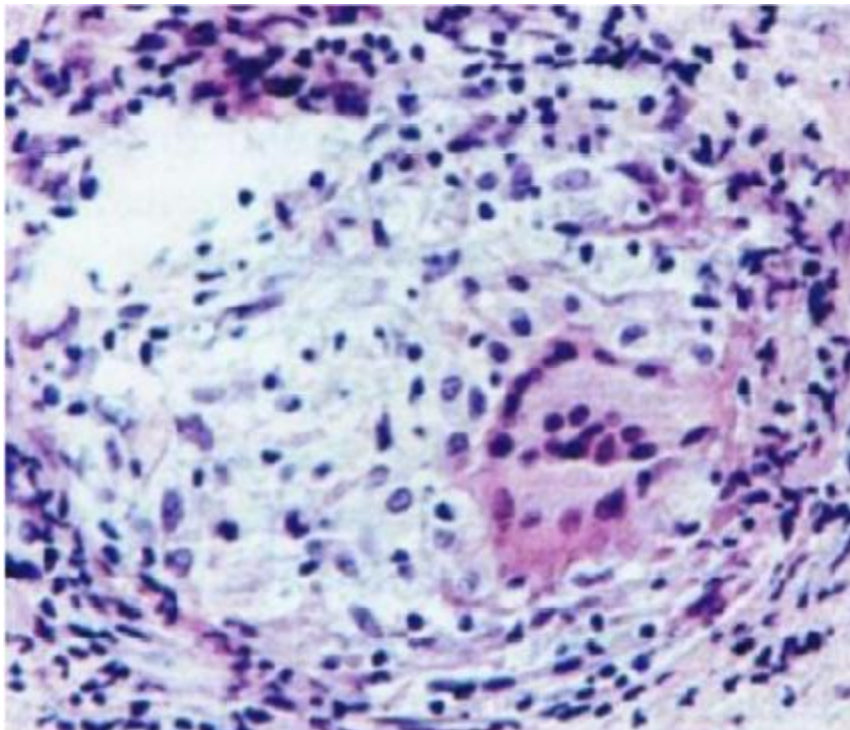


Figure 9 : Inflammation granulomateuse avec cellules épithéloïdes, cellules géantes et nécrose caséuse.

## 5) Techniques récentes [8, 35] :

### 5-1) Tests sanguins (tests IFN-) :

Les tests IFN-gamma positifs traduisent de manière indirecte la présence d'une infection Tuberculeuse latente ou active.

Vu leur spécificité plus élevée (absence de tests faussement positifs), ils sont moins souvent positifs que les tests tuberculiniques.

Chez les enfants en bas âge et les sujets immunodéprimés, leur sensibilité n'est pas documentée de manière certaine.

### 5-2) La détection radiologique en milieu liquide :

Elle utilise un milieu liquide contenant de l'acide palmitique marqué, elle réduit le développement de la primo culture à un délai moyen de 7 à 10 jours à comparer avec les 3 semaines de délais nécessaires au développement sur milieu solide. Cette méthode permet également la détermination de la sensibilité aux antibiotiques.

### 5-3) Sondes nucléiques :

Les sondes nucléiques permettent maintenant l'identification des bacilles de la tuberculose en quelques heures. Bien adaptés à l'identification de mycobactéries obtenues en culture, quel que soit le milieu de culture utilisé, ces méthodes ne sont pas adaptées à la détection directe de bacilles dans les prélèvements. L'identification précise des espèces *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum* est une importante information épidémiologique. C'est pourquoi, après identification du complexe *tuberculosis* par sonde nucléique, il est recommandé de préciser l'espèce au sein du complexe par des tests biochimiques, au moins par le test à la niacine et/ou des tests moléculaires de développement récent, ciblant les régions de différence des bacilles de la tuberculose.

Les souches de bacilles de la tuberculose ne présentant pas les caractéristiques typiques (morphologiques, biochimiques ou moléculaires) de *M. tuberculosis* devraient être adressées à un Centre National de Référence pour confirmer l'identification.

#### 5-4) méthodes d'amplification génique GeneXpert® :

Le dispositif X-pert MTB (Céphéide®) est un outil de diagnostic de la tuberculose utilisé à travers le Monde depuis l'année 2004. C'est un système de dépistage rapide complètement automatisé reposant sur la détection moléculaire simultanée du *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine.

Les publications de l'OMS montrent que la résistance à la Rifampicine est rarement observée seule, elle indique généralement une résistance à d'autres antituberculeux notamment à l'isoniazide. Elle est le plus souvent détectée dans des souches de tuberculose multi résistante avec une fréquence supérieure à 95% dans ces isolats.

#### 5-5) Sérologie :

De très nombreux tests sérologiques ont été développés dans les deux dernières décennies, utilisant divers antigènes (de nature protéinique, polysaccharidique ou lipidique), simples ou combinés.

Aucun de ces tests n'a été satisfaisant.

## 6) Imagerie :

L'imagerie joue un rôle primordial dans le diagnostic, le traitement et le suivi de la tuberculose, elle permet un gain de temps en orientant le diagnostic devant des aspects radiologiques très évocateurs tout en recherchant d'éventuelles complications même avec des présentations inhabituelles.

Les examens d'imageries seront prescrits en fonction des signes cliniques, et du siège de l'atteinte :

a) Tuberculose pulmonaire : [36, 37, 38, 39, 40,41, 42].

### Ø La radiographie du thorax :

C'est un examen incontournable qui permet de suspecter le diagnostic et de faire le suivie. La radiographie du thorax montre souvent des anomalies même en l'absence de signes cliniques. Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment apicodorsal du lobe supérieur dans 80 à 90 % des cas, le segment apical du lobe inférieur et le segment antérieur du lobe supérieur Les aspects les plus typiques sont les opacités nodulaires, parfois, confluentes, les infiltrats et les cavernes.

Dans de larges séries de tuberculoses chez l'adulte, 70 à 87 % des patients ont des infiltrats au niveau des lobes supérieurs, 19 à 40 % ont des cavitations avec un niveau hydroaérique dans 20 % des cas. Un aspect atypique est rencontré dans 13 à 30 % des cas

En cas de miliaire tuberculeuse ; la radiographie thoracique permet de faire le diagnostic de certitude en montrant un semis de fine granulations en grain de mil régulièrement réparties dans les deux champs pulmonaire.

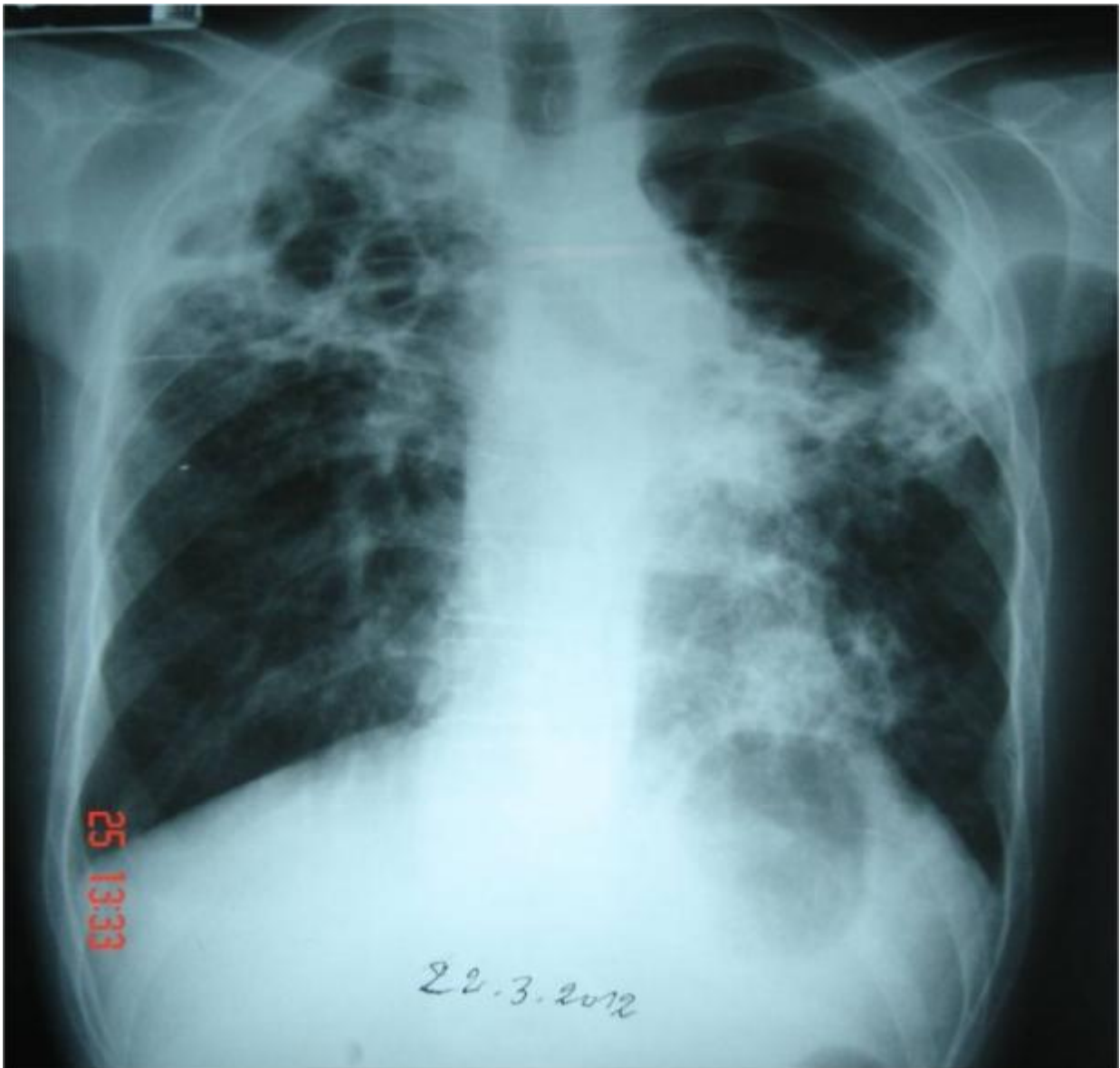


Figure 10 : radiographie thoracique montrant des cavités bilatérales multiples.



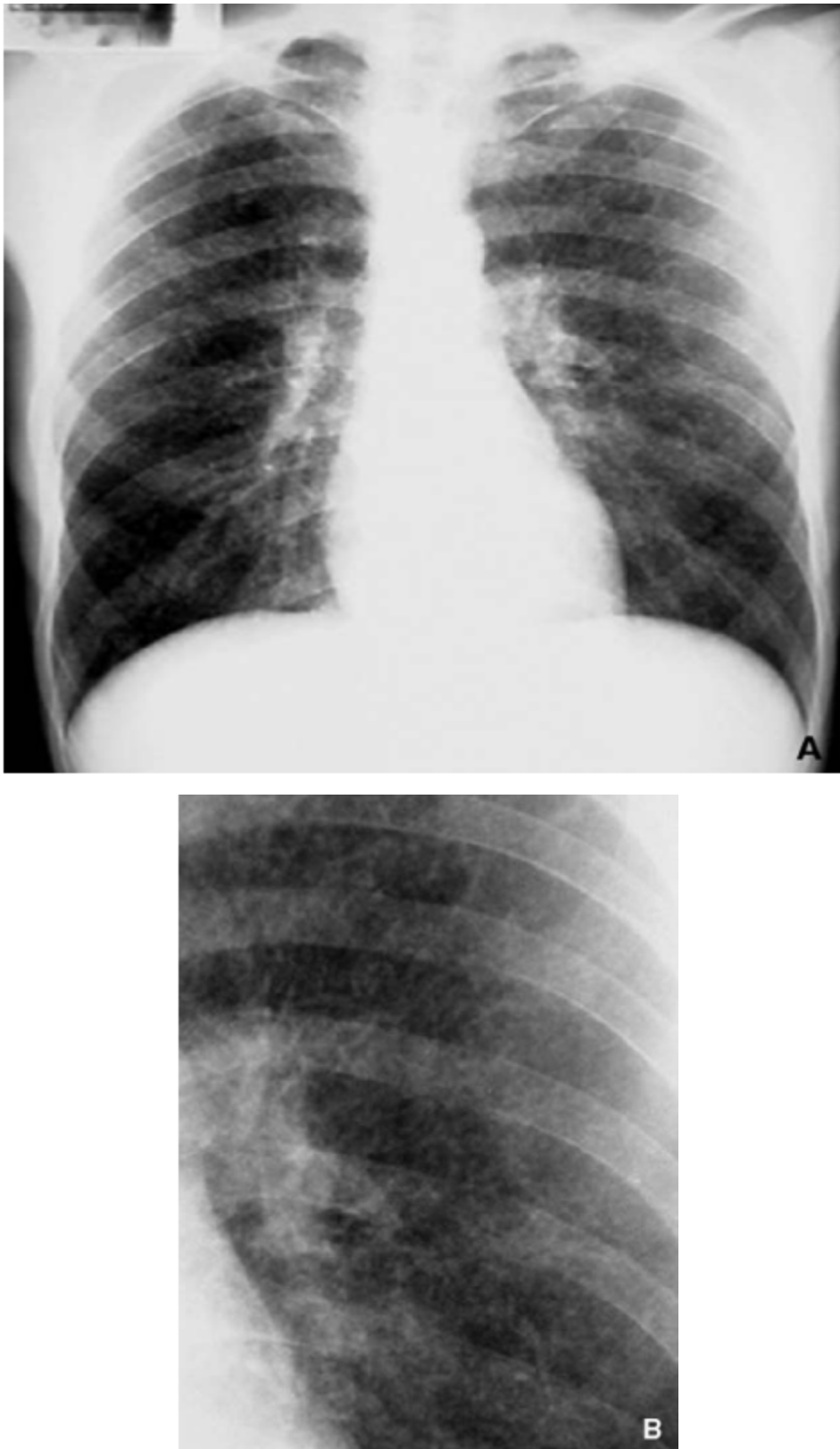


Figure 11 Tuberculose pulmonaire (TP) miliaire. Radiographie du thorax. A. Aspect typique de nodules diffus multiples. B. Agrandissement : nombreux petits nodules.

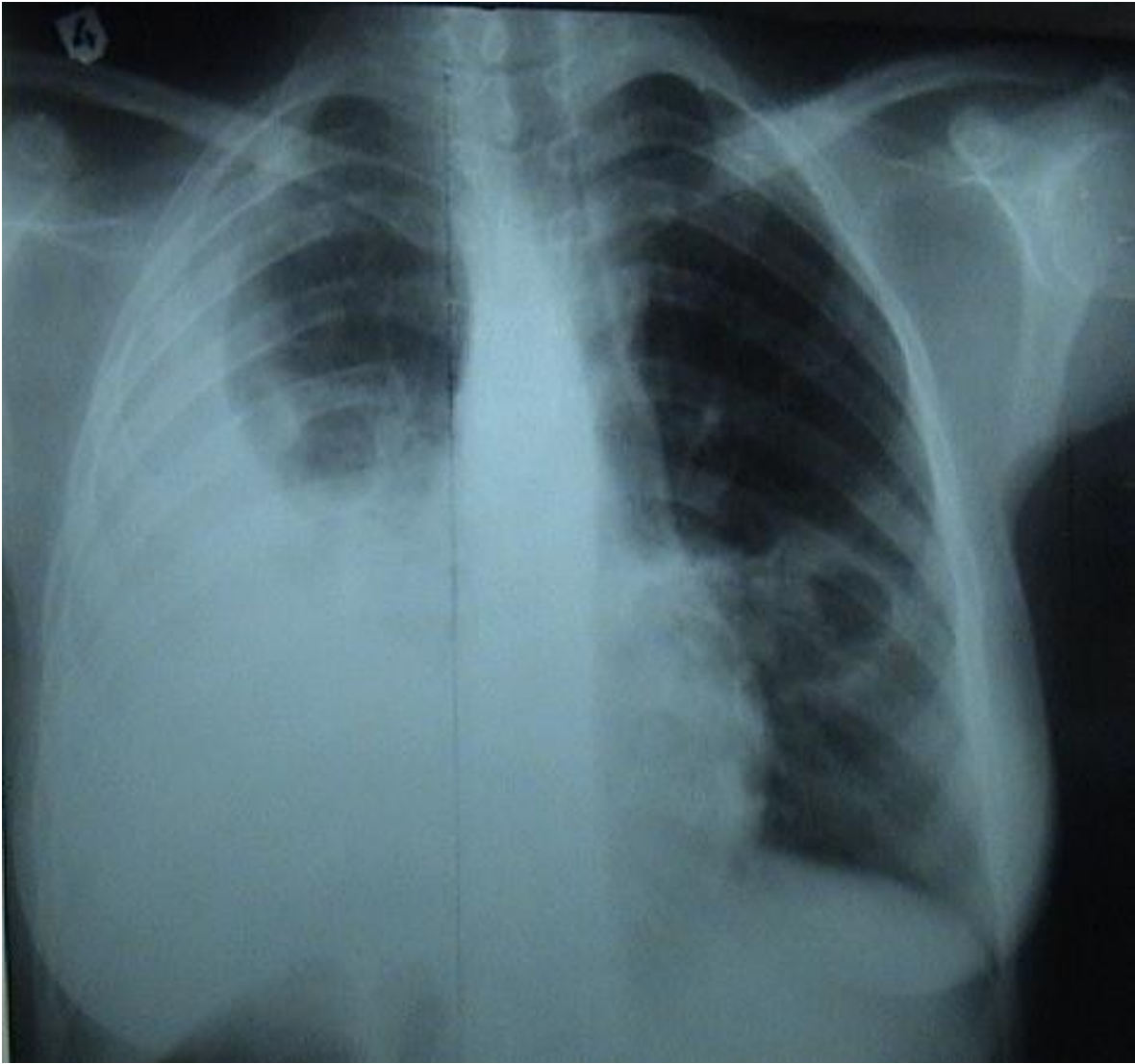


Figure 12 : Image radiographique qui montre une pleurésie à droite et une caverne à gauche.

Ø Tomodensitométrie :

L'examen scannographique trouve sa place chez Les patients à VIH positif, dont la clinique est fortement évocatrice de tuberculose, ayant des images suspectes ou minimes sur une radiographie standard sans preuves bactériologiques ou en présence d'adénopathies médiastinales, de miliaire tuberculeuse, ou lors des complications, ou de lésions minimes difficilement visible sur une radiographie standard. [5]

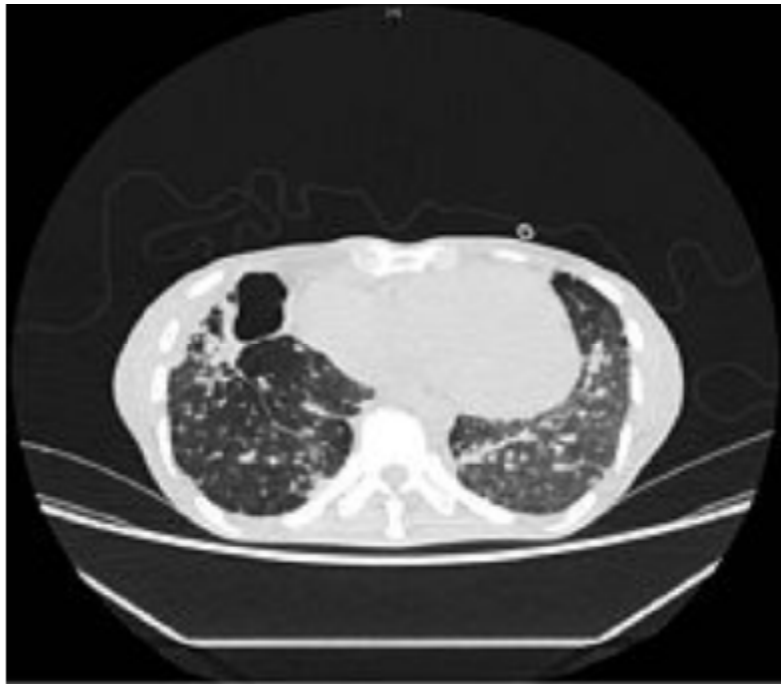


Figure 12 : Scanner thoracique : coupe axiale fenêtre parenchymateuse mettant en Évidence une excavation avec des micronodules bilatéraux et des infiltrats rétractiles

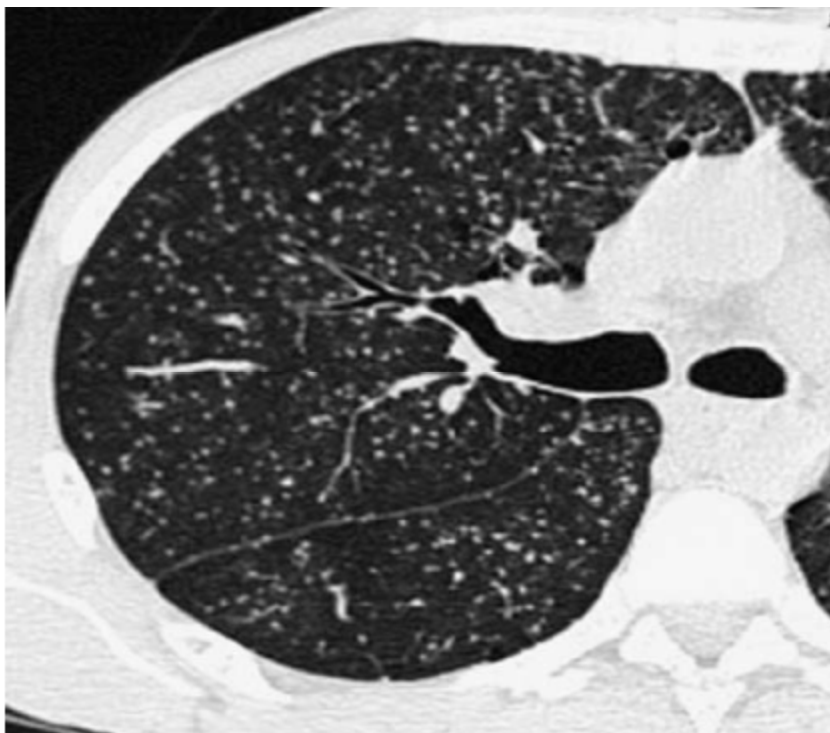


Figure 8 Tuberculose pulmonaire (TP) miliaire. Tomodensitométrie (TDM) après injection d'un produit de contraste : distribution aléatoire. Remarquer la présence de nodules dans les zones sous-pleurales et des scissures.

b) Tuberculose extra pulmonaire :

Ø Tuberculose pleurale :

La radiographie du thorax est le plus souvent suffisante pour confirmer l'épanchement unilatéral de la grande cavité et guider la ponction. On a recours à la tomodensitométrie thoracique dans les formes complexes.

Ø Tuberculose péricardique :

La radiographie thoracique montre parfois seulement une cardiomégalie. L'échocardiographie met typiquement en évidence un épanchement péricardique et mesure son abondance, avec une tendance à la formation de franges fibrineuses perpendiculaires au péricarde.

Ø Tuberculose ganglionnaire médiastinale:

La radiographie du thorax montre des adénopathies parfois volumineuses, en particulier chez les jeunes, toujours asymétriques, le plus souvent unilatérales latéro-trachéales ou inter bronchiques, la tomodensitométrie thoracique permet de voir les adénopathies au centre nécrosé clair et de préciser leurs relations avec les bronches.

Ø Tuberculose osseuse :

Dans les atteintes osseuses (Mal de pott), un aspect de disque pincé et d'anomalies ostéolytiques des corps vertébraux adjacents peuvent se voir (géodes).ce tableau peut parfois être accompagné d'une opacité para vertébrale traduisant un abcès des parties molles.

# TRAITEMENT

Une fois le diagnostic posé, le traitement de la tuberculose répond à des schémas standardisés qui dépendent de la catégorie de la maladie. La tuberculose est ainsi classée selon la localisation, pulmonaire ou extra pulmonaire, la bactériologie, les antécédents de traitement antituberculeux et le statut sérologique vis-à-vis du virus de l'immunodéficience humaine. [56]

## I) Traitement curatif [2] :

### 1) But thérapeutique :

Le but du traitement est de :

- Stériliser les foyers infectieux.
- Eviter les complications.
- Eviter les rechutes post thérapeutique.
- Eviter l'émergence de mutants résistants.

### 2) Règles générales :

Le traitement antituberculeux est établi selon des règles qui découlent de la connaissance conjointe des données bactériologiques et pharmacologiques se basant sur les principes du DOTS :

- Supervision directe effective de la prise de tous les médicaments pendant la Phase initiale du traitement
- Association appropriée de plusieurs antituberculeux, pour éviter l'apparition de résistance.
- Prise unique à jeun le matin de tous les antibacillaires prescrits une heure avant les repas.

- Prise de médicaments pendant une durée suffisamment longue (pour prévenir les résistances post thérapeutiques).
- Les médicaments doivent être administrés à doses adéquates.
- Adaptation des posologies aux fonctions rénale et hépatique.
- Savoir et prendre en charge les effets secondaires liés aux antituberculeux.
- Surveillance régulière : clinique, biologique, radiologique et bactériologique.

### 3) Bilan pré thérapeutique :

Un bilan pré thérapeutique est nécessaire avant de débiter le traitement. Il s'agit :

- d'une numération formule sanguine (NFS) avec taux de plaquettes.
- d'un bilan biologique hépatique avec transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine et gamma glutamine transférase.
- d'un bilan rénal avec la créatinémie et de l'urémie.
- d'un dosage de l'uricémie.
- d'un bilan ophtalmologique avec une acuité visuelle, une vision des couleurs et une campimétrie (étude de la zone centrale du champ visuel).
- d'un examen audiométrique.

#### 4) Moyens thérapeutiques:

##### 4-1) Les antituberculeux :

##### a) Les antituberculeux de première ligne :

##### Ø Isoniazide (I) :

Il a une activité bactéricide élective sur les mycobactéries surtout en phase de division, il évite l'apparition de résistance en inhibant la synthèse de l'acide mycolique et en attaquant la paroi des micro-organismes sensibles. Il est rapidement absorbé par voie orale et métabolisé par le foie par acétylation, la demi-vie plasmatique est d'une heure chez l'acétyleur rapide à 6 heures chez l'acétyleur lent. Il diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les épanchements séreux, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

##### Ø Rifampicine (R) :

Antibiotique semi synthétique, bactéricide et stérilisant, il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes. Elle est bien absorbée par voie digestive, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, la demi-vie plasmatique est de deux à quatre heures. Elle est métabolisée rapidement par le foie en désacéthylrifampicine et est excrétée dans la bile et les urines. Elle diffuse dans le LCR, surtout en cas de méningite, traverse la barrière foeto-placentaire et passe dans le lait maternel.

##### Ø Pyrazinamide (P) :

C'est un dérivé de la nicotamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux. Il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement. La résistance secondaire se développe rapidement mais la résistance primaire et croisée avec d'autres antituberculeux est rare. Il est bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en deux heures, sa demi-vie plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). Il est métabolisé



dans le foie en acide pyrazinoïque, et élimine dans les urines. Il diffuse rapidement dans les liquides organiques, les sécrétions et le LCR.

Ø Ethambutol (E) :

Il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Il agit par interférence avec l'Acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux.

Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est de 5 microgrammes/ml deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est de six à huit heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale).

L'Ethambutol est métabolisé en partie par le foie et est éliminé surtout par le rein. Il traverse la barrière fœto- placentaire et diffuse peu dans le LCR (sauf en cas de méningite) et dans les épanchements.

Ø Streptomycine (S)

C'est un antibiotique du groupe des aminosides. Elle a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux et est très active en extra cellulaire. Elle traverse la membrane bactérienne et se fixe sur un récepteur ribosomal spécifique. Elle est administrée par injection intra musculaire et le pic sérique est atteint en 90 minutes après l'injection. La demi-vie plasmatique est de deux heures. La majorité de la dose administrée est éliminée dans les urines. La streptomycine diffuse dans les liquides extracellulaires, les épanchements pleuraux et péritonéaux, et traverse la barrière fœto-placentaire.

∅ Présentation et dosage :

✓ Présentations simples :

Tableau 1: Présentations des antituberculeux de première ligne

Médicament	Présentation	Dosage
Isoniazide	Comprimé	150mg/50mg
Rifampicine	Comprimé ou gélule Suspension orale	150mg/300mg 100mg
Pyrazinamide	Comprimé	400mg
Streptomycine	Flacon à injection IM	1g
Ethambutol	Comprimé Comprimé dispersible	400mg 100mg (pédiatrique)

✓ Les présentations combinées :

Les présentations combinées facilitent l'administration du traitement et le respect de la posologie prescrite; elles permettent surtout d'éviter le risque d'une monothérapie qui peut générer une résistance aux antibacillaires.

Tableau 2: Les formes combinées des médicaments antituberculeux de première ligne

Associations		Présentations	Doses
Adultes	RH300	Comprimé	R(300) + H(150)
	RH150	Comprimé	R(150) + H (75)
	RHZ	Comprimé	R(150) + H(75) + Z(400)
	RHZE	Comprimé	R(150)+H(75)+Z(400)+E(275)
Enfants	RH	Comprimé dispersible	R(60) + H(30)
	RHZ	Comprimé dispersible	R(60) + H(30) + Z(150)

## Ø Posologie :

Tableau 3: Posologie des antituberculeux de première ligne

Médicaments	Posologies mg/kg	Posologie moyenne mg/kg	Dose max/j
Isoniazide	4 – 6 mg	5 mg/kg/j	300 mg
Rifampicine	8 – 12 mg	10 mg/kg/j	600 mg
Pyrazinamide	20 – 30 mg	25 mg/kg/j	2000 mg
Ethambutole	12 – 18 mg	15 mg/kg/j	1100 mg
stréptomycine	15 – 20 mg	15 mg/kg/j	1500 mg

## Ø Effets secondaires des antituberculeux :

Comme toute chimiothérapie, celle de la tuberculose provoque un certain nombre d'effets secondaires. Ceux-ci sont moins fréquents au cours de la chimiothérapie de courte durée. Ils surviennent généralement lors du premier trimestre du traitement. Une posologie appropriée des médicaments, en fonction du terrain, et un examen clinique, éventuellement complété par un bilan biologique, sont les moyens qui permettent de prévenir et de limiter les effets secondaires des antibacillaires.

Les effets secondaires mineurs des antibacillaires n'imposent pas l'arrêt du traitement ou du médicament incriminé. Les troubles sont transitoires et régressent soit spontanément soit avec un traitement symptomatique soit après une adaptation des posologies.

Tableau 4 : Effets secondaires des antituberculeux [5]

Médicament	Fréquents	Occasionnels	Rares
Isoniazide	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite</li> <li>- Réaction cutanée d'hypersensibilité</li> <li>- Neuropathie Périphérique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vertiges</li> <li>- Convulsion</li> <li>- Névrite optique</li> <li>- Troubles mentaux</li> <li>- Anémie hémolytique</li> <li>- Agranulocytose</li> <li>- Réaction lupique</li> <li>- Arthralgie</li> <li>- Gynécomastie</li> </ul>
Rifampicine	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite</li> <li>- Réaction cutanée</li> <li>- Trouble digestifs</li> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Purpura</li> <li>- Etat fébrile</li> <li>- Syndrome grippal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyspnée</li> <li>- Anémie Hémolytique</li> <li>- Insuffisance Rénale</li> </ul>
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anorexie</li> <li>- flush</li> <li>- Nausées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite</li> <li>- Vomissement</li> <li>- Arthralgie</li> <li>- Hyperuricémie</li> <li>- Réaction cutanée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Goutte</li> <li>- Photosensibilisation</li> </ul>
Ethambutol	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Névrite rétrobulbaire</li> <li>- Arthralgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite</li> <li>- Réaction cutanée</li> <li>- Neuropathie Périphérique</li> </ul>
Streptomycine	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ototoxicité</li> <li>- Néphrotoxicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions cutanées</li> </ul>

Ø Interactions médicamenteuses des antituberculeux.

Lors du traitement de la tuberculose, les antibacillaires peuvent entrer en compétition avec d'autres médicaments pris en concomitance.

ü Si le médicament associé aux antibacillaires est indispensable on réajuste son dosage.

ü Si le médicament associé aux antibacillaires n'est pas indispensable : on peut le remplacer ou le suspendre.

La rifampicine et l'isoniazide sont les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'interactions avec d'autres médicaments.

Tableau 5 : interactions médicamenteuses des antituberculeux [4]

Médicament	Effets
Anti-vitamines K	Diminution de l'effet anticoagulant
Contraceptifs oraux	Diminution de l'effet contraceptif
Corticoïdes	Diminution de l'efficacité des corticoïdes
Digitalines	Diminution de l'efficacité des digitalique
Hypoglycémiant oraux	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Novobiocine	Risque d'hépatite avec ictère
Phénobarbital	Risque toxique élevé
Benzodiazépine	Diminution de l'effet de la rifampicine
Probénicid	Augmentation de la toxicité de la rifampicine

Ø Les contre-indications des antituberculeux :

Les contre-indications aux antituberculeux découlent de la connaissance des effets secondaires. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6: Les contre-indications des antituberculeux.

Médicaments	Contre-indications
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique sévère.</li> <li>- Psychose maniaco-dépressive.</li> <li>- hypersensibilité à l'INH</li> </ul>
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique sévère: obstruction des voies biliaires.</li> <li>- ATCD d'accident immuno-allergique majeurs (choc, purpura, anémie).</li> <li>- Porphyrurie.</li> </ul>
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Porphyrurie.</li> <li>- Hypersensibilité préexistante</li> </ul>
Streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale.</li> <li>- Grossesse.</li> <li>- Myasthénie.</li> <li>- Atteinte auditive préexistante.</li> <li>- Allergie aux aminosides.</li> </ul>
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale importante (clairance de la créatinine &lt;50mg/ml).</li> <li>- névrite optique préexistence, quelle que soit l'étiologie.</li> <li>- hypersensibilité à l'Ethambutol.</li> </ul>

## b) Les antituberculeux de seconde ligne :

Les médicaments de seconde intention utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles résistants et multi résistants sont moins efficaces et plus coûteux.

Tableau 7: Les antituberculeux de seconde ligne

Molécules	Spécialité	Présentation	Dose /24h
Kanamycine	KANAMYCINE	Amp. 200mg	15 mg/kg
		Amp. 100mg	
Amikacine	AMIKLIN	Amp. 200mg	15 mg/kg
		Amp. 500mg	
		Amp. 1000mg	
Capréomycine	CAPASTAT	Amp. 1000mg	15 mg/kg
Sparfloxacin	ZAGAN	Comp. 100mg	7,5 mg/kg
Ofloxacin	OFLOCET	Comp. 200mg	15mg/kg
		Comp. 500mg	
		Soluté 200mg	
Ciprofloxacin	CIFLOX CIFRAN CIPROXINE	Comp. 250mg	15mg/kg
		Comp. 500mg	
		Comp. 750mg	
		Soluté 200mg	
Rifabutine	RIFABUTINE	Gélule 150mg	5mg/kg
Clofazimine	LAMPRENE	Comp. 50mg	100-300 mg
Cyclosérine	DECICLOSERINE SEROMYCIDE	Comp. 250mg	15-20mg/kg

## 4-2) Moyens adjuvants:

## a) La corticothérapie [43]:

Une corticothérapie initiale (prédnisone 0,5 à 1mg /kg/j) peut être indiquée en cas de miliaire asphyxiante, Péricardite, méningite, péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies compressives..., peu de travaux ont été consacrés à la corticothérapie adjuvante au traitement d'une tuberculose maladie. La péricardite tuberculeuse est la seule indication formelle, proposée selon un schéma progressivement dégressif sur 3 mois. La méningite tuberculeuse au début est une indication reconnue, administrée selon un schéma dégressif de 4 à 6 semaines. Quelle que soit l'indication discutée au cas par cas, envisager une corticothérapie nécessite des précautions d'usage : un diagnostic de tuberculose confirmé ou hautement probable, un traitement antituberculeux efficace (antibiogramme disponible, absence de suspicion de multirésistance), une durée aussi brève que possible (1 à 3 mois maximum), des mesures hygiéno-diététiques systématiquement associées. De plus, il faut tenir compte de l'interaction avec la rifampicine qui inactive environ un tiers du corticoïde, donc augmenter la posologie de prédnisone de 20 à 30% pour obtenir le même effet.

## b) Vitaminothérapie B6 :

Elle est indiquée à but préventif chez les dénutris, les alcooliques, les diabétiques, les insuffisants rénaux et les femmes enceintes.



C) Chirurgie et traitements locaux :

- Ponction et/ou drainage: Pleurésie, pyopneumothorax, ascite, abcès froid...
- Chirurgie: Tuberculome du cerveau, bronchectasies étendues, aspergillome intra- cavitaires.

## 5) Conduite de traitement [44] :

La conduite du traitement antibacillaire de la tuberculose peut s'avérer difficile à cause du terrain (insuffisance rénale ou hépatique par exemple).

Elle tiendra compte:

- Du bilan pré-thérapeutique, notamment quand il existe une contre indication à l'un des antituberculeux.
- Des interactions médicamenteuses possibles, surtout chez les patients qui prennent d'autres drogues, en particulier avec la rifampicine,
- Du terrain :
  - ✓ La femme enceinte: la Streptomycine est contre indiquée car source de malformations surtout auditive. L'innocuité de la pyrazinamide n'est pas démontrée
  - ✓ Le sujet âgé : il faudra adapter les posologies des antituberculeux en fonction des taux sériques
  - ✓ L'insuffisant rénal : les posologies de l'ethambutol et de la pyrazinamide doivent être adaptées à la clairance de la créatinine. Il faut une diminution de la dose de la Streptomycine ou son arrêt complet.

## 6) Les pathologies associées:

6-1) VIH : [2, 45]

Le test rapide du VIH doit être demandé systématiquement en cas de tuberculose.

En cas de coinfection Tuberculose-VIH, la Rifabutine est préférée à la rifampicine. Le traitement antirétroviral du Sida-maladie par l'association de 3 antiviraux :

- Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (Zidovudine, didanosine)
- Anti protéase (Ritonavir, Indonavir)
- Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Nevirapine)
- Inhibiteur de fusion ou inhibiteur intégrase.

Le traitement antirétroviral réduit le risque de la tuberculose est recommandé dès que le  $CD4 < 200/mm^3$ .

L'association antibacillaires-antirétroviraux pose des problèmes particuliers :

- Toxicités cumulées : hépatique, neurologique..
- Problèmes pharmacocinétiques : Rifampicine-inhibiteurs protéases et Rifampicine-Efavirenz.

La prise en charge de la tuberculose est complexe chez le patient VIH. Elle dépend de la précocité du diagnostic et de l'identification pour l'instauration d'un traitement, d'autant que les souches atypiques sont souvent naturellement multi résistantes aux antituberculeux classiques.

### 6-2) Malade ayant une insuffisance hépatique [2] :

Le bilan hépatique avant traitement, n'est pas systématique, il est indiqué chez les patients suivants: antécédents de pathologies hépatiques, sujets âgés, alcoolique, femme enceinte, hépatite virale, HIV, malades sous traitement hépatotoxique. Chez ces patients, commencer le traitement par des posologies minimales efficaces. Un contrôle régulier et rapproché de la fonction hépatique est indiqué, étant donné le risque potentiel d'hépatotoxicité que présentent les antituberculeux majeurs.

Le bilan hépatique est demandé au cours du traitement devant l'apparition d'un ictère, ou devant des signes mineurs ne régressant pas sous traitement symptomatique (vomissement, prurit.....)

En cas d'insuffisance hépatique modérée prouvée biologiquement (transaminases  $< 5x$  la normale) ou l'apparition d'un ictère régressif, il est recommandé de diminuer la posologie de la rifampicine à 8 mg /kg/j et de l'isoniazide à 4 mg/kg/J et du Pyrazinamide à 20 mg/kg/j.

En cas d'aggravation ou de réapparition de signe d'insuffisance hépatocellulaire ou de cytolyse sévère (transaminases  $> 5x$  la normale) il faut arrêter tous les antibacillaires jusqu'à normalisation biologique et reprendre le traitement en milieu hospitalier.

### 6-3) Malade ayant une insuffisance rénale :

La posologie des antibacillaires à élimination rénale doit être adaptée si l'insuffisance rénale est avancée. Par ailleurs, il est recommandé de surveiller la fonction rénale pendant toute la durée du traitement.

6-4) Malade ayant un diabète [54] :

Un diabète non ou mal équilibré complique l'évolution d'une tuberculose associée et rend son traitement difficile, et réciproquement, une tuberculose mal traitée pourrait déséquilibrer un diabète préexistant.

La prise en charge et le suivi du diabète doit être fait en concertation avec un spécialiste, de préférence en milieu hospitalier. L'insulinothérapie est souvent démarrée ou ajustée pour équilibrer le diabète.

La pyridoxine doit être prescrite pour prévenir les neuropathies secondaires au traitement (à une posologie < 50mg mg/j)

### 7) Surveillance thérapeutique :

L'efficacité du traitement est jugée sur l'évolution des signes cliniques et/ou radiologiques. La fréquence des examens radiologiques dans les cas de tuberculose rénale, osseuse ou urogénitale est fixée par le médecin spécialiste concerné. [2]

La surveillance thérapeutique passe par:

- Un bilan pré thérapeutique recherchant l'existence de tares viscérales pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux.
- La recherche des complications du traitement: les manifestations d'intolérance mineure (prurit, arthralgie...), les réactions graves surtout les hépatites toxiques.
- La surveillance de l'efficacité du traitement :

- ✓ Biologiquement par l'hémogramme et la vitesse de sédimentation.
- ✓ Radiologiquement par la régression des images radiologiques,
- ✓ Bactériologiquement par un contrôle des examens bactériologiques au cours et à la fin du traitement.
- La surveillance de la tolérance du traitement:
  - ✓ La majorité des antibiotiques étant excrétés par voie rénale, la fonction rénale doit être contrôlée avant le début de traitement. Si elle est normale, elle n'a pas lieu d'être contrôlée à nouveau.
  - ✓ L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide étant métabolisés par le foie et pouvant entraîner un certain degré de cytolysse. Une surveillance accrue des transaminases au cours de la première semaine de traitement est recommandée en présence d'autres facteurs de risque hépatique.
  - ✓ Le Pyrazinamide et ses métabolites étant excrétés en compétition avec l'acide urique, l'uricémie doit être dosée.
  - ✓ L'ethambutol pouvant être toxique pour le nerf optique, la fonction visuelle (champ visuel et vision des couleurs) doit être contrôlée au cours du premier mois de traitement.
- La surveillance de l'observance du traitement : le manque d'adhésion du malade est la première cause des échecs thérapeutiques. Il est aussi en partie responsable de l'émergence de souches bacillaires résistantes aux antituberculeux.

## II) Traitement préventif:[8]

### 1) Prévention primaire (vaccination) :

#### a) Le bacille de Calmette et Guérin : BCG [2]

La vaccination par le BCG est une composante du Programme National d'immunisation (PNI). Elle est effectuée à la naissance. Elle doit être poursuivie partout dans le pays par le PNI et, particulièrement, durant les journées nationales de vaccination (JNV).

Le vaccin utilisé est celui de l'institut Pasteur : c'est un vaccin lyophilisé. Il est injecté par voie intradermique au niveau du tiers supérieur de l'avant bras gauche, à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05) chez les enfants âgés de moins d'une année.

Cependant, malgré les excellents résultats obtenus lors des premiers essais cliniques, l'efficacité du BCG est actuellement sujette à controverses. Il est généralement admis qu'il assure une bonne protection des jeunes enfants contre les formes graves telles que les miliaires et les méningites tuberculeuses.

Le BCG est contre-indiqué en cas de déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire. Et temporairement en cas de maladie dermatologique étendue évolutive (eczéma en période suintante).

#### b) Les nouveaux vaccins vivants :

Dès l'arrivée des technologies modernes basées sur l'ADN recombinants et adaptées aux mycobactéries, des tentatives ont été entreprises pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse protectrice plus efficace. Une des premières stratégies visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines.

## 2) Prévention secondaire:

### a) Chimio prophylaxie :

La seule chimiothérapie préventive recommandée aujourd'hui consiste à administrer de l'isoniazide seul, tous les jours, à la dose de 5 mg/kg/jr pendant une période de 6 à 9 mois.

Les indications de la chimio prophylaxie antituberculeuse :

+Nouveau né sans signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose, et dont la mère présente :

- Tuberculose pulmonaire contagieuse ou
- Tuberculose pulmonaire récente (moins de 3 mois) ou
- Tuberculose pulmonaire aigue ou
- Tuberculose utérine en fin de grossesse.

+Nourrisson de mère tuberculeuse et avec IDR positive et absence de signes cliniques et ou radiologiques évocateurs de tuberculose.

+sujet atteint d'une maladie chronique sous corticoïde ou Immunosuppresseurs.

+Sujet avec maladie sous anti TNF a.

### b) - Autres mesures préventives:

Ø Amélioration du niveau de vie et éducation sanitaire :

Maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiènes, la tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration du niveau de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire des populations.

Ø Dépistage et traitement des cas :

La détection et le traitement des sources de contamination que sont les malades tuberculeux à frottis positifs constituent les moyens essentiels pour réduire la transmission du bacille tuberculeux.

# DEUXIEME PARTIE



MATERIELS

ET METHODES

## I) Présentation de la série :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 1725 cas de tuberculoses, toutes formes confondues, colligées au service de pneumologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès sur une période de 18 ans, janvier 1997 - décembre 2014.

## II) MATERIELS ET METHODES :

### 1) Matériels :

- les dossiers des malades tuberculeux pris en charge au service de pneumologie de l'HMMI à Meknès; colligés sur une période de 18 ans [janvier 1997 – decembre2014].
- Critères d'inclusion : Tous les patients atteints de tuberculoses hospitalisés au service de pneumologie de l'HMMI-Meknès sur la période étudiée ont été inclus. Le diagnostic de tuberculose a été retenu :
  - ✓ Devant la positivité des bacilloscopies,
  - ✓ Devant la positivité des cultures.
  - ✓ Devant l'histologie qui met en évidence la présence du granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse,
  - ✓ Par des techniques récentes : quantiféron, PCR
  - ✓ par des critères de présomption : IDR+, images radiologiques suspectes, CRP accélérée.
- Critères d'exclusion : Tous les patients hospitalisés pour un motif autre qu'une tuberculose ont été exclus. Les patients hospitalisés pour suspicion de tuberculose, mais dont le diagnostic a été écarté pendant l'hospitalisation ont aussi été exclu.
- revue de la littérature.

Les données cliniques et para cliniques ont été recueillies sur la fiche d'exploitation suivante :

### Fiche d'exploitation

<u>Identité :</u>			
Nom :	N° de dossier		
Prénom :			
Age :	résidence :		
Sexe :			
<u>Motif d'hospitalisation :</u>			
<u>ATCDS :</u>			
Personnels :			
<u>Médicaux :</u>			
ATCD de tuberculose	néoplasie associée		
Diabète :			
HIV :	Traitement antérieur :	autres :	
<u>Chirurgicaux :</u>			
<u>Habitudes toxiques :</u>			
Tabac :	alcool :	toxicomanie :	
Familiaux :			
<u>Clinique :</u>			
<u>Signes généraux :</u>			
-Fièvre	-altération de l'état générale	-asthénie	
<u>Signes fonctionnels :</u>			
-toux	-expectoration	-dyspnée	-signes extra respiratoires -sueurs nocturnes _ autres
<u>Examen clinique :</u>			
-poids :	-examen pleur pulmonaire :		
-taille :	- autres :		
<u>Bilan para clinique :</u>			
-Bactériologie : BK, culture.	-histologie :		
- IDR :	-biologie : NFS, CRP, Glycémie, HIV...		
-Radiographie thoracique :	-TDM	-IRM	
-autres :			
<u>Localisation de la tuberculose :</u>			
<u>Traitement anti bacillaire :</u>			
-traitement prescrit :	-durée du traitement :		
-recul :			
+traitement achevé	+guérison	+échec	+rechute
+abandon	+décès		

## 2) méthodes :

Les données étaient recueillies sur des fiches d'exploitations préalablement imprimées, puis saisie sur un fichier Microsoft office Excel 2015 qui regroupait l'ensemble des paramètres. L'analyse statistique rétrospective a consisté en une étude analytique des cas de tuberculoses selon les paramètres suivants :

- La fréquence
- Le sexe.
- La tranche d'âge.
- Le terrain : les antécédents et les facteurs de risque.
- Les signes cliniques.
- le bilan biologique.
- les signes radiologiques.
- Localisation de la tuberculose :
- Les moyens thérapeutiques
- Evolution sous traitement.

# RESULTATS

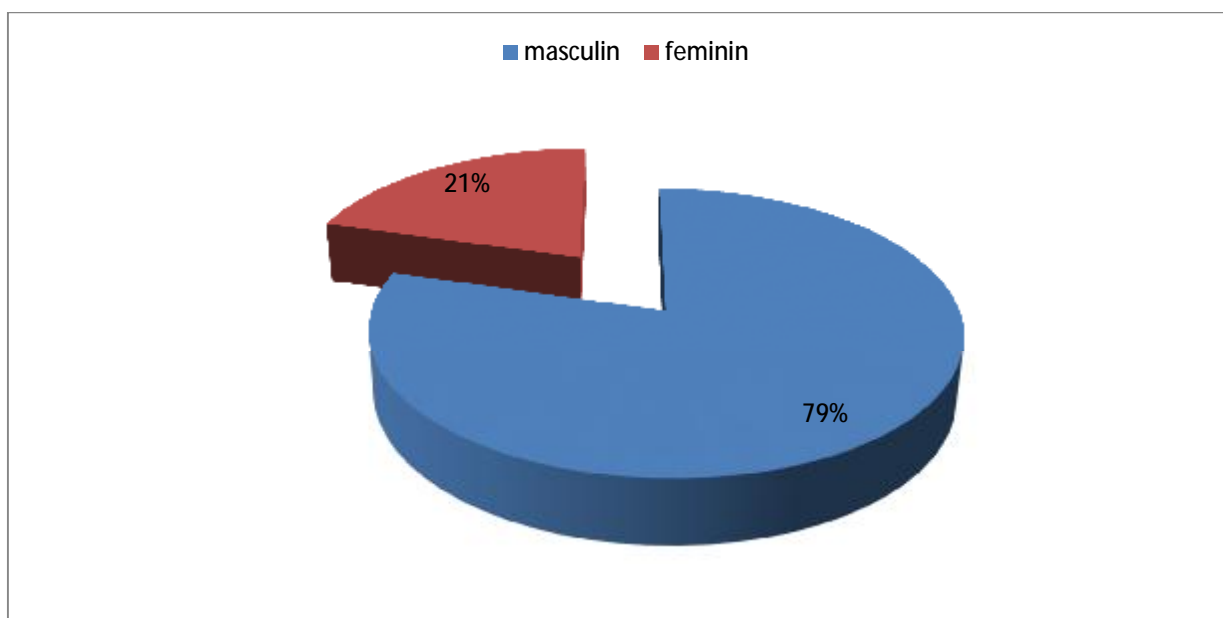
## I) Aspects épidémiologiques :

### 1) La fréquence de la tuberculose :

Dans notre étude, 1725 patients ont été hospitalisés au service de pneumologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, durant une période de 18 ans, [du janvier 1997 au décembre 2014], pour prise en charge des cas de tuberculoses ; toutes formes confondues. L'incidence annuelle était estimée à 96 cas par an

2) sexe :Tableau 8 : répartition des malades selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence
Masculin	1377	79.8%
Féminin	348	20.2%
Total	1725	100 %

Figure 13 : répartition des malades selon le sexe

Dans notre série, on note une prédominance masculine (79% des cas) alors que 21% des cas sont de sexe féminin, le sexe ratio est de 3.85.

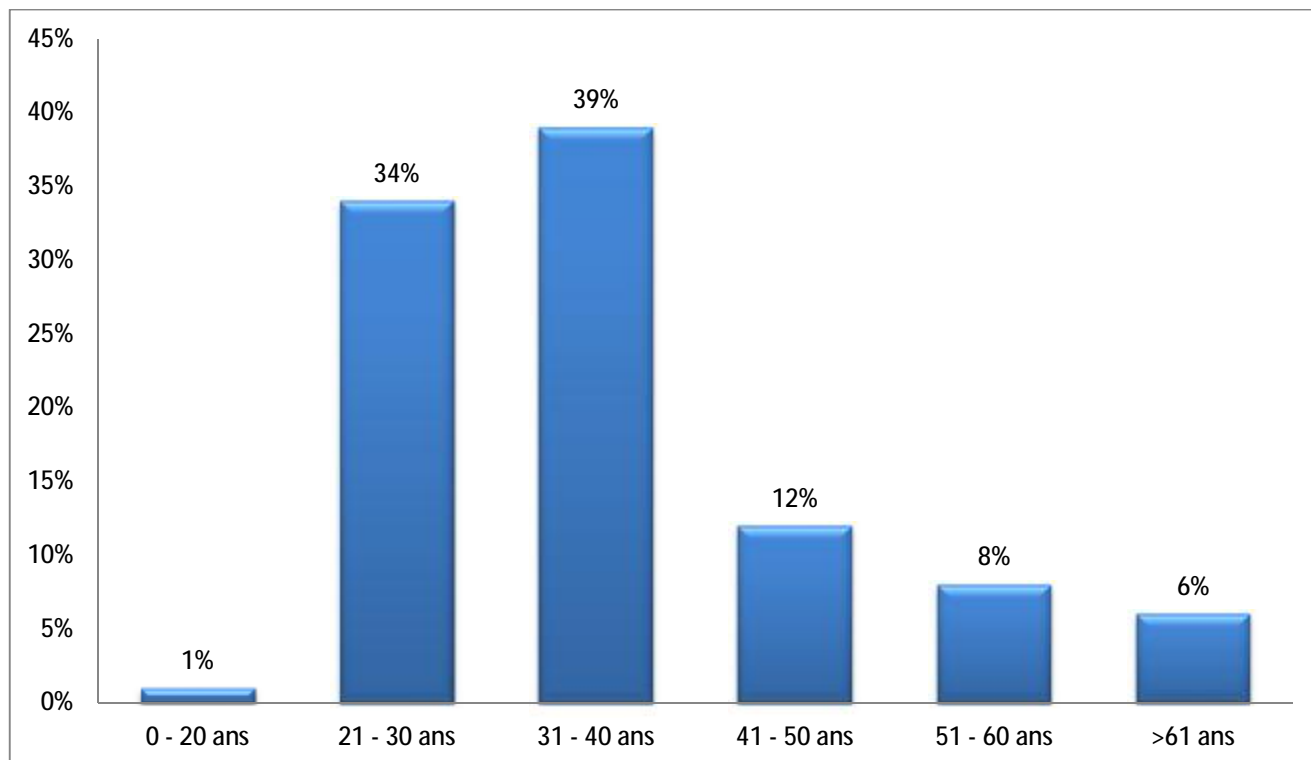
3) âge

Figure 14 : répartition des cas selon la tranche d'âge

La tuberculose est une maladie de l'adulte jeune, 73% des patients se situent dans la tranche d'âge de 21-40 ans. L'âge moyen était de 33 ans avec des extrêmes allant de 15 à 70 ans.



4) terrain :

Dans notre étude, on a noté les résultats suivants :

- 80 malades étaient suivis pour diabète soit une incidence de 4.6 % ; dont 23 cas de diabètes insulino-dépendants et 57 cas de diabètes non insulino-dépendants.
- Sept malades étaient séropositifs à l'HIV, avec une découverte fortuite lors de l'hospitalisation soit une incidence de 0.4 % :
  - ✓ Un malade avait une tuberculose ganglionnaire.
  - ✓ 6 malades avaient une tuberculose pulmonaire bacillifère.
- Deux patients qui avaient une RCH et une polyarthrite rhumatoïde recevaient un traitement à base d'interféron.
- 13 patients soit 0.75 %, qui étaient suivis pour insuffisance rénale au stade d'hémodialyse ont développé une tuberculose : pleurale chez 5 patients et pulmonaire chez 8 patients (6 cas de TPM+, 2 cas de TPM-).
- Six patients qui étaient sous corticothérapie au long cours : pour sarcoïdose chez 4 cas et rhumatisme inflammatoire chez 2 cas ont développé une TPM+.
- par ailleurs, 4 patients étaient porteurs d'un carcinome bronchique ont développés une tuberculose TPM+ avec 2 cas d'association concomitante de tuberculose pulmonaire bacillifère et carcinome épidermoïde, et 2 patients porteurs d'un adénocarcinome bronchique ont développé une TPM+ après la chimiothérapie.

## II) Aspects cliniques :

### 1) signes fonctionnels :

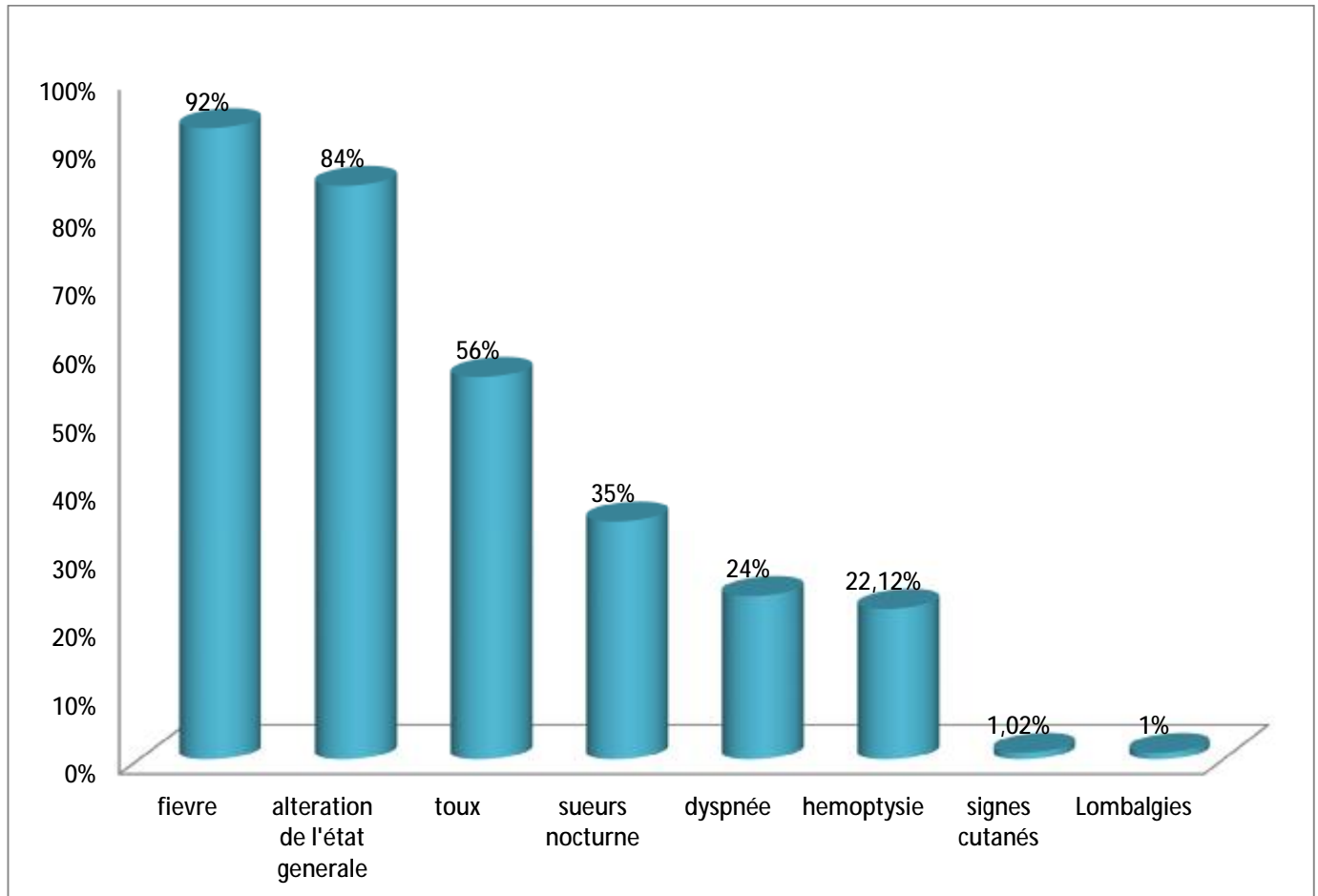


Figure 15 : Répartition des cas selon les signes cliniques

Concernant les signes fonctionnels rapportés par nos patients, nous avons noté la présence d'une fièvre chez 92% des cas, accompagnée de sueurs nocturne dans 35% des cas et 84% des cas avaient une altération de l'état générale, la toux a été rapportée chez 56% des cas. Des épisodes d'hémoptysies et de dyspnées ont été rapportés respectivement chez 22% et 24% des malades.

## 2) les fréquences et les répartitions des formes de tuberculoses :

### a) Fréquences des cas de tuberculoses:

Dans le tableau (9) nous allons opter pour une présentation des données accueillies, qui seront détaillées par la suite sous forme de graphique et d'histogramme pour en pouvoir tirer le maximum de résultats à discuter.

**Tableau 9 : répartition des cas de TTF déclarés chaque année pendant 18 ans**

	Tuberculoses pulmonaires				Tuberculoses extra pulmonaires		TOTAL
	TPM+		TPM-		Nombre s	%	
	nombres	%	Nombres	%			
1997	39	52%	08	11%	28	37%	75
1998	45	53%	11	13%	29	34%	85
1999	49	59%	04	5%	30	36%	83
2000	44	54%	12	15%	26	31%	82
2001	52	57%	08	9%	31	34%	91
2002	49	50%	13	13%	36	37%	98
2003	50	52%	06	6%	41	42%	97
2004	62	44%	18	13%	60	43%	140
2005	65	46%	22	15%	55	39%	142
2006	48	50%	09	10%	39	40%	96
2007	34	39%	17	20%	36	41%	87
2008	40	49%	12	15%	30	36%	82
2009	28	43%	08	12%	29	45%	65
2010	46	51%	06	7%	38	42%	90
2011	51	46%	18	16%	43	38%	112
2012	37	35%	10	10%	58	55%	105
2013	39	43%	15	17%	37	40%	91
2014	55	53%	10	9%	39	38%	104

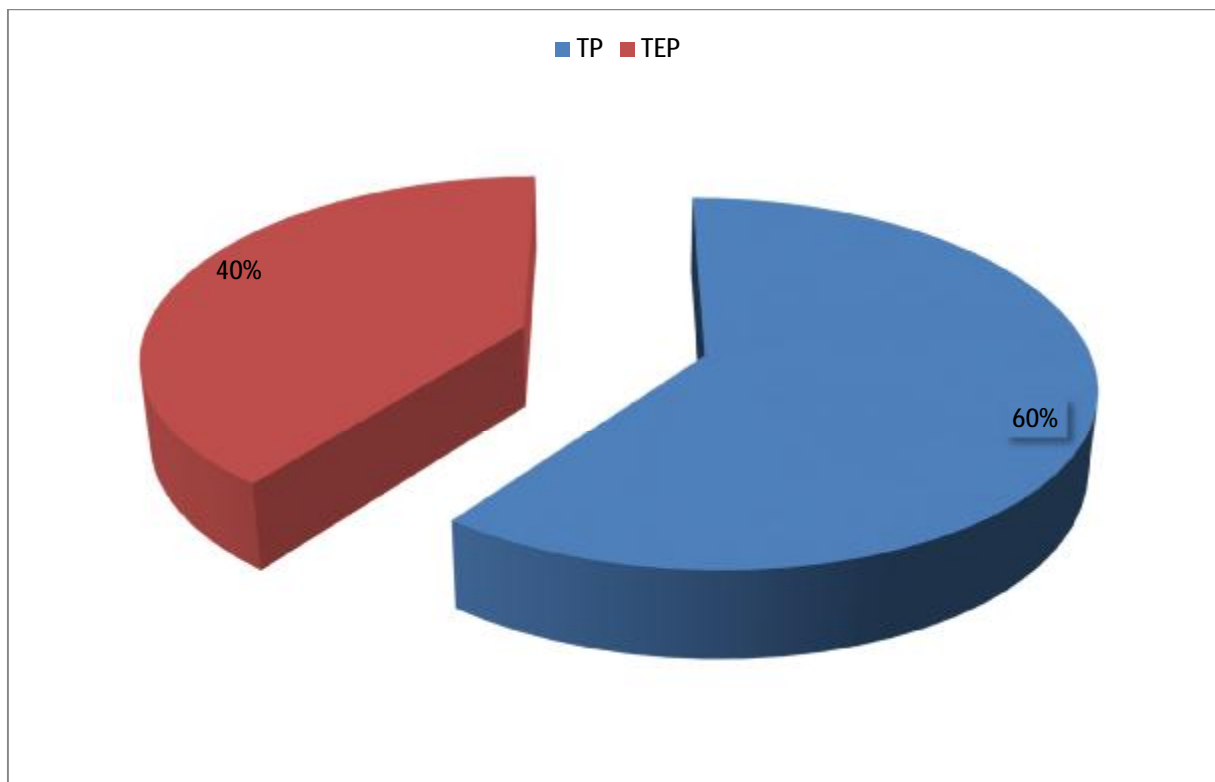


Figure 16 : répartition des cas de TTF déclarés selon la forme

Durant une période de 18 ans (janvier 1997-décembre 2014), sur les 1725 cas de tuberculoses:

- 1040 patients présentaient une tuberculose pulmonaire soit 60.29% des cas.
- 685 cas présentaient une tuberculose extra pulmonaire soit 39.71% des cas.

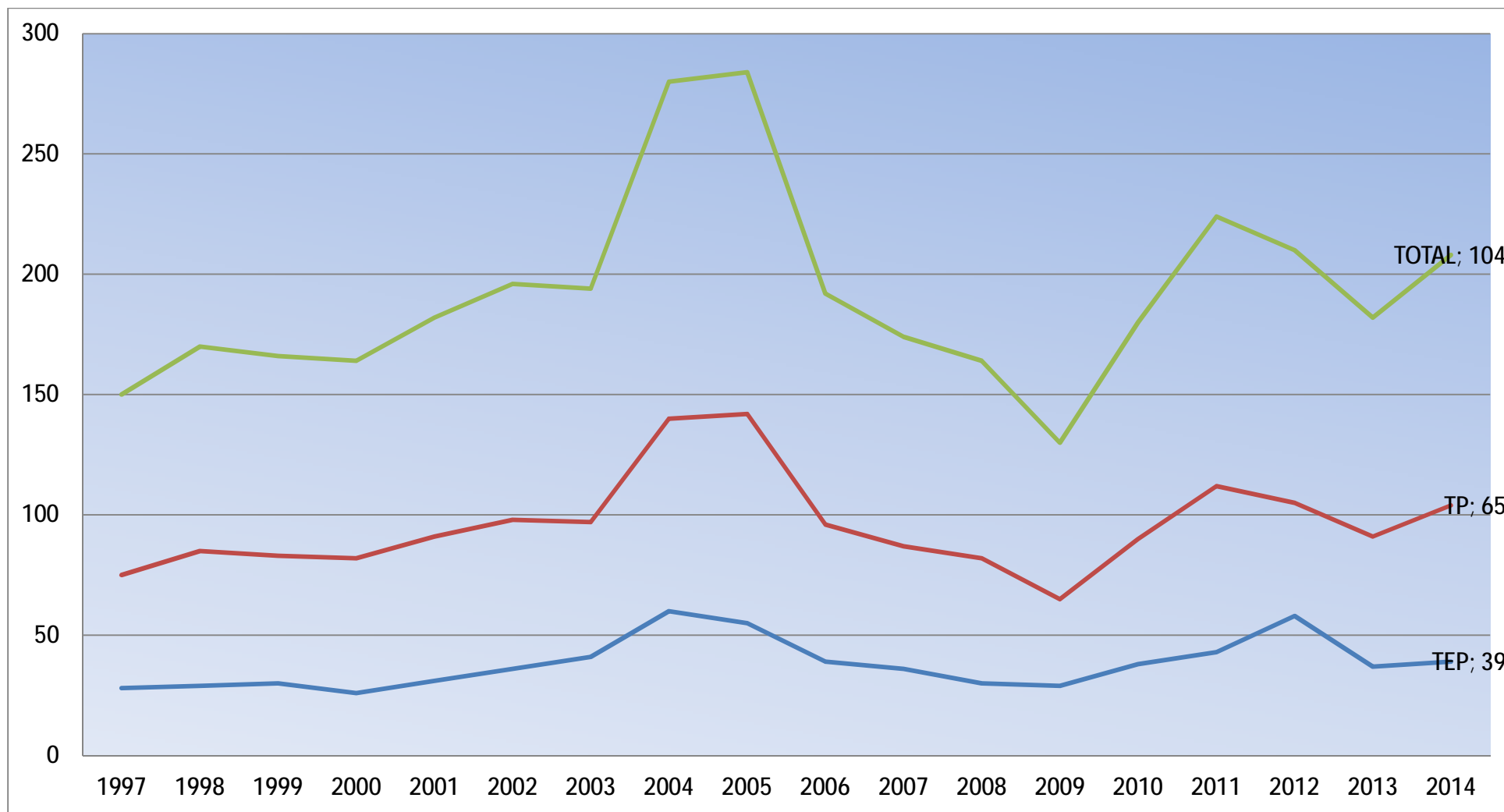


Figure 18 : évolution des cas de TTF sur une période de 18 ans (1997-2014)

b) Répartition des cas de tuberculoses:

∅ Tuberculoses pulmonaires :

Tableau 10 : répartitions des cas de tuberculoses pulmonaires

Tuberculose pulmonaire		
	TPM+	TPM-
Nombres	833	207
%	48.29 %	12%

Dans notre étude :

- ∅ 48.29 % des cas étaient pulmonaires et bacillifères (TPM+)
- ∅ 12 % des cas étaient pulmonaires à microscopie négative Parmi les cas de tuberculoses TPM-, on avait diagnostiqué :
  - 4 cas de tuberculoses endobronchiques confirmés par biopsie endobronchique.
  - 6 cas de tuberculoses pseudo tumorales confirmés par biopsie transparietale scannoguidée.

c) Répartitions des cas de tuberculoses extra-pulmonaires :Tableau 11 : répartitions des cas de tuberculoses extra pulmonaires

Localisations	Nombres	Fréquences
Pleurale	305	17.68 %
Ganglionnaires	220	12.75 %
Uro-génitales	36	2.13 %
Multifocales	23	1.33 %
Osteoarticulaires	22	1.27 %
Digestives	21	1.21 %
Miliaires	15	0.86 %
Cutanées	11	0.63 %
Péricardiques	10	0.58 %
Rectale	10	0.58 %
Mammaires	03	0.17 %
Autres : ophtalmiques, thyroïdiens, laryngées	09	0.52 %
Total	685	39.71%

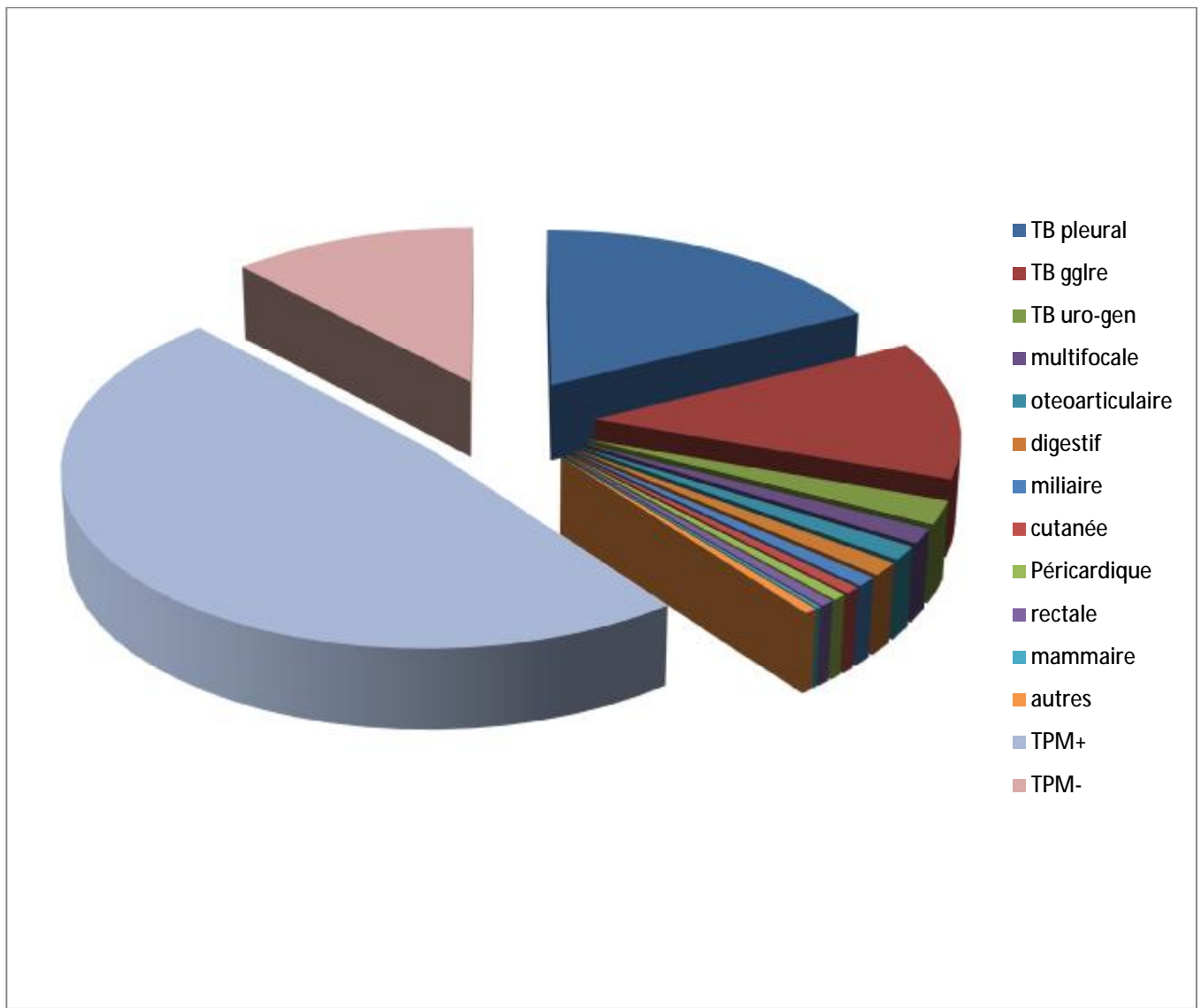


Figure 18 : répartitions des différents cas de tuberculoses dans notre série.

Pour les localisations extra pulmonaires la forme pleurale et ganglionnaire étaient les plus fréquemment observées avec des fréquences respectivement de 17.68 % et 12.75 %.



### III) Aspects para cliniques :

#### a) Bilan Bacteriologique

**Tableau 12 : résultats des prélèvements bactériologiques réalisés**

Prélèvements bactériologiques	nombres	%
- Positif à l'ED	810	46,95%
- positif dans le liquide d'aspiration bronchique Lors de la fibroscopie bronchique :	23	1,33%
-TPM-C+	144	8,35%

Pour les patients restants porteurs de TPM- :

- Les tests de détection de la production gamma : quantiféron GT était positifs chez 3 patients soit 0.17%.
- Chez 60 malades, le diagnostic de la tuberculose pulmonaire a été retenu par des critères de présomption (IDR+, CRP accélérée, images radiologiques évocatrices de tuberculose pulmonaire ou scanner thoracique) soit 3.47 % des cas.

b) Bilan radiologique :

**Tableau 13 : résultats des radiographies pulmonaires**

Examen radiologique	Nombre	%
Radiographies thoraciques pathologiques chez	1371	79,5%
Lésions radiologique observées :		
○ Excavations :	838	61,1%
○ Infiltrats	209	15,1%
○ Epanchement pleural isolé	305	22,5%
○ Nodules diffuses (miliaire)	15	1%
○ Adénopathies médiastinales	4	0.29%

- La radiographie thoracique était pathologiques chez 1371 patients soit 79.5 % des cas.
- La TDM a été réalisée devant des cas d'infiltrats suspects, de miliaires ou de tuberculoses multifocales.
- La fibroscopie bronchique a été faite 38 patients.
- La mammographie a été réalisée chez 3 patientes porteuse d'une tuberculose mammaire.

#### IV) la confirmation diagnostic :

Pour les formes bacillifères, le diagnostic de tuberculose ne posait pas de problèmes diagnostic puisque 810 malades soit 46.95% avaient des BK positifs à l'examen direct et 23 patients soit 1.33 % avaient des BK positifs dans le liquide d'aspiration bronchique. La fréquence des cas de TPM + était de 48.33%.

Les cas de TPM-C+ représentaient 8.35 % des cas dans notre série.

L'étude histologique des fragments biopsiques (pleurales, ganglionnaires, cutanées, endobronchique, pseudotumorales) ont confirmées le diagnostic dans les formes extrapulmonaire.

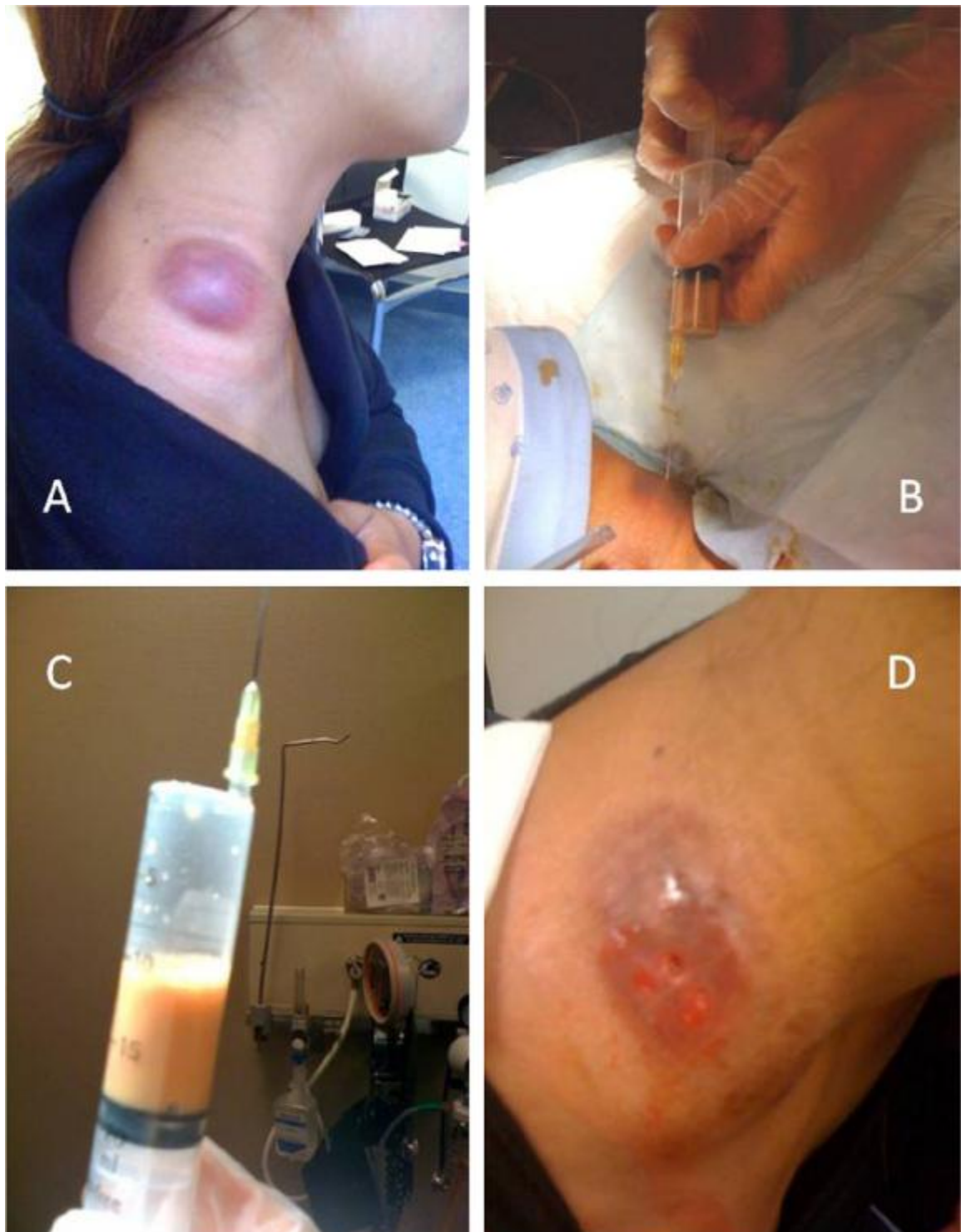


Figure 19. A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et évacuation de matériel caséux. D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie.

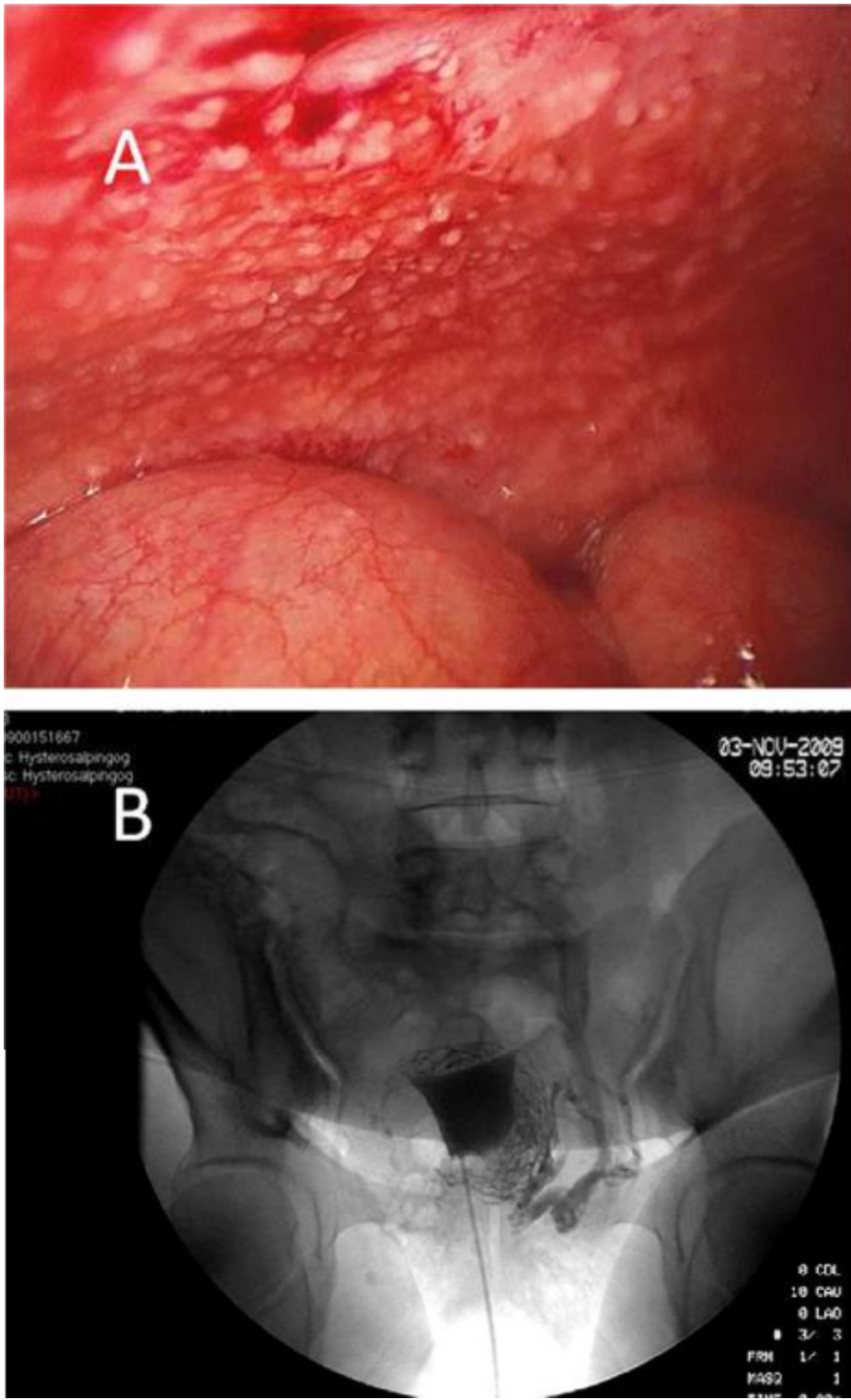


Figure 20 A. Tuberculose péritonéale chez une patiente de 37 ans. Les lésions blanchâtres sur le péritoine correspondant à des lésions granulomateuses diffuses.  
B. Obstruction tubaire bilatérale chez la même patiente.  
L'hystérosalpingographie révèle une absence de passage du produit de contraste à travers les trompes, et le passage du contraste dans les réseaux lymphatiques adjacents.

Les atteintes disco-vertébrales sont confirmées par les examens radiologiques que ça soit TDM ou IRM selon l'indication.

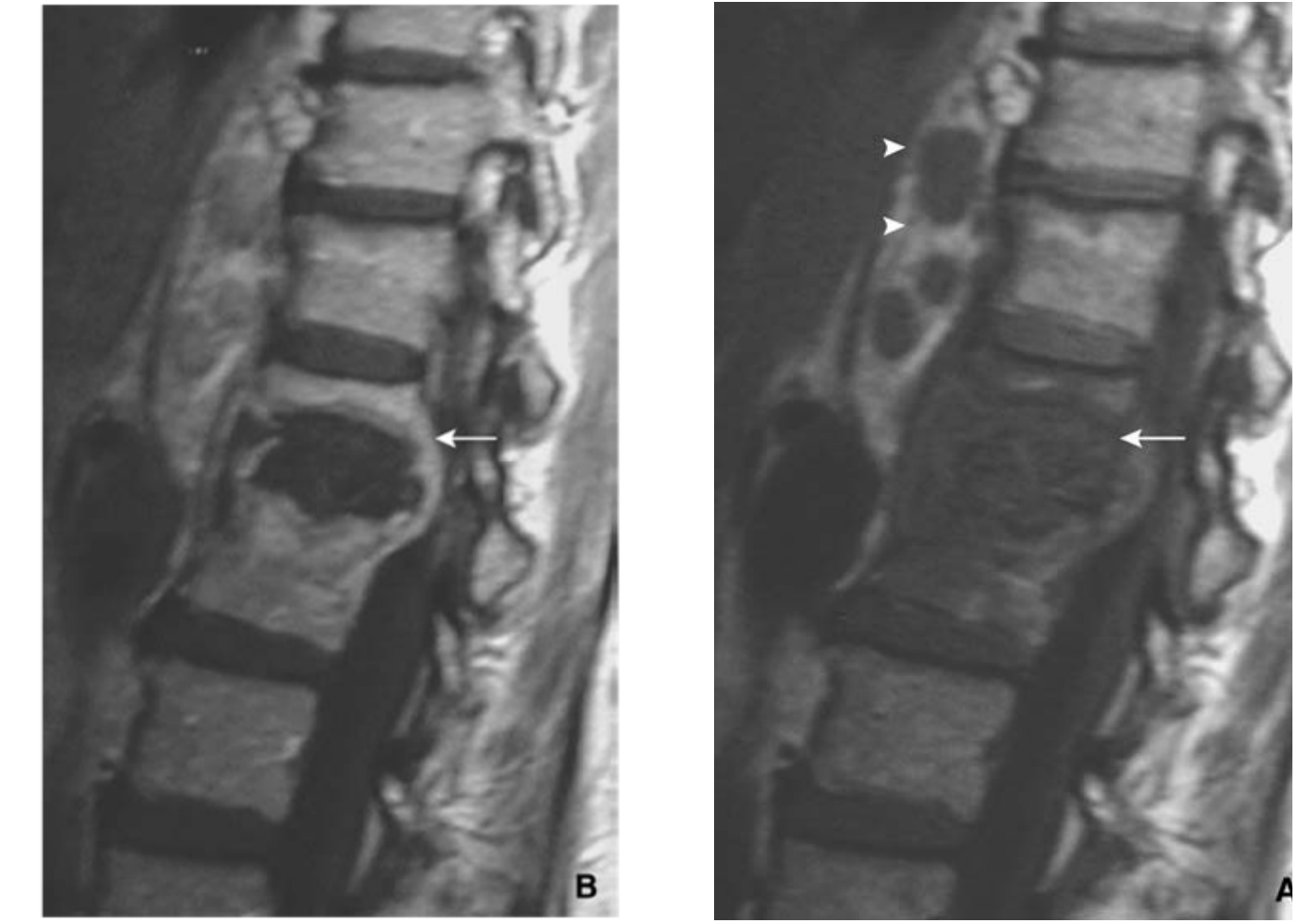


Figure 21. Spondylodiscite tuberculeuse. IRM en coupe sagittale pondérée T1 avant (A) et après(B) injection de gadolinium. Hypo signal du disque et des corps vertébraux (flèche) augmentant en périphérie après injection de gadolinium (flèche), épi durite et compression médullaire. Noter la présence d'adénopathies pré vertébrales (têtes de flèches).

L'atteinte cutanée a été également confirmée par biopsie des lésions cutanées, mettant en évidence un granulome épithelio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.



Figure 22 : Tuberculose cutanée siégeant au niveau du cuir chevelu



Figure 23 : Evolution favorable de la lésion au 9ème mois du traitement

## V) moyens thérapeutiques et évolution:

### a) Traitement et évolution :

Le traitement de la tuberculose repose sur une polychimiothérapie antituberculeuse à base d'Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol, streptomycine selon le programme national de la lutte antituberculeuse.

Dans notre étude tous les malades ont bénéficiés d'un traitement anti bacillaires. Le régime thérapeutique et la durée sont dépendants de la catégorie et de la gravité de l'atteinte, différents régimes ont été prescrit pour nos malades : RHZ, SRHZ, RHZE.

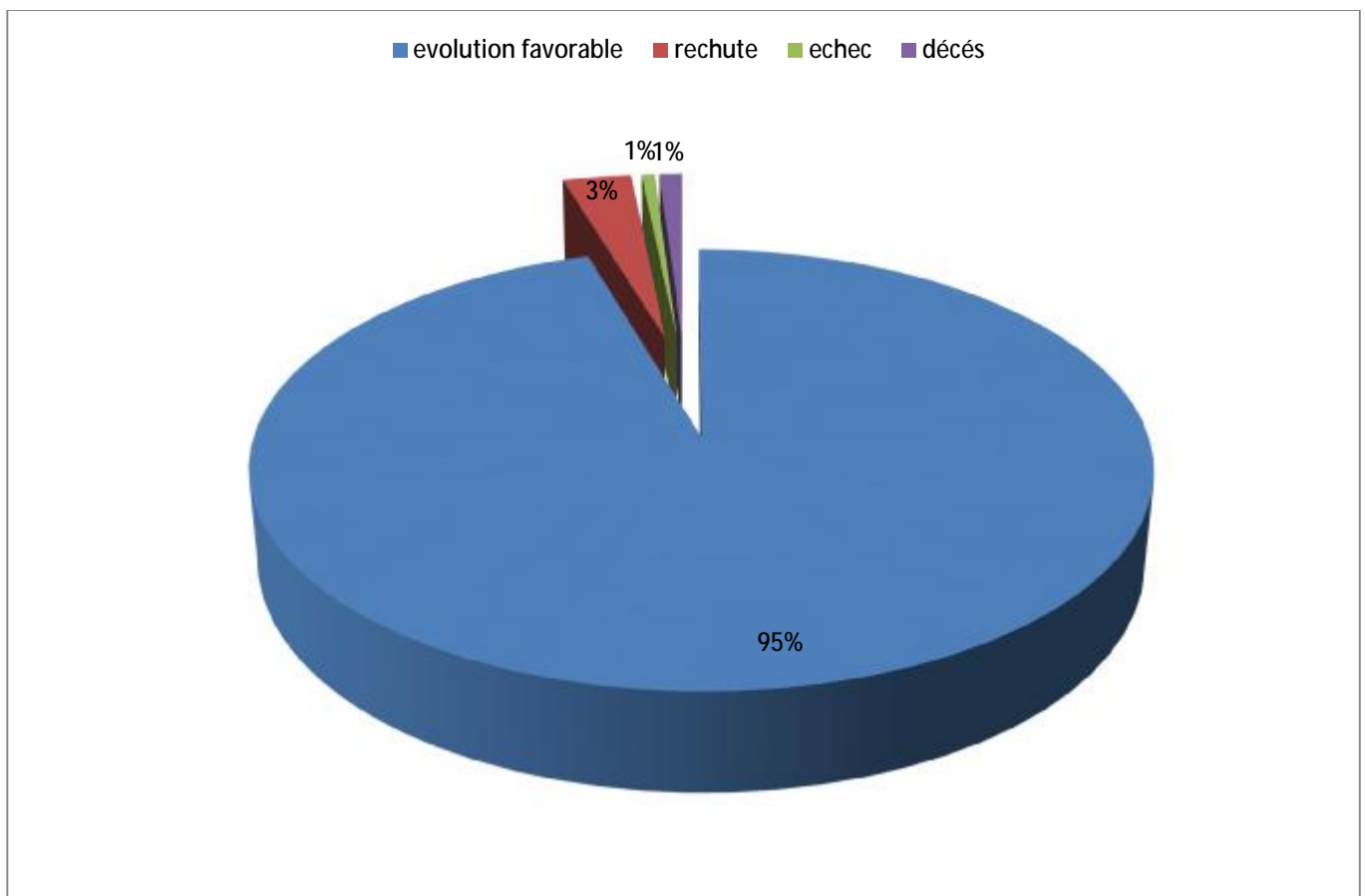


Figure 24 : répartition des malades selon l'évolution



L'évolution était favorable chez 1650 patients soit 95.6 % des cas, 62 patients soit 3.6% avaient présentés une rechute tuberculeuse confirmée par étude bactériologique ou histologique selon les cas.

L'échec thérapeutique a été rapporté chez 10 patients soit 0.58 %.

Aucun cas d'abandon du traitement n'a été enregistré.

On avait déploré 3 décès soit 0.17 %.

# DISCUSSION

## 1) Aspects épidémiologiques :

### a) Fréquence :

La tuberculose reste l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde, l'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale (environ 2 milliards d'individus) est infecté par le bacille tuberculeux.

L'étude menée par MORGAND à Paris [50], a conclu à une incidence annuelle de 57 cas/an et l'étude menée par L.NACEF à Blida [52], Algérie a conclu à une incidence annuelle de 1046 cas/an.

C'est donc dans les pays en voie de développement où la prévalence est plus importante.

Dans notre série, nous avons recensé 1725 cas de tuberculoses toutes formes confondues entre 1997 et 2014 au sein du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès avec une incidence annuelle enregistrée de 96 cas/an.

Cette incidence ne représente que les cas de tuberculoses dépistés chez les militaires et leurs familles et quelques cas de tuberculoses diagnostiquées chez le reste de la population mais que ne reflète pas l'incidence réelle de la tuberculose dans la région.

b) Sexe :Tableau 14 : répartition des cas selon le sexe dans différentes études

Série	Région	Homme %	Femme %	Sex-ratio
A.ELFARIDI [46]	Khenifra	55%	45%	1.2
E.M.KANE [47]	Nouakchott	70%	30%	2.3
A.ALAOUI [48]	Marrakech	51%	49%	1.04
A.FUINROY [49]	Isère (France)	60%	40%	1.5
M.MORGAND[50]	Paris	72%	28%	2.5
Notre étude	Meknès	79%	21%	3.7

Dans notre étude, on note une prédominance masculine (79%) avec un sex-ratio de 3.7. ce qui concorde avec les résultats enregistrés par plusieurs séries de M.MORGAND [50] dont le sexe masculin est de 72 % des cas, et l'étude de E.M.KANE à Nouakchott [47] où le sexe masculin représente 70% .

La nette prédominance masculine retrouvée dans de nombreuses séries, s'explique en partie par un mode de vie différent selon le sexe (activité, déplacement.....)

c) L'âge :Tableau 15 : répartitions des cas selon l'âge dans différentes études

Série	Région	Tranche d'âge touchée	Moyenne d'âge
A.ELFARIDI [46]	Khenifra	15 _ 44 ans	30 ans
A.BOUSBHA [51]	H.avicenne(France)	21 _ 40 ans	36 ans
E.M.KANE [47]	Nouakchott	15 _ 54 ans	40 ans
L.NACEF [52]	Blida (Algérie)	-	35 ans
N. FENS [53]	Amsterdam	-	33.9 ans
M.MORGAND [50]	Paris	-	35 ans
Notre série	Meknès	21 _ 40 ans	33 ans

Ces résultats prouvent la prédilection de la maladie pour la population d'adultes jeunes, ceci pourrait être du à une diversité dynamique qui caractérise ce groupe (travail collectif, fréquentation des clubs sportifs...). Cependant, la maladie n'exclut ni les enfants ni les sujets âgés.

Nos résultats concordent avec ceux donnés par les autres études faites à l'hôpital Avicenne par A.BOUSBHA [51] où la tranche était de 21 ans à 40 ans avec une moyenne d'âge de 36ans.

d) Terrain :

La tuberculose survient chez les patients immunodéprimés comme chez les patients immunocompétents. La mortalité et la morbidité restent élevées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies chroniques immunosuppressives (diabète, insuffisance rénale chronique). L'alcoolisme et les traitements immunosuppresseurs ont été décrits comme des facteurs favorisant la survenue de la tuberculose, mais c'est l'immunodépression antérieure notamment au VIH qui a été la plus étudiée.

Dans notre étude, les patients ont bénéficiés d'un bilan à la recherche d'une immunodépression qui a donné les résultats suivants:

Ø Diabètes :

Le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque, expose à des formes graves de tuberculose.

Dans notre étude 80 malades étaient porteurs de diabète soit 4.6 % des cas.

Les patients diabétiques constituent un groupe de sujets vulnérables aux infections et notamment à la tuberculose justifiant un dépistage précoce en présence d'un contact tuberculeux ou des signes d'appels.

Ce sont deux pathologies qui s'aggravent mutuellement imposant une rupture de ce cercle vicieux.

Ø HIV :

L'implication du VIH dans l'aggravation des cas de tuberculose a fait l'objet de plusieurs études. Pour la plus part des auteurs l'association entre les deux infections est significative.

Dans notre étude sept malades étaient séropositifs à l'HIV soit 0.4 % des cas.

Selon l'étude de KOUASSI [55], la tuberculose représente la première infection opportuniste au cours de l'infection à VIH en Afrique. C'est pourquoi la prise en charge doit être précoce. L'étude de V.H.ACHI [56], a montrée que la coinfection TB-VIH représente 30 %. L'étude d'A.R.OUEDRAOGO [57], a montrée que cette coinfection était de 41,7 %.

La tuberculose reste la première cause d'infection opportuniste, cette coinfection revêt des aspects polymorphes et est responsable du taux élevé de létalité chez les sujets séropositifs. Un traitement antirétroviral précoce permet d'améliorer le pronostic.

#### Ø Insuffisance rénale :

La tuberculose est une infection qui complique de nombreuses maladies immunodéprimantes telles que l'insuffisance rénale. Cela est dû à un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, permettant le développement du BK qui est un germe intracellulaire.

Dans notre série 13 patients était suivie pour insuffisance rénale soit 0.75%.

La survenue de la tuberculose chez l'insuffisant rénale n'est pas rare, d'où l'importance du diagnostic précoce et l'intérêt de l'adaptation de la posologie du traitement antibacillaire chez les insuffisants rénaux.

Ø Traitement immunosuppresseur et corticothérapie :

Dans notre étude deux patients étaient sous interféron, un pour prise en charge de la RCH et l'autre malade suivi pour une polyarthrite rhumatoïde. Alors que 6 malades étaient sous corticothérapie pour sarcoïdose et fibrose pulmonaire.

Donc, la tuberculose peut toucher les sujets immunocompétents comme elle peut toucher les sujets immunodéprimés.

L'atteinte des malades immunocompétents peut être expliquée par le fait que ces patients sont soumis à une infestation massive ou à un retard de diagnostic, malgré l'absence d'immunodépression.



## 2) aspects cliniques et para cliniques :

### a) aspects cliniques :

L'examen médical constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il ne permet pas de confirmer ou d'exclure le diagnostic de la tuberculose mais peut fournir des informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres paramètres qui pourraient modifier la prise en charge.

Les signes les plus retrouvés étaient la fièvre chez 92% des malades, 84% des malades avaient présentés une altération d'état général, et la toux a été rapportée chez 56 % malades, Les sueurs nocturne ont été retrouvées chez 35 % des patients, ces résultats sont conformes à ceux mentionnés par la série de HAKIM BOUHERAOUA faite à paris en 2013 [58] qui a objectivé l'existence des sueurs nocturne chez 28%, l'AEG chez 55 % ,la toux chez 48 % et l'asthénie chez 34% des malades.

### b) aspects para cliniques :

#### Ø Bilan bactériologique :

La confirmation bactériologique pour les formes pulmonaires était de 94 %, soit 56.63 % de l'ensemble des cas diagnostiqués dans notre série.

La confirmation histologique des formes extra pulmonaires était de 72 %, soit 28.52% de tous les cas de notre série.

Dans notre étude, La confirmation du diagnostic des cas de tuberculose toutes formes est de 85.44%, ce qui concorde avec les résultats de l'étude menée par A. Alaoui Yazidi [48] dont La confirmation bactériologique de la tuberculose est notée dans 83,9 %.

Ø Bilan radiologique :

Radiographie pulmonaire :

Faites chez tous nos malades et revenant pathologique chez 1371 malades soit 78.72 %, dont 1040 malades avaient la tuberculose pulmonaire, 305 malades avaient une atteinte pleurale alors que 15 malades et 11 malades avaient respectivement la tuberculose miliaire et multifocale.

La radiographie thoracique a montré que :

61.11 % des patients avaient des excavations, les infiltrats ont été observés chez 15.1 %, l'épanchement pleural chez 22.5 %, 1 % avaient des nodules diffus et 0.29 % de nos patients présentaient des adénopathies médiastinales.

L'étude menée par O. BAKOUH [59] à l'HMIMV de Rabat a objectivée des excavations dans 70 %, des infiltrats dans 32 %, des nodules dans 3 % des cas.

TDM :

Faite qu'en cas de difficulté de diagnostique ou en cas de localisation particulière.

Mammographie :

Était réalisée chez trois patientes, les aspects mammographiques retrouvés étaient non spécifiques soit : une opacité dense aux contours stellaires avec épaissement cutané ou une opacité nodulaire aux contours réguliers

### 3) répartition des cas de TTF déclarés selon la forme (TP/TEP)

Tableau 16 : répartitions des cas selon la forme dans différentes études.

Série	Région	TP (%)	TEP (%)
Z.YANG [60]	USA	88%	12%
A.ELFARIDI [46]	Khenifra	57%	43%
E.M.KANE [47]	Nouakchott	81%	18%
F.MOUNAJI [61]	Casablanca	55%	45%
N.HARIECHE [62]	Alger	53%	47%
M.MORGAND [50]	Paris	62%	38%
Notre série	Meknès	60%	40%

Durant la période entre 1997 et 2014, 1725 cas de tuberculoses ont été colligés ; leur répartition selon la forme montre que le poumon est la localisation la plus fréquente puisqu'il représente 60 % des cas. Les formes extra pulmonaires représentent 40 % des cas.

Nos résultats sont similaires à la plus part des séries mentionnées par la littérature.

4) répartition des cas de TEP selon la forme.

Tableau 17 : répartitions des cas de TEP selon la forme dans différentes études.

Série	Région	T.pleurale	T.gglre	T.uro-gen	T.cutaneé
A.ELFARIDI [46]	Khelifra	56.7%	17.50%	2.27%	1.62%
F.MOUNAJI [61]	Casa	32.6%	44.9%	3.5%	1%
N.HARIECH [62]	ALGER	73%	12%	–	–
M.MORGAND [50]	Paris	13.9%	49.5%	–	–
Notre série	Meknès	44.4%	32.1%	3.6%	1.6%

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la série de A.ELFARIDI [46] et N.HAREICH [62], qui rapportent eux aussi une nette prédominance de la tuberculose pleurale dans les localisations extra pulmonaires.

5) traitement et évolution :

Tableau 18 : Répartitions des cas selon : la guérison, la rechute, l'échec et le décès dans différentes séries.

Série	Région	Guérison	Rechute	Echec	Décès
L. NACEF [52]	Blida. Algérie	95%	3%	1%	0.5 %
G.HAMZAOUI [63]	Marrakech	82%	4.3 %	-	0.93 %
E.M.KANE [47]	Nouakchott	68%	5 %	2 %	1.3 %
M.MORGAND [50]	Paris	60%	4 %	1.5 %	-
A.ELFARIDI [46]	KHENIFRA	72%	4.6 %	3.9 %	0.4 %
Notre série	Meknès	95.6%	3.65 %	0.58 %	0.17 %

Dans notre série, l'évolution était favorable avec un taux de guérison de 95.6 % des cas, ce résultat est similaire à celui rapporté par L.NACEF [52], qui rapporte un taux de guérison de 95 %.

62 patients soit 3.65 % avaient présenté une rechute tuberculeuse, 18 mois en moyenne après arrêt du traitement avec des extrêmes allant de 1 an à 5 ans. Cette rechute était pulmonaire chez 50 patients soit 80.6 %, et ganglionnaire chez 12 patients soit 19.4 % des cas.

10 patients dans notre étude avaient présentés un échec thérapeutique soit 0.58 %

Le gène Xpert réalisé chez 5 patients ne montrant pas de résistance à la rifampicine, chez 30 patients la culture et l'antibiogramme n'ont pas montrés de résistance aux antibacillaires testés.

Un régime thérapeutique à base de 2SRHZE/1RHZE/5RHE était instauré avec prolongation de la durée du traitement de 9 à 12 mois. L'évolution était favorable.

Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par L.NACEF [52] et M.MORGAND [50] qui rapportent respectivement un taux de rechute de 3% et 4% et des taux d'échec de 1% et 1.5 %.

Aucun cas de tuberculose multi résistante n'a été rapporté dans notre étude.

Le taux de décès était estimé à 0.17 %

- Un cas de décès qui avait une tuberculose multifocale avec 6 localisations, par un tableau d'encéphalopathie hépatique avec insuffisance hépatocellulaire grave.
- Un cas de tuberculose miliaire grave avec atteinte neuro-méningé.
- Un cas de tuberculose étendue grave bilatérale séropositif au VIH.

# CONCLUSION

La tuberculose, causée par le *Mycobacterium tuberculosis*, demeure actuellement l'une des pathologies infectieuses les plus répandues et causant le plus de décès au niveau mondial. C'est un véritable problème de santé publique surtout au niveau des pays en voie de développement notamment au Maroc.

Le but de ce travail, était de mettre le point sur la prise en charge de la tuberculose au sein du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, à travers une étude rétrospective de 1725 cas colligés sur une période de 18 ans, de janvier 1997 à décembre 2014.

L'analyse des résultats a montré les constatations suivantes :

- Une incidence annuelle de 95 cas par an.
- La tuberculose est une maladie de l'adulte jeune; 73% des patients sont âgés de 21-40 ans. Avec une nette prédominance masculine représentée par 79.8% des cas.
- La localisation pulmonaire représente 60% des cas.
- Parmi les atteintes extra pulmonaires, la forme pleurale est la plus fréquente avec une fréquence de 45 %, la forme ganglionnaire représente 32 %.

La confirmation bactériologique des cas de tuberculoses toutes formes est de 85.44 % dans notre étude.

Le traitement repose sur une polychimiothérapie antituberculeuse, dont la durée est variable pouvant aller de 6 à 12 mois, les effets secondaires sont fréquents et plus sévère chez les immunodéprimés.

Le pronostic est le plus souvent bon mais à condition d'un diagnostic précoce et d'une observance thérapeutique selon les principes DOTS.

Le taux de succès thérapeutique dans notre étude est de 95%.



Malgré l'engagement public, la gratuité de la prise en charge des cas de tuberculose aussi bien diagnostique que thérapeutique, l'incidence annuelle demeure élevée au alentour de 27 000 à 28 000 nouveaux cas par an. Imposant une révision de la stratégie de la prise en charge afin de lutter contre l'émergence de souches multirésistantes qui constitue le problème majeur de la lutte antituberculeuse.

## Résumé

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement notamment au Maroc, c'est l'une des pathologies infectieuses causant le plus de décès au niveau mondial.

Tous les organes peuvent être touchés avec une prédilection pulmonaire.

On rapporte une étude rétrospective de 1725 cas atteints de tuberculoses ; toutes formes confondues ; colligées sur une période de 18 ans [janvier 1997 – decembre2014], l'analyse des données a montré les résultats suivants :

On a noté une nette prédominance masculine avec 1377 hommes contre 348 femmes.

L'âge moyen était de 33 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 70 ans.

60 % de nos patients (1040 cas) présentaient une tuberculose pulmonaire dont 80 % soit 833 patients avaient une tuberculose pulmonaire bacillifère.

La tuberculose extra-pulmonaire a été diagnostiquée chez 40 % de nos patients, largement dominée par l'atteinte pleurale chez 44.4 % des cas et l'atteinte ganglionnaire chez 32.1% des cas, d'autres formes extra pulmonaires ont été rapportées avec des fréquences variables.

L'objectif de notre étude est de mettre le point à travers une série de 1725 cas, sur le profil épidémiologique, clinique, radiologique et thérapeutique de la tuberculose afin de proposer une prise en charge adéquate selon les directives du programme national de la lutte antituberculeuse pour éviter le risque d'échec, de rechute et d'émergence de souches multirésistantes.

## Summary

Tuberculosis represents a major problem for public health in the developing countries particularly in Morocco. It is one of the infectious pathologies that causes death in the world. All organs can be affected especially the lungs.

We are going to conduct a retrospective study about 1725 cases infected by all forms of tuberculosis. This study covers a period of 18 years from January 1997 to December 2014. And these are the results that the analysis of data has shown:

- It is noticed that men are mostly affected by tuberculosis, having 1377 men versus 348 women.
- The average age of the affected people is 33 years old, except some extreme cases that can take place between 15 years to 70 years.
- Out of 60 % patients, 899 cases are affected by lungs tuberculosis .Within this number, 80 % which means 833 patients suffer from bacillus of lungs tuberculosis.
- The extra- pulmonary tuberculosis has been found among 40 % of the patients. 44.4% of these patients are affected by pleural infection, and 32.1 % of patients are affected by ganglion infection. Other forms of extra-pulmonary have been found but in different rates.

The purpose of this study is to highlight, through 1725 cases, the epidemiological, clinical, radiologic, and therapeutic profile of tuberculosis so as to suggest an action plan which can meet the recommendations of the national program to fight against tuberculosis and to avoid the possibility of failure or relapse.

## مطنى

يعتبر مرض السل مشكلةً رئيسية للصحة العامة، خاصة في البلدان نامية. لمغرب،  
هو واحد من الأمراض المعدية المنتشرة ببلاد المغرب وفي جميع أنحاء العالم.

جل الأضواء معضلة لخطر الإصابة بمرض السل في أغلب الحالات.

نعرض من خلال دراستنا جمعيتية تكون من 1725 حالة تصاب بمرض السل بجميع  
أنواعها مع أعلى معدل 18 للبلد، نتائج الدراسة:

ملاحظ أن نسبة الإصابة بمرض السل في المغرب هي (1377 ذكوراً و 348 ذكراً).

و كمتى متوسط عمر 33 عاماً، الذي تراوح بين 5 و 70 سنة كحد أقصى.

60 للمئة من المرضى (1040 مرضي) سجلت حالات سل دوي الذي كمل 80% منه

(833 مرضي) مريضين لداء السل الدوي.

وسجل السل خارج الرئة في 40% من مجموع الحالات، وقد كانت نسبة عدوى الجنب

الأكثر تقييداً وعبئاً بـ 44.4% من الحالات، ثم أمراض العظام 32.1% من الحالات،

كذلك تم تشخيص حالات أخرى خارج الرئة لكن بنسبة أقل.

الهدف من هذه الدراسة هو أن تشير، من خلال نتائجنا تكون من 1725 حالة، إلى

الصعوبات التي تواجه مرضى السل من جهة وفير لداء السل في المغرب وبالذات و جبهية

البلد نامية و وطني مكافحة للسل، وكذلك تجنب مخاطر العدوى لتكاس

# BIBLIOGRAPHIE

- 1) C dye. Global epidemiology of tuberculosis, lancet 2006; 367:938-940.
- 2) Guide de la Lutte Anti-tuberculose.direction de l'épidémiologie et de Lutte contre Les Maladies, Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC: Edition Avril 2011
- 3) World Health Organization. WHO endorses new rapid tuberculosis test: a major milestone for global tuberculosis diagnosis and care, [www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb\\_test\\_20101208/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/index.html)
- 4) S. Stelianides, N. Belmatoug, B. Fantin  
Manifestations et diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire,  
Rev Mal Respir 1997 ;14:5S72-87.
- 5) S. Toujania, N. Ben Salahb, J. Cherifa, M. Mjida, Y. Ouahchya, Zakhamaa, J. Daghfousa, M. Bejia, N. Mehiri-Ben Rhoumaa, B. Louzirb,,  
La primo-infection ET la tuberculose pulmonaire.  
Rev Pneumo Clin (2015)
- 6) F. Roblot , P. Roblot , A Bourgoïn , T. Pasedeloup , M. Underner , Meurice  
Particularités de la tuberculose chez les sujets âgés.  
*Revu Med Interne* 1998;19:629-34
- 7) T. May, S. Bevilacqua  
Aspects cliniques actuels de la tuberculose.  
*Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpitaux de Brabois, Tour Drouet, rue du Morvan, 545100 Vandoeuvre, France.*
- 8) Pr. Ouarssani Aziz, Mme Azzedine Rajae  
Thèse de médecine : la tuberculose multifocale, expérience du service de pneumologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. thèse N° 104/15.
- 9) S. Stelianides, N. Belmatoug, B. Fantin.

Manifestations et diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire.  
Revu Mal Respir 1997 ; 14:5S72-87.

- 10) ADERAYE A. G, MELAKU B.K, ZENEBE C.G.  
Pleural tuberculosis in patients infected with HIV in Addis Abéba.  
Cent. Afr. J. Med. 1996; 42: 337-340.
- 11) Cenac A, Perl muter L, Masson A. et al.  
Cahiers de pathologies médicales: Pneumologie III vol 6: Masson ; 1994.
- 12) DOMOUA K., DAIX T, COULIBALY G.  
Pleurésies tuberculeuses et infection à VIH en milieu pneumologique à Abidjan. Cote d'Ivoire.  
Rev pneumo clin, 2007 ; 63 : 301-303.
- 13) Lacut JY, Dupon M, Paty MC.  
Tuberculoses extra-pulmonaires: revue et possibilité de diminution des délais d'intervention thérapeutique.  
*Med Mal Infect* 1995; 25: 304-20.
- 14) Thèse de Médecine : La tuberculose urogénitale À propos de 52 cas à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2009.
- 15) Dautzenberg B.  
Les aspects hépato-gastro- entérologiques de la tuberculose en 1993.  
Gastroentérol Clin Biol. 1993; 17: 613-625.
- 16) Pichard e, Sidibe s, Traoure H A.  
La tuberculose péritonéale chez l'africain de l'ouest.  
Ann, gastro-entero. 1998,24(4) : 209\_210.

- 17) Ravolamanana Ralisata L., Rabenjamina F.R., Ralison A.  
Les formes extra-thoraciques de la tuberculose en milieu hospitalier à Mahajanga.  
ArchInst Pasteur Madagascar 2000 ; 66 (1 et 2) :13-17.
- 18) Mongue Ngadeu J.F.  
Place de la bacilloscopie et de la cytologie dans le diagnostic des adénopathies mycobactériennes.  
Th D Med; Bamako, 2002.
- 19) Darier J.  
Précis de Dermatologie.  
Paris: Masson, 1ere édition, 1909: 381-390.
- 20) Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J. P.  
La tuberculose extra pulmonaire.  
Rev Mal Resp. 2012 ; 29 :566-578.
- 21) Benchekroun S, El Mansouri Y, Rachid R, El Belhadji M, Laouissi N, Zaghloul K, et al.  
Granulome choroïdien pseudo tumoral au cours de la tuberculose miliaire. J Fr Ophtalmo. 1999 Aug-Sep;22(7):771-5. Pub Med | Google Scholar
- 22) El Bakkali M, Halhal M, Chefchaouni M, Belmekki M, Abdellah H, Berraho  
Uvéite tuberculeuse.  
J Fr Ophtalmol. 2001 Apr;24(4):396-9. PubMed | Google Schola
- 23) Semlali S, El-Quassar A, Atmane M, Benkirane N, Chakir N, El-Hassani M, et al.  
Forme pseudo tumorale de la tuberculose choroïdo-sclérale: à propos d'un cas.  
J Radiol. 2004 Feb;85(2 Pt 1):131-4. PubMed | Google Scholar



- 24) (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France.  
Rev Mal Repir 2005; 52; 7r68-7r3
- 25) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and Treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 Pt 2):S221 S247.
- 26) Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT.  
Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. Am Rev Respir Dis 1973; 108:1334 1339.
- 27) Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM.  
A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements.  
Thorax 2002; 57(9):804 809.
- 28) Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M., Bissery A, Zellweger JP.  
Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. Swiss Med Wkly 2005; 135:703 9.
- 29) l'intra dermo -réaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France;  
Rev Mal Repir 2003; 20; 7S27-7S3
- 30) Breen RA, Leonard O, Perrin FM, Smith CJ, Bhagani S, Cropley I, et al. How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis.  
Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:44—9.

- 31) Lee P, Ho KK.  
Hyponatremia in pulmonary TB evidence of ectopic antidiuretic hormone production.  
Chest 2010 [137—207—8].
- 32) World Health Organization. Global tuberculosis control. Geneva, Switzerland: WHO; 2012 [Available at: WHO/HTM/TB/2012].
- 33) Truffot-Pernot C., Veziris N.  
Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives.  
Rev Mal Respir. 2011 ; 28 : 1034-1047.
- 34) Marciniuk DD, Mc Nab BD, Martin WT, Heppner VH.  
Detection Of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph.  
Chest 1999;115:445—52.
- 35) Fiala M, Colodro I, Talbert W, Ellis R, Chatterjee S.  
Bone marrow granulomas in mononucleosis.  
Post grad Med J 1987; 63:277 9.
- 36) Barnes PF, Verdegem TD, Vachon LA, Leedom JM, Overturf GD. Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test. Chest 1888;94:316—20.
- 37) May T, Bevilacqua S.  
Aspects cliniques actuels de la tuberculose.  
EMC- Radiologie 2005:5 [32-390-A-10]
- 38) Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M.  
Manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire.  
EMC-Radiologie 2005 [32- 390-A-20; 12p].

- 39) Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM, Ravin CE, Chen JT, God-win JD, Adult-onset pulmonary tuberculosis.  
Radiology 1983;148:357—62
- 40) Miller WT, Mac Gregor RR.  
Tuberculosis: frequency of unusual radiographic findings.  
AJR Am T Roentgenol 1978;130:867—75.
- 41) Farman DP, Speir Jr WA.  
Initial roentgen graphic manifestations of bacteriologically proven *Mycobacterium tuberculosis*. Typical or atypical Chest 1986; 89:75—7.
- 42) Lentino W, Jacobson HG, Poppel MH.  
Segmental localization of upper lobe tuberculosis the rarity of anterior involvement.  
Am J Roentgenol Radium Ther Nuc Med 1957; 77:1042—7.
- 43) Billy C., Perronne C.  
Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte.  
EMC Maladies infectieuses. 2004 ; 1 :81-98
- 44) Denis-Delpierren N, Merriend D, Billaud E, Besnier JM, Duhamel E, Hutin P, Andrieux F, Delaunay C, Rogez JP, Arsac P, Chennebault JM, Raffi F  
Tuberculose multifocale : à propos de 49 cas.  
Patho Biolog 1998 ; 46 : 375-9
- 45) F.Natech, C.Lafoz, S.Baraka, F.Mechouet, S.Samper, S.Khaled :  
Diversité génotypique de souches de mycobactéries isolées de tuberculoses multifocales chez des patients VIH positifs,  
Laboratoire central, Ehs EL Hadi Flici ( ex El kettar) 16000, Alger, Algérie.

- 46) Mr. Y.Cherah .Mr. Abdrahim Elfaridi.  
Thèse en médecine : étude rétrospective des nouveaux cas de tuberculose dans la province de khenifra entre 2002 et 2006.  
85/2008.
- 47) Kane E.M, Sidatt b, Sidina b, Mohamedenb S., Adamab L.  
Evaluation de la prise en charge de la tuberculose en mauritanie en 2008.  
*Service de pneumologie du centre hospitalier national (CHN), Nouakchott, Mauritanie* .<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.627>
- 48) Alaoui Yazidi A., Sajiai H., Herrag M., El Moudden I.  
Profil des tuberculeux pris en charge au service de pneumologie de l'hôpital Ibn Nafis de Marrakech.  
*Faculté de médecine, université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc 2009.*
- 49) Alexandra Fuin Roye.  
Les délais diagnostiques de la tuberculose en Isère.  
Human health and pathology. 2011. <Dumas-00632613>
- 50) M. Morgand , A. Lopes\*, V. Delcey , P. Sellier , G. Simoneau S. Mouly , J.F. Bergmann .  
Données épidémiologique sur 10 ans des cas de tuberculose dans un CHU du nord de paris.  
Médecine interne a, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, Paris 10-12  
décembre 2014 / La Revue de médecine interne 35S (2014) A96-A200
- 51) Bousbha Abdelouhab.  
épidémiologie de la tuberculose aux urgences de l'hôpital Avicenne(Bobigny).  
Rev Mal Respir 2006.

- 52) L. Nacef, L. Haddad, L. Graba, S. Mesbah, O. Saighi .  
Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya du centre d'Algérie *Service de pneumologie, Blida, Algérie.*  
19e Congrès de pneumologie de langue française Lille 2015.
- 53) Fens N, Brinkman P, Van Der Schee MP, Buijze H, Top R, Lede IO, et al.  
Diagnosis of active and smear- negative tuberculosis by exhaled breath analysis.  
*Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A5334.
- 54) Basharm, Alcabes P., Romw.N. et al.  
*Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997 Chest, 2001 Nov, 120(5) ; 1514- 1519.*
- 55) Kouassi B et al. ,  
*Profil épidémiologique et microbiologique des malades tuberculeux en situation d'échec ou de rechute à Abidjan .2004, 336-337.*
- 56) V.H. Achia, M.S. N'dhatza, J.C. Anona, H. Djè-Bia, E.K. Yaob.  
Les aspect cliniques et évolutifs de la tuberculose sous influence de l'infection à VIH dans la region sanitaire de boouaké a *Service pneumologie, CHU, Bouaké, centre antituberculeux, Bouaké, Côte D'ivoire.*  
*Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28(1S), A25—A160*
- 57) A.R. Ouédraogo, V.H. Achib, K. Horoa, M.B. Ahuia, A. Diawa,E. Bembaa, F. Okembaa, K. Foutoupouoa, B.N. Koffia.  
Profil de la coïnfection tuberculose \_VIH dans le *Service pneumologie, CHU, Abidjan, Côte D'ivoire ; b service pneumologie, CHU, Bouaké, Côte D'ivoire.*  
*Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28(1S), A25—A160.*

- 58) Hakim Bouheraoua.  
La tuberculose entre 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de Fresnes(EPSNF).  
octobre 2013 à Paris
- 59) O. Bakouh , S. El Machichi Alami , S. Ebongue , I.A. Rhorfi ,A. Abid , K. Alaoui Tahiri.  
Profil épidémiologique, clinico radiologique etdiagnostique de la tuberculose pulmonaire à l'HMIMV de Rabat.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.558> Rev mal respir 2011.
- 60) Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al.  
Identification of risk factors for Extrapulmonary tuberculosis.  
Clin Infect Dis 2004;38:199—205.
- 61) F. Mounaji , H. Benjelloun , N. Zaghiba , N. Yassine , A. Bakhatar ,A. Bahlaoui.  
Profil clinique, radiologique de la tuberculose pulmonaire chez les diabetiques.*Service des maladies respiratoires, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.*  
Rev mal respir ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.10.344>
- 62) N. Harieche , F. Belamri , A. Nehal , Y. Djillali , M. Gharnaout  
Stratégie diagnostique des tuberculoses extrapulmonaire dans un *Service de pneumologie, EPH Rouiba, Alger, Algérie.*  
19e Congrès de pneumologie de langue française Lille, 2015
- 63) G. Hamzaoui , L. Amro , H. Serhane , H. Sajai , A. Alaoui Yazidi.  
Profil épidémiologique de la rechute tuberculeuse : à propos de 74 cas  
*Service de pneumologie, laboratoire PCIM, UCA, Marrakech, Maroc.*  
18e Congrès de pneumologie de langue française—Marseille, 2014