



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



Année: 2019

Thèse N°: 02

LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE:
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, APPROCHE DE DIAGNOSTIC,
PRISE EN CHARGE ET PRÉVENTION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2019

PAR

Monsieur Khalil Allah REZRAZI
Né le 17 Septembre 1993 à Tokyo

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Adénites; Fistulisation; Quadrithérapie; Tuberculose; Mycobacterium

Membres du Jury :

Madame Sakina EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS -Rabat**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Directeur Hôpital My Ismail Meknès**
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAÛI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur du Service de Santé des FAR**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V**

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Arrazi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hôp. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

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

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

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

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

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

****Enseignants Militaires***

Février 2013

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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

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

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

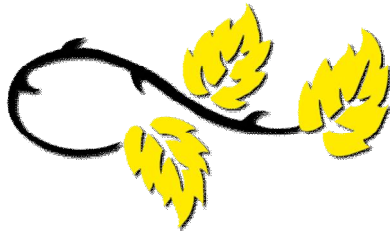
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

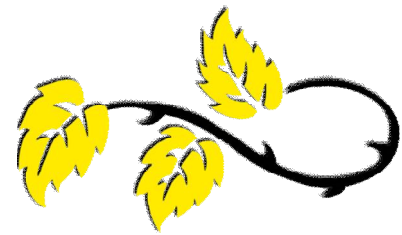
Mise à jour le 10/10/2018

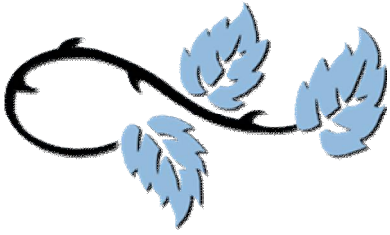
Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces





*Je dédie ce modeste travail en signe de respect,
reconnaissance et de remerciement :*

A mes parents

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur.

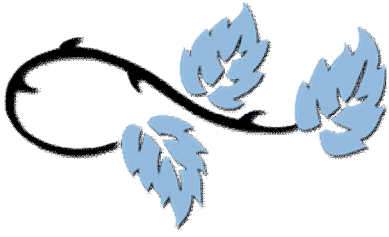
L'amour, le dévouement et le respect que je porte pour vous.

Sans vous, je ne serais ce que je suis maintenant.

Je vous dédie ce travail qui grâce à vous a pu voir le jour.

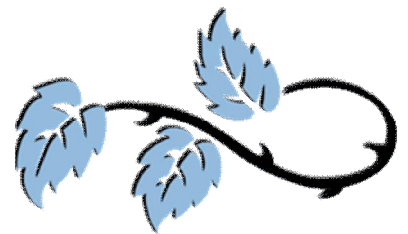
*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour,
de dévouement qui ont ni cessé ni diminué. Votre bonté et votre générosité
sont sans limite. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long
parcours. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi,
et que je réalise l'un de vos rêves.*

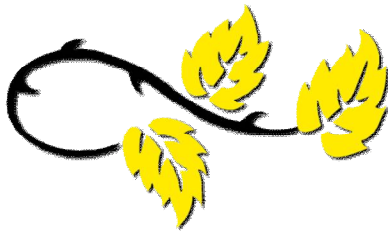




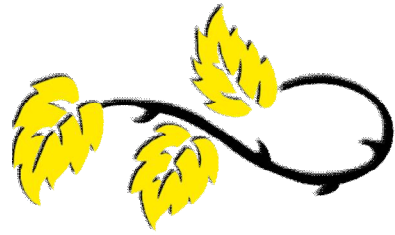
A mes amis

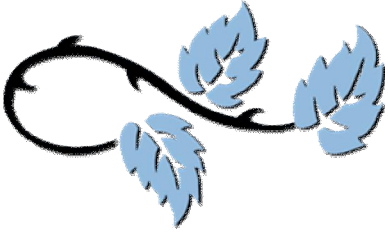
*En témoignage de l'amitié qui nous uni, des souvenirs et de tous
le soutien que vous m'aviez apporté, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*





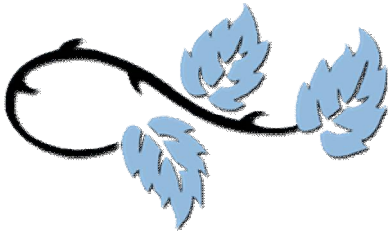
Remerciements





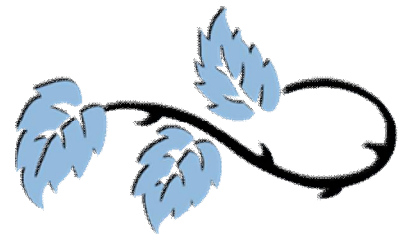
*Nous tenons tout d'abord à remercier
Dieu le tout puissant.*

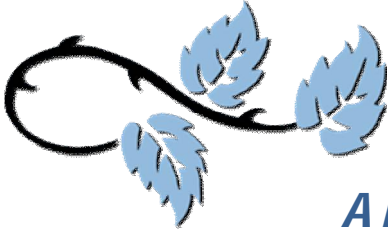




***A Notre Maitre et Président de Thèse
A Madame EL HAMZAOUI Sakina
Professeur de Microbiologie***

C'est un grand honneur que vous me faites de présider ce jury. Votre présence me ravit, votre compétence, votre expertise et vos connaissances dans le domaine apporteront un éclairage certain pour ma thèse et rehausseront la qualité de débat que suscite ce sujet d'actualité. La pertinence des cours que vous nous avez dispensé, votre pédagogie, humilité et gentillesse ont suscité chez moi beaucoup d'admiration et respect. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.





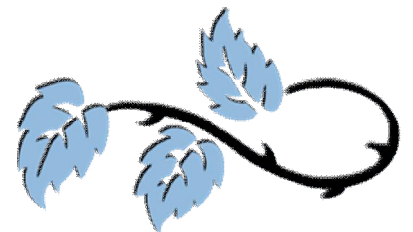
*A notre maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur SEKHSOKH Yassine
Professeur de Microbiologie*

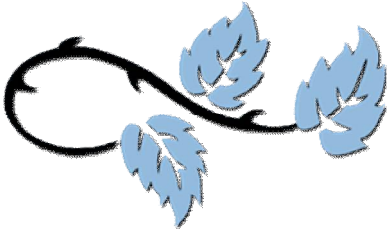
*Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail
et d'apporter votre contribution à ce jury.*

*Je tiens à vous remercier pour l'enseignement dispensé
Au cours de ces années et pour vos conseils avisés.*

*Votre encadrement et votre confiance ont été mes précieux atouts pour
l'élaboration de ce travail.*

*Votre sympathie, votre modestie et vos qualités
Professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect De tous.
Veuillez trouver ici, Monsieur le professeur, l'expression de ma haute
considération, et de mon profond respect.*





A Notre Maitre et Juge de Thèse

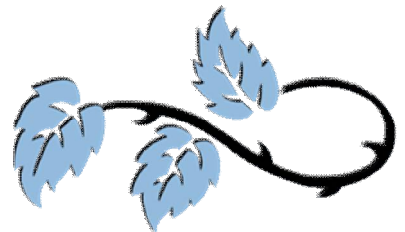
Mr. GAOUZI Ahmed.

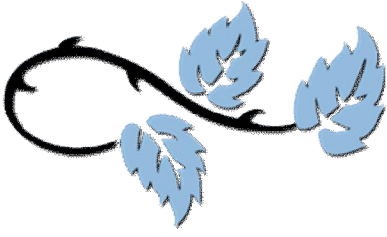
Professeur de pédiatrie

*C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant
de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer
notre admiration de votre grande expérience professionnelle
et de votre généreuse sympathie.*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression de ma grande
admiration et mes sincères respects.*





***A Notre Maitre et Juge de Thèse
A Madame TELLAL Saida
Professeur de Biochimie clinique***

Votre présence m'honore cher professeur, vous êtes pour moi l'exemple de la compétence de l'humilité et du professionnalisme.

Vos conseils et vos encouragements durant mon parcours m'ont été d'une aide précieuse.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma reconnaissance, de mon admiration et de mon profond respect.



Listes des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Image au microscope électronique à transmission de Mycobacterium tuberculosis..	9
Figure 2: Paroi cellulaire mycobacterienne .	10
Figure 3: Illustration montrant la transmission par voie aeriennne des gouttelles de flugge.	12
Figure 4: Principaux modes de transmission de M.bovis entre animaux et humain.....	13
Figure 5: Illustration montrant le nombres de mort due à des maladies infectieuses durant les 200 dernières années.....	18
Figure 6: Taux d'incidence de la tuberculose (par 100 000 per).....	19
Figure 7: Listes des pays ayant les charges les plus élevés en TB, TB/VIH et TB-MDR.	20
Figure 8: Pourcentage des nouveaux cas de MDR/RR-TB.	22
Figure 9: Pourcentage de cas extrapulmonaire, nouveaux cas de tuberculose et les cas de rechute, 2017.....	24
Figure 10 : nombre des porteurs latents de la tuberculose au Maroc .	26
Figure 11: Diagramme montrant la fluctuation de l'incidence de 2000-2015.	28
Figure 12: Diagramme montrant la fluctuation du taux de mortalité de 2000-2015.....	28
Figure 13: Nombre de nouveaux cas de tuberculose, jamais traités, toutes formes, de 1980 à 2015, Maroc.	29
Figure 14: Graphe montrant la dimunition lente de la TB en %/ans de 1990 à 2015.....	30
Figure 15: Cas notifiés selon le tranche d'âge et le sexe, 2017.....	31
Figure 16: Distribution proportionnelle de la notification des nouveaux cas de TB par région en 2015, Maroc.....	31
Figure 17: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région en 2017, Maroc...	32
Figure 18: Distrubition de la tuberculose par âge, et sexe,Maroc 2017.	33
Figure 19: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par groupes d'âges au Maroc, 1980, 1996 et 2017 .	34
Figure 20: Evolution de la moyenne d'âge de la tuberculose de l'année 1980 à 2016.	34
Figure 21: Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux d'après Herrmann et Coll (2006).	37

Figure 22: Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination.....	38
Figure 23: Adénopathie cervicale volumineuse.....	38
Figure 24: Formation de la lésion initiale primaire, d'après Ramakrishnan, 2009.....	39
Figure 25: Organisation du granulome primaire. , d'après Ramakrishnan, 2009.....	40
Figure 26: A. Coupe histologique d'un granulome avec au centre un dépôt anhiste correspondant à la nécrose caséuse. B. Aspect macroscopique du tissu pulmonaire avec plusieurs foyers de nécrose caséuse (lésions blanchâtres disséminées).	41
Figure 27: Diagramme montrant l'histoire naturelle de la tuberculose.	43
Figure 28 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d'origine asiatique. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie.	47
Figure 29: Test à la tuberculine.....	52
Figure 30: Résultats du test à la tuberculine positif.	52
Figure 31: M.tuberculosis au MO sous forme de bâtonnets rouges	59
Figure 32: Colonies jaunes rugueuses de Mycobacterium tuberculosis en culture sur milieu solide.....	60

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Catalyseurs de la transmission de la tuberculose : Classifications et exemples. ...	15
Tableau II : Classification des sujets à risques.....	15
Tableau III: Epidémiologiques de la charge de la tuberculose estimé dans les 6 régions de l'OMS et les 30 pays les plus chargés durant 2017. (nombre de cas / 100 00 personnes).	21
Tableau IV: Les estimations de la charge de TB et de TB-MR sont calculées par l'OMS en consultation avec les pays.	27
Tableau V: Fréquence de la tuberculose cervicale par rapport aux autres localisations ganglionnaires d'après quelques études.	35
Tableau VI: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport aux milieux liquide et solide	62
Tableau VII: Performance du diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire par le Genexpret MTB/RIF.	66
Tableau VIII: Indications des principales techniques de diagnostic.	67
Tableau IX: Démarche diagnostique de première intention devant une adenite avant la ponction biopsie ganglionnaire.	72
Tableau X: Les posologies recommandées pour la prise quotidienne de HRZE en mg/kg. ...	76
Tableau XI: Schéma du suivi de la tuberculose pulmonaire.	78
Tableau XII: Approche de la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux fondée sur les symptômes.	80

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie.
BAAR	: Bacille acido-alcool-résistant
BCG	: Vaccin Bilié de Calmette et Guérin.
CDTMR	: Centre de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires
CPG-SM	: Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse.
CPTCP	: complexe primaire tuberculeux cliniquement patent.
DOTS	: directly observed treatment strategy.
GC	: Guanine – Cytosine .
HPLC	: Chromatographie en phase liquide à haute performance.
HRZE	: Isoniazide, Rifampine, Pyrazinamide + Ethambutol.
IDR	: Intradermoréaction à la tuberculine.
INH	: Isoniazide.
MGIT	: Mycobacterial growth indicator tube.
MO	: Microscope Optique.
MODS	: La technique microscopique observation drug susceptibility.
NTM	: mycobactéries non tuberculeuses.
OMD	: Objectifs du Millénaire pour le développement.
OMS	: l'Organisation mondiale de la santé.
PCPTPR	: la prise en charge programmatique de la tuberculose pharmaco-résistante
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PNLAT	: Plan national de lutte antituberculeuse.
RMP	: Rifampicine.
RR-TB	: tuberculose résistante à la rifampicine.
SPLF	: Société de Pneumologie de Langue Française.
TB	: Tuberculose.
TBE	: Tuberculose extra-pulmonaire.
TB-MR	: tuberculose multirésistante.
TPBC	: Tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée.
UICTMR	: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.

Sommaire

Introduction	1
I. Historique	4
II. Epidémiologie	6
1. Agent pathogène	6
1.1 Nomenclature	6
1.2 Propriétés	6
1.3 Classification.....	7
1.4 Caractères morphologiques.....	8
2. Mode de transmission et réservoirs.....	11
2.1 Mycobacterium tuberculosis	11
2.2 Mycobacterium bovis	12
3. Facteurs favorisants.....	14
3.1 Contagiosité du cas initial.....	14
3.2 Etroitesse du contact.....	14
3.3 Environnement	14
3.4 Sujets à risque.....	14
4. Distribution géographique	17
4.1 Répartition internationale.....	17
4.2 Répartition nationale.....	25
III. Physiopathologie	36
1. Formation du granulome	36
2. Evolution de la nécrose caséuse.....	41
IV. Diagnostic	44
1. Diagnostic clinique	44
2. Diagnostic radiologique	48
2.1 Imagerie	48
2.1.1 La tuberculose maladie primaire	48
2.1.2 La tuberculose post primaire	49
2.2 Radiographie du thorax.....	50
2.3 Echographie cervicale.....	50
2.4 Tomodensitométrie.....	51

3. Diagnostic biologique	51
3.1 Intradermoréaction à la tuberculine.....	51
3.2 Tests interféron gamma release assays	55
3.3 Dosage de l'activité adénosine desaminase	55
3.4 Sérologie VIH	56
3.5 Autres méthodes	56
3.6 Examen biologique complémentaire	56
4. Examens de confirmation.....	57
4.1 Bactériologie	57
4.1.1 Examen direct.....	58
4.1.2 Culture.....	59
4.1.3 Examens non conventionnels	62
4.2 Histologie	63
4.3 Biologie moléculaire.....	64
4.3.1 Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction (PCR)	64
4.3.2 Xpert MTB/RIF (Genexpert)	65
4.3.2 Indications des tests de confirmation.....	66
5. Spécificités du diagnostic de la tuberculose chez le sujet infecté par le VIH.....	67
6. Diagnostic différentiel.....	68
6.1 Adénopathies d'origine infectieuse	68
6.2 Adénites aiguës à pyogènes	69
6.3 Infections ganglionnaires dues à des mycobactéries atypiques	70
6.4 Adénopathies d'origine inflammatoire immunoallergique	71
6.5 Adénopathies malignes hématologiques.....	71
6.6 Adénopathies malignes métastatiques	71
V. Traitement.....	74
1. Bilan pré-thérapeutique	74
2. Règles générales du traitement	74
3. Isolement en milieu hospitalier.....	74
4. Traitement médical	75

4.1 Tuberculose ganglionnaire	75
4.2 Schémas thérapeutiques pour les patients antérieurement traités	77
4.3 Tuberculose et immunodépression	77
4.3 Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement	78
5. Modalités pratiques du traitement.....	78
5.1 Suivi du traitement.....	78
5.2 Surveillance de l'efficacité du traitement	79
5.3 Surveillance de la tolérance	79
6. Traitement chirurgical	80
6.1 Biopsie ganglionnaire	81
6.2 Adénectomie simple	81
6.3 Cellulo-lymphadénectomie	81
6.4 Drainage chirurgical	81
6.5 Résection de la cicatrice cutanée.....	81
VI. Prévention.....	82
1. Dépistage.....	83
2. Mesures de prévention de contact.....	84
3. Vaccination par le BCG Principes et objectifs du vaccin	84
4. Chimio prophylaxie.....	86
4.1 Traitement de l'infection latente tuberculeuse	86
4.2 Diagnostic de la tuberculose latente	87
5. Stratégie pour mettre fin à la tuberculose.....	88
6. Stratégie et organisation de la lutte antituberculeuse au Maroc	92
6.1 Objectif spécifique 1.....	97
6.2 Objectif spécifique 2.....	98
6.3 Objectif spécifique 3.....	99
6.2. Objectif spécifique 4.....	100
Conclusion	104
Résumés	108
Bibliographies	112

Introduction

La tuberculose constitue un problème mondial de santé publique Elle est considérée comme l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde [1].

L'organisation mondiale de santé estime que près d'un tiers de la population mondiale est infectée par le bacille tuberculeux et plus de neuf millions de nouveaux cas de tuberculose apparaissent dans le monde chaque année.

En **2017**, l'OMS estime l'incidence totale à 10 millions de nouveaux cas, dont 1 million sont des enfants, et un tiers de la population mondiale est porteurs sains d'une tuberculose latente [1].

En cette même année, 1.7 millions de personnes sont décédées de la tuberculose, plaçant la tuberculose comme première cause de mortalité due à un agent infectieux devant le paludisme et le VIH.

Des millions de personnes continuent de s'infecter chaque année. Au Maroc, 26000 nouveaux cas de tuberculose, toutes formes confondues, sont dépistés annuellement. La tuberculose extra pulmonaire représente 46% des cas de tuberculose et est dominée par l'atteinte ganglionnaire et pleurale qui représente 70% des formes extra pulmonaires [2].

Les agents responsables de la tuberculose sont les *Mycobacterium* qui se transmettent principalement par voie aérienne ou après consommation de lait de vache cru ou mal cuit. Arrivés dans l'organisme, ils sont responsables de la primo-infection tuberculeuse après formation de chancre d'inoculation. Ensuite, ils diffusent par voie hématogène pour se localiser dans d'autres organes.

Les ganglions lymphatiques peuvent être atteints à l'origine d'une tuberculose ganglionnaire. Les sujets à risque pour cette forme sont surtout les immunodéprimés, bien évidemment les sujets infectés par le VIH. Les autres facteurs favorisants sont la pauvreté, la notion de contagion et l'alcool-tabagisme.

La tuberculose ganglionnaire se manifeste par l'apparition d'une adénopathie, c'est-à-dire une augmentation de volume des ganglions lymphatiques. Ces adénopathies sont indolores, de consistance ferme et n'adhèrent pas au plan profond au stade de début. Ensuite, on peut constater un ramollissement et une fistulisation à la peau. Les signes associés sont les signes

d'imprégnation bacillaire : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre vespérale et sueurs nocturnes. Ces signes apparaissent en moyenne deux ans après la primo-infection tuberculeuse.

L'atteinte ganglionnaire représente la localisation extra pulmonaire la plus fréquente de la tuberculose au Maroc. Elle pose jusqu'à nos jours des difficultés en rapport avec la stratégie diagnostique et thérapeutique à suivre et les modalités évolutives surtout dans les pays endémiques tel que le Maroc.

Dans le cadre de l'engagement de notre pays pour atteindre les objectifs de développement durable et dans la continuité du « Plan mondial Halte à la tuberculose **2016-2020** », de la « Stratégie Mettre Fin à la Tuberculose **2016-2035** » de l'OMS, et de la « Déclaration de la Conférence Ministérielle Mondiale sur la Tuberculose » de Novembre 2017 à Moscou. Le ministère de santé a élaboré un nouveau plan stratégique national (PSN) **2018-2021** pour la prévention et le contrôle de la tuberculose qui a pour ambition de diminuer la mortalité afférente à cette maladie, à travers le renforcement de la détection des cas et l'amélioration des conditions de traitement et de suivi des malades pris en charge.

Le présent travail est une étude de la revue de la littérature pour revoir le profil épidémiologique, clinique et diagnostique de la tuberculose ganglionnaire ainsi que décrire le plan stratégique national pour la prévention et la lutte contre la tuberculose au Maroc et comment cela nous mènera à satisfaire les objectifs mise par l'OMS pour l'éradication de la tuberculose en **2035**.

I. Historique

La tuberculose est une maladie aussi ancienne que l'existence de l'homme sur notre terre. Bien des écrits, dans toutes civilisations, attestent de sa présence depuis l'aube de l'humanité. Elle n'était pas connue sous le nom de tuberculose, mais phtisie. La phtisie était la consommation thoracique, due à la présence de tubercules dans les poumons. Le terme « tuberculose » n'est apparu qu'au milieu du siècle dernier, lorsque l'unité anatomo-clinique de la maladie fut faite [3] .

Le schéma initial de la transmission n'est pas définitivement établi, elle serait dans un premier temps apparue chez l'animal, puis selon les théories, aurait été transmise à l'homme par l'élevage et la domestication des animaux.

Elle est décrite depuis l'Antiquité. Hippocrate décrivait la phtisie (qui deviendra plus tard la consommation), et Aristote en soupçonnait la contagiosité.

Des momies égyptiennes retrouvées présentant des séquelles de tuberculose [3].

Au Moyen-Age, alors que les croyances populaires donnaient aux Rois de France et d'Angleterre le pouvoir de guérir les écrouelles (fistulisation à la peau des adénopathies cervicales tuberculeuses) par le toucher lors de leur sacre ou des grandes fêtes religieuses, le médecin philosophe italien Girolamo Fracastoro (16e siècle) émet l'hypothèse d'une contagiosité médiée par un micro-organisme vivant invisible à l'œil nu.

Au 17e siècle, le terme « tubercule » apparaît pour décrire les nodules pulmonaires retrouvés dans la consommation [4].

Les connaissances progressent avec la médecine du 19e siècle. Dans le début du 19e siècle, René Laennec (médecin français) permet la reconnaissance du caractère infectieux. Quelques années plus tard, dans le milieu du siècle, Jean-Antoine Villemin (médecin militaire français) montre la contagiosité de la tuberculose et sa transmission par voie aérienne.

Enfin en **1882**, le médecin allemand Robert Koch met en évidence le bacille tuberculeux.

Dès **1883**, la coloration de Ziehl et Neelsen est utilisée.

En **1890**, la première intradermo réaction est réalisée.

L'apparition de la radiographie dans la fin du 19^e permettra de progresser sur le diagnostic.

On commence alors à soigner la tuberculose pulmonaire avec la collapso-thérapie : création d'un pneumothorax artificiel pour « effondrer » la zone pulmonaire atteinte. Néanmoins, malgré les progrès de la médecine, il est admis que ce sont surtout l'amélioration des conditions d'hygiène et de qualité de vie qui ont permis de faire reculer la tuberculose.

Les progrès se poursuivent au 20^e siècle, avec dès le début des années **1900** le développement du bacille de Calmette et Guérin (par Albert Calmette, médecin bactériologiste et Camille Guérin, vétérinaire), qui aboutira à la première vaccination par le BCG en **1921**.

Et enfin les premiers antibiotiques apparaissent dans les années 1940, avec la Streptomycine découverte par Selman Abraham Waksman, microbiologiste américain.

En **1969**, la vaccination par le BCG devient obligatoire au Maroc. La déclaration obligatoire des cas arrivera à la fin des années **70s**.

Les années **1980** ont connu une recrudescence des cas de tuberculose, liée à l'immunodéficience causée par le VIH [5].

En **1993**, l'OMS déclara la tuberculose comme une urgence sanitaire mondiale [6].

L'incidence mondiale tend cependant à décroître depuis le milieu des années 2000 (pic en **2004**), mais elle est plus que compensée par la croissance démographique : cela signifie que le nombre de nouveaux cas continue d'augmenter.

En **2011**, l'OMS a mis en place un plan mondial «halte à la tuberculose **2011- 2015**» ayant pour objectif de faire réduire la charge de morbidité de la tuberculose [7].

Depuis **2015**, l'OMS a élaboré une stratégie pour mettre fin à la tuberculose à l'horizon **2035**.

Cependant, la charge mondiale de la tuberculose reste considérable et des défis importants subsistent devant la co-infection tuberculose-virus de l'immunodéficience humaine et l'augmentation du nombre des souches résistantes aux anti-bacillaires.

II. Epidémiologie

1. Agent pathogène

Les germes responsables de la tuberculose sont les mycobactéries qui constituent le genre *Mycobacterium*. Elles se transmettent principalement par voie aérienne ou après consommation de lait de vache cru ou mal cuit.

1.1 Nomenclature

Sur le plan taxonomique, les mycobactéries appartiennent à l'ordre des Actinomycétales et en particulier à la famille des *Mycobacteriaceae* qui ne comprend qu'un seul genre : le genre *Mycobacterium*. Celui-ci regroupe plus de 70 espèces, une trentaine d'espèces sont pathogènes pour l'homme et bien caractérisées, alors que les autres ne sont pas encore classées, d'où l'ancien terme de «mycobactérie atypique» ou de «mycobactérie anonyme» [8, 9].

Parmi les espèces pathogènes du complexe *Mycobacterium*, on trouve *M.tuberculosis* (bacille de Koch : agent principal de la tuberculose), *M.bovis* et *M.africanum* [4].

1.2 Propriétés

Le genre *Mycobacterium* présente une propriété tinctoriale essentielle : l'acido-alcool-résistance.

Toutefois, cette propriété peut concerner également d'autres bactéries comme certaines Corynebactéries et quelques Actinomycètes, parmi lesquels les *Nocardia*[9].

Le genre *Mycobacterium* est défini par 3 critères[10]:

➤ *Acido-alcool-résistance*

Cette propriété est liée à la richesse de la paroi bactérienne en lipides et entraîne une imperméabilité aux colorants usuels ainsi qu'une résistance à la décoloration par un traitement acide/alcool. En revanche, la paroi fixe, de façon intense les colorants alcalins tels que la fuchsine basique. La coloration de Ziehl-Neelsen, basée sur cette propriété, est utilisée pour la réalisation de l'examen microscopique.

➤ *Composition en acides mycoliques*

Ces acides gras insaturés à longue chaîne carbonée (C60 à C90) sont le support de l'acido-alcool-résistance et constituent un critère taxonomique de choix car leur structure varie selon les espèces bactériennes.

➤ *Contenu de l'ADN en Guanine et Cytosine*

Le GC% des mycobactéries est compris entre 61 et 71%, à l'exception de *Mycobacterium leprae* dont le GC% est compris entre 54 et 57%. Ce pourcentage élevé explique la forte liaison des 29 brins d'ADN et impose des conditions techniques particulières pour la rupture des 3 liaisons hydrogènes.

1.3 Classification

Le genre *Mycobacterium* rassemble plus de 80 espèces qui sont réparties en 3 groupes, classés en fonction de leur pouvoir pathogène.

Le complexe *tuberculosis* regroupe les espèces *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ou le BCG, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* et

Mycobacterium microti.

- *Mycobacterium tuberculosis* est responsable de la tuberculose exclusivement humaine.
- *Mycobacterium bovis* provoque chez les bovins des lésions tuberculeuses pulmonaires, des lésions des glandes mammaires d'où la contamination du lait. Il peut être pathogène pour tous les mammifères et également pour l'homme qui se contamine à partir du réservoir animal directement par inhalation de particules infectées, notamment dans les étables, ou indirectement par la consommation du lait non pasteurisé et qui provient des glandes mammaires lésés chez un bovin infecté [11].
- *Mycobacterium africanum* est responsable de la tuberculose humaine en Afrique. Il est très rare en Europe.
- *Mycobacterium microti* est une espèce très peu pathogène pour l'homme qui infecte les rongeurs et les bovins [12].
- *Mycobacterium canetti* est rarement responsable de tuberculose. Quelques cas ont été décrits en Afrique.

Les mycobactéries atypiques, cultivables *in vitro*, n'ont pas de pouvoir pathogène par injection sous-cutanée chez le cobaye. La plupart sont des espèces saprophytes. Certaines, considérées comme des bactéries opportunistes, peuvent occasionnellement être à l'origine d'infections humaines appelées mycobactérioses. Elles ne manifestent un pouvoir pathogène qu'à la faveur d'une défaillance des défenses de l'hôte (immunodépression, VIH).

De nombreuses autres espèces de mycobactéries sont pathogènes pour l'homme ; citons *M.leprae*, agent de la lèpre, classée à part, et les mycobactéries dites non tuberculeuses, dont la détermination est devenue familière du fait de leur pathogénie opportuniste [9, 13].

1.4 Caractères morphologiques

Les bacilles tuberculeux sont des bactéries Gram positif, non mobiles, non sporulées, non capsulées, aérobies, en forme de bâtonnets rectilignes ou plus en moins incurvés de 2 à 5 µm de longueur, à extrémités arrondies.

La caractéristique distinctive de toutes les espèces du genre *Mycobacterium* est celle de leur paroi cellulaire. Elle révèle leur caractère acido-alcool-résistant et deviennent identifiables par la méthode de Ziehl-Neelsen. Elles apparaissent donc rouges sur fond bleu.

Leur paroi est plus épaisse que celle de nombreuses autres bactéries. Elle est hydrophobe, cireuse et riche en acides mycoliques/mycolates Figure 1.

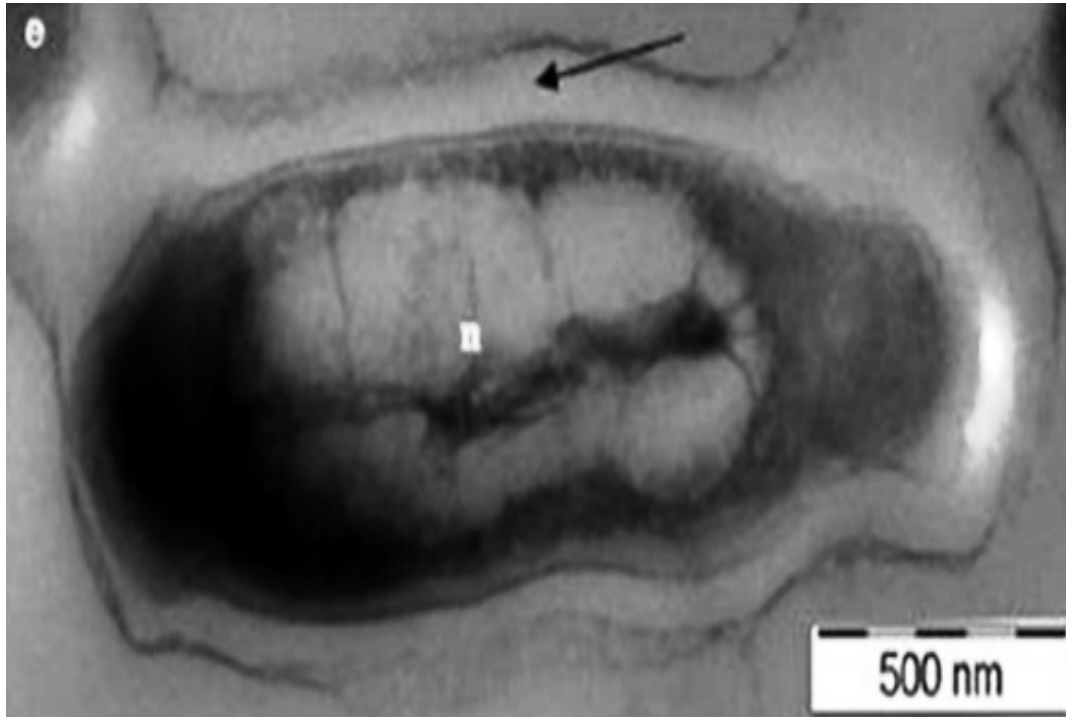


Figure 1: Image au microscope électronique à transmission de *Mycobacterium tuberculosis* [15].

La flèche noire indique la couche d'acide mycolique.

Le carré blanc indique le nucléide.

peptidoglycane maintenues ensemble par un polysaccharide, et l'arabinogalactane (Figure 2). Ceci apporte une robustesse à ce genre et les rends résistants à de nombreux désinfectants et antibiotiques. Les voies de biosynthèse des composants de la paroi cellulaire sont des cibles potentielles pour de nouveaux médicaments contre la tuberculose [14, 15].

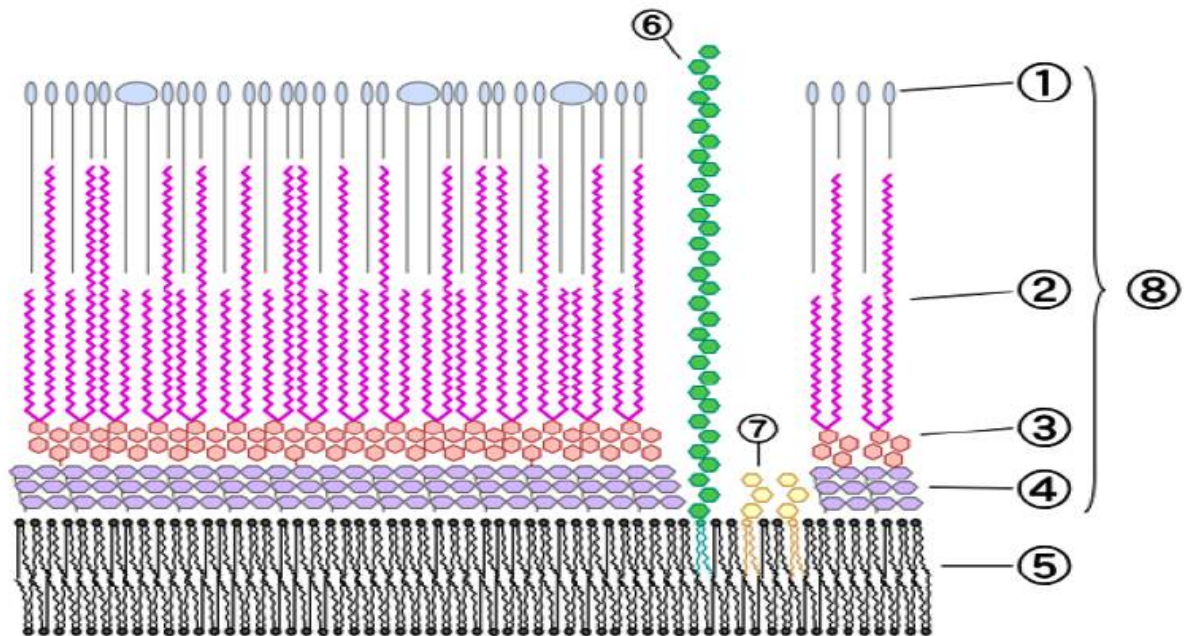


Figure 2: Paroi cellulaire mycobacterienne [14].

- 1- Lipides externe. 2- Acide mycolique. 3- Polysaccharides. (arabinogalctane) 4- Peptidoglycan.
- 5- Membrane plasmatique. 6- Lipoarabinomannan. (LAM) 7- Phosphatidylinositol mannoside.

D'autres mycobactéries sont décrites par des termes synonymes de mycobactéries non tuberculeuses (NTM), et mycobactéries atypiques.

Le seul autre agent pathogène humain majeur du genre Mycobactéries est *M.leprae*, responsable de la lèpre.

2. Mode de transmission et réservoirs

La tuberculose est transmise par différentes voies selon le type du *Mycobactérium* et la localisation des lésions chez le contaminateur.

Les mycobactéries les plus importants sont le *M.tuberculosis* et le *M.bovis* développés si dessous.

2.1 Mycobacterium tuberculosis

La transmission de *M. tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine, souvent par voie aérienne. Les lésions cavitaires, richement bacillifère, qui représente dans ce cas le réservoir, sont le plus souvent en cause. Les lésions pulmonaires de primo-infection ne sont pratiquement pas contagieuses [16].

La plupart des infections proviennent de cas méconnus de tuberculose ou encore de sujets asociaux, tuberculeux avérés, échappant volontairement à la thérapeutique et aux mesures prophylactiques [17, 18].

Le malade bacillifère est donc l'agent principal de la transmission par voie aérienne.

Le *M.tuberculosis* est transporté dans de petites gouttelettes de sécrétion salivaire de 1 à 5 microns de diamètre, dites "gouttelettes de Flügge", expulsées en parlant, en toussant, criant ou chantant. Ces gouttelettes sèchent rapidement dans l'air et restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Si une autre personne inhale de l'air contenant ces noyaux, une infection peut survenir.

Cependant, toutes les personnes exposées à une tuberculose infectieuse ne sont pas infectées par *M. tuberculosis*. Lors d'une inspiration, les plus petites d'entre elles entrent jusqu'aux alvéoles, tandis que les plus grosses sont :

- Soit rejetées grâce aux mouvements mucociliaires puis habituellement avalées[19],
- Soit bloquées au niveau des voies aériennes supérieures où elles pourront provoquer un chancre d'inoculation qui peut passer inaperçu et par la suite donner des adénopathies cervicales.

La probabilité de transmission de la tuberculose dépend des caractéristiques du patient et des facteurs environnementaux (Figure 3) [20].

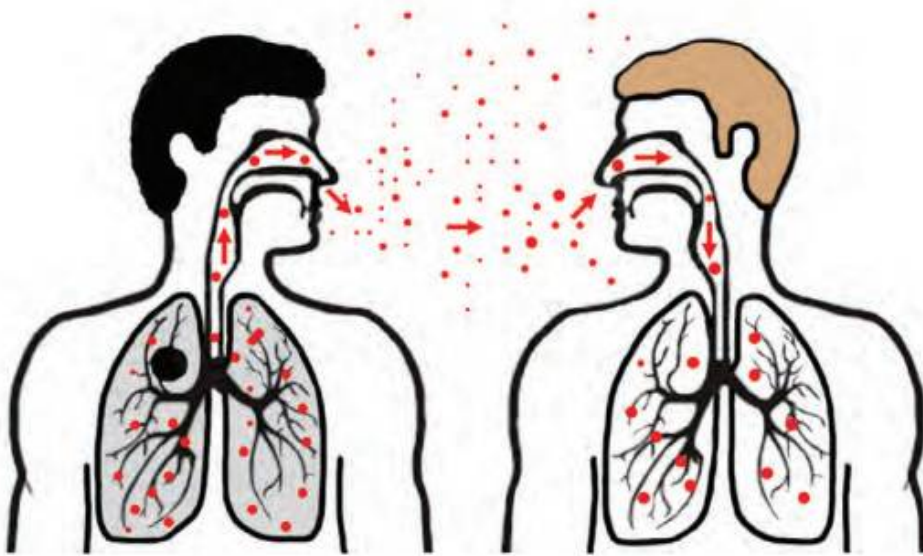


Figure 3: illustration montrant la transmission par voie aérienne des gouttelles de flugge.

Les lésions tuberculeuses en communication avec le milieu extérieur autres que pulmonaires, sont sources de contamination telle que la tuberculose ganglionnaire ou ostéo-articulaire fistulisée, rénale ou digestive. La transmission percutanée du bacille tuberculeux est très rare et demeure sans importance épidémiologique [21].

2.2 Mycobacterium bovis

La tuberculose bovine se transmet aux humains, dans la plupart des cas, indirectement par ingestion de lait non pasteurisé ou de viande contaminée, provoquant ainsi une tuberculose extra-pulmonaire. Elle peut également se transmettre directement durant un contact avec l'animal bacillifère par l'inhalation d'aérosols provoquant une tuberculose pulmonaire (Figure 4). Les bacilles se mettent en émulsion dans la graisse, et leur migration à travers le mucus vers le tissu lymphoïde du tube digestif est facilitée par la digestion simultanée des aliments. De nombreuses études ont mis en évidence *M.bovis* dans des cas de tuberculoses ganglionnaire [22].

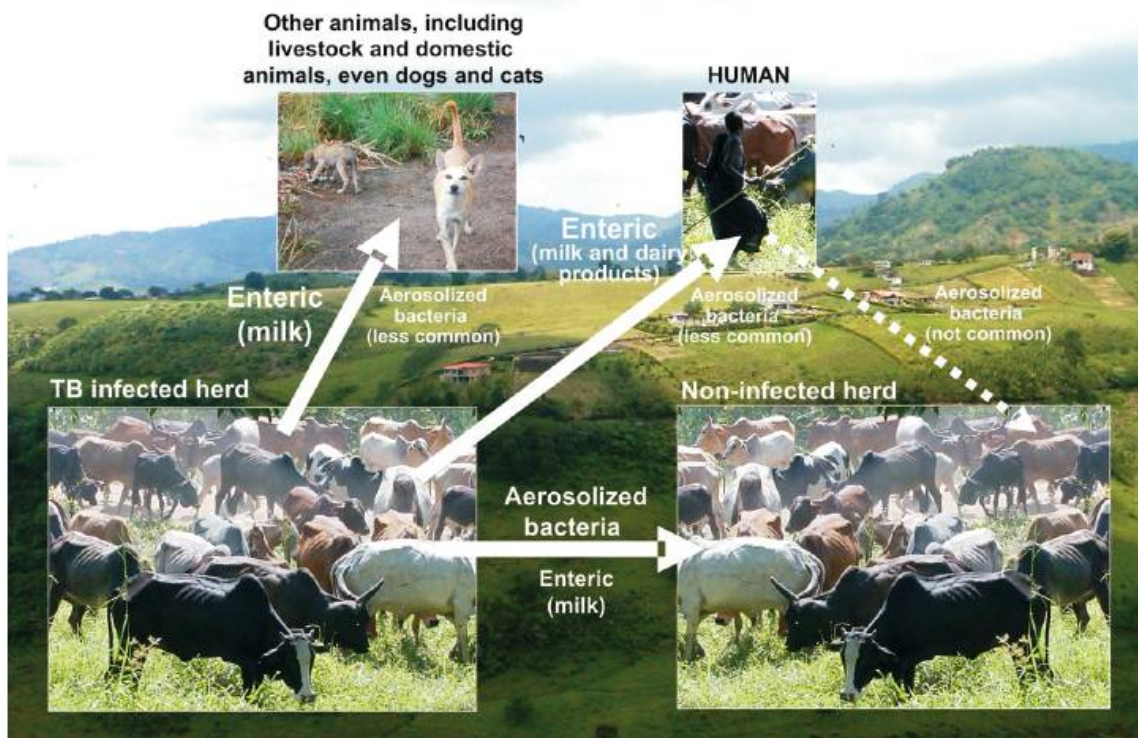


Figure 4: Principaux modes de transmission de *M.bovis* entre animaux et humain [11].

La tuberculose produite par *M.bovis* est une zoonose humaine importante associée à la consommation de produits laitiers contaminés avec les bacilles et au risque de travail dans des fermes ou des abattoirs (fermier, vétérinaire...) (Figure 4) .

Mycobacterium bovis est classé comme agent pathogène à risque 3 pour la santé publique[11]. Historiquement, *M.bovis* a été associé à la tuberculose extra-pulmonaire chez les nourrissons et les enfants, habituellement due à la consommation de lait provenant de bovins infectés, qui n'a pas été pasteurisé ou bouilli. On pourrait estimer que *M.bovis* peut causer jusqu'à 15% à 20% des cas de tuberculose extra-pulmonaire, en particulier dans ces contextes épidémiologiques.

Malgré le bas cas d'infection à *M.bovis* chez l'homme, il est accepté que la transmission zoonotique est négligeable dans la plupart des pays développés du monde, mais pas dans les pays en voie de développement comme le Maroc, et cela mérite et devrait être étudié dans de nombreux endroits sur le monde, faisant de la tuberculose bovine une maladie zoonotique d'origine alimentaire et un risque pour la sécurité alimentaire dans de nombreux pays [11].

3. Facteurs favorisants

3.1 Contagiosité du cas initial

Seuls les cas de tuberculose pulmonaire sont contagieux mais l'intensité de la transmission dépend beaucoup de la richesse en bacilles de l'expectoration.

La contagiosité a lieu généralement avant le diagnostic. Elle est quasi nulle en primo-infection et ne deviendra nulle qu'après deux semaines d'un traitement efficace [23].

3.2 Etroitesse du contact

L'importance de ce facteur a été montrée par plusieurs études. Van Geuns et Coll ont observé que parmi près de 8.000 sujets au contact de tuberculeux bacillifère, et ce n'est que 20,2 % des sujets vivant au même foyer étaient infectés, contre 3,7 % des proches parents ou amis et seulement 0,3% des collègues de travail [23, 24]. En ce qui concerne le personnel soignant, la transmission nosocomiale de la tuberculose est tout à fait documentée.

Les personnes vivant dans des lieux de rassemblement (les bidonvilles), le personnel de santé, les vétérinaires, les agriculteurs et les prisonniers font partie des personnes qui risquent davantage d'être exposées aux réservoirs de tuberculose (personnes ou animaux atteints)

Tableau I [20].

3.3 Environnement

Tout facteur susceptible d'influencer la concentration des bacilles dans l'air ambiant agira sur le risque de transmission. Les locaux non aérés, ou avec systèmes de ventilation en circuit fermé, favorisent la transmission Tableau I [23].

3.4 Sujets à risque

Les comorbidités éventuelles (infection VIH, diabète, insuffisance rénale, immunodépression, hémopathie, malnutrition...) majorent le risque de développer la maladie. Et n'excluant pas les enfants et les sujets âgés.

La grande variabilité interindividuelle observée en pratique clinique est liée à une variabilité génétique du contrôle des défenses vis-à-vis de l'infection [25].

Les sidéens ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive. Le risque est également plus élevé pour ceux qui souffrent d'autres affections affaiblissant le système immunitaire (Voir Tableau I et Tableau II)

Tableau I : Catalyseurs de la transmission de la tuberculose : Classifications et exemples.

Zones à taux de contact élevée		
	Regroupement (dans l'espace)	Mouvement (durée d'exposition)
A petit échelle (Small-scale)	<ul style="list-style-type: none"> - Les prisons - Transports public - Les mines - Les refuges 	<ul style="list-style-type: none"> - Professionnel de Santé. - Transports public - Les mines - Les refuges - Les Prisons
A grand échelle (Large-scale)	<ul style="list-style-type: none"> - Les bidonvilles - Hot spots régionaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Urbanisations - Travaux saisonniers
1. Sujets à risque		
	Risques pulmonaire	Risques immunologique
Facteurs spécifiques à la tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose latente - Fibrose pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs de la réponse immunologique à la tuberculose
Facteurs extrinsèques	<ul style="list-style-type: none"> - Silicose - pollution de l'air 	<ul style="list-style-type: none"> - VIH - Diabète - TNF-a Bloqué - Enfants < 5ans - Personnes agés

Tableau II : Classification des sujets à risques.

Les personnes à haut risque d'exposition ou d'infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> incluent:
- Contacts étroits d'une personne atteinte de tuberculose infectieuse. (par exemple dans les prisons, les bidonvilles, Hôpitaux ...)
- Les personnes qui viennent ou voyagent fréquemment dans des régions du monde présentant des taux élevés de tuberculose.
- Les personnes qui vivent ou travaillent dans des lieux de rassemblement à haut risque (par exemple : les hôpitaux, les Prisons les maisons de soins infirmiers, les refuges pour sans-abri ou les établissements correctionnels, les fermes)
- Travailleurs de la santé au service des patients à risque accru de tuberculose.
Les personnes à haut risque de développer une tuberculose après l'infection à <i>M. tuberculosis</i> comprennent :
- Enfants de moins de 5 ans.
- Infection par le VIH.
- Diabète sucré.
- Maladie rénale grave.
- Faible poids corporel
- Greffe d'organe.
- Personnes recevant un traitement immunosuppresseur, y compris des traitements médicaux avec antagonistes du facteur de nécrose tumorale a ou corticostéroïdes, ou un traitement spécialisé de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn.
- Les fumeurs de cigarettes et les personnes qui abusent de drogues ou d'alcool.
- Personnes récemment infectées par <i>M. tuberculosis</i> (au cours des 23 dernières années).
- Personnes ayant des antécédents de tuberculose non traitée ou insuffisamment traitée.

Un million d'enfants (entre 0 à 14 ans) ont développé la maladie et 250 000 en sont morts en 2016 (à l'exclusion des enfants ayant une tuberculose associée au VIH) [26] .

À côté de ces facteurs classiques, d'autres facteurs ont été récemment incriminés.

Ainsi, le tabagisme, en induisant une inflammation bronchique et en altérant les macrophages alvéolaires, semble être responsable d'une augmentation du risque d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie [27] . Ils intervient dans 8% des cas de tuberculose dans le monde[26].

De même, l'utilisation de combustibles de la biomasse est associée à un risque accru de développer la maladie [28].

.Récemment de nombreux travaux ont mis l'accent sur l'impact d'un déficit ou d'une carence en vitamine D sur le risque accru de développer une TB [29].

4. Distribution géographique

4.1 Répartition internationale

De nos jours, la tuberculose représente à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique.

Elle est classée neuvième cause de décès au plan mondial et première cause de décès due à un agent infectieux, devant le VIH/sida et le paludisme (Figure 5) [2].

Des millions de personnes continuent de tomber malades de la tuberculose chaque année.

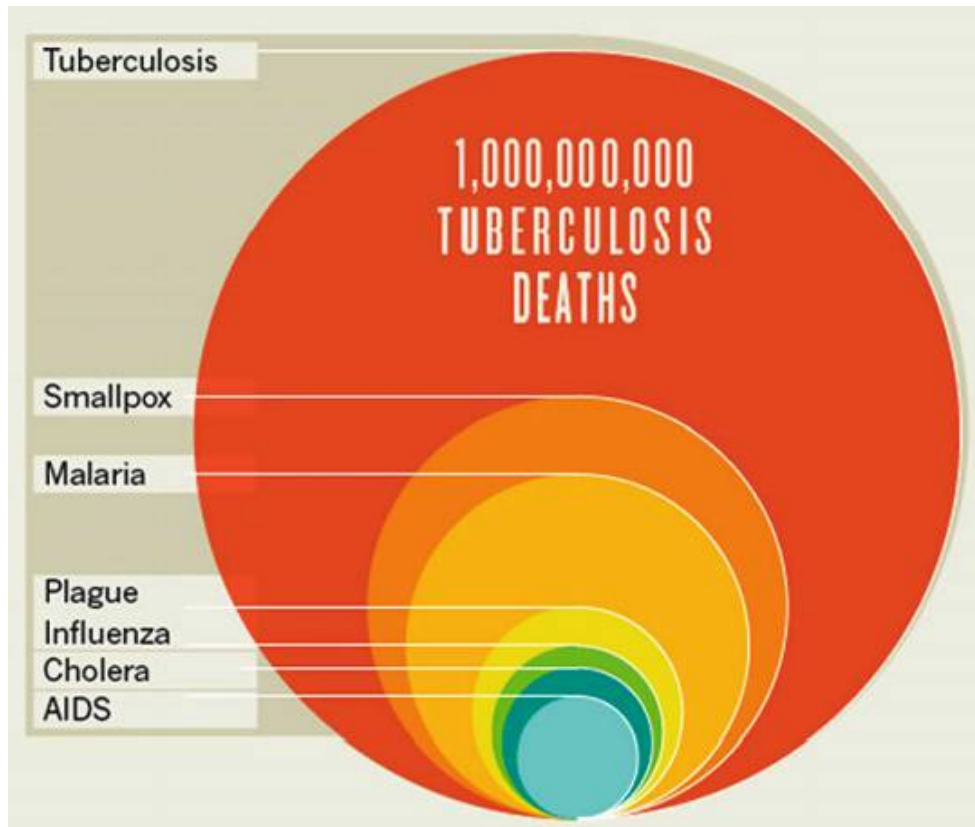


Figure 5: Illustration montrant le nombres de mort due à des maladies infectieuses durant les 200 dernières années.

En **2017**, la tuberculose a causé environ 1,3 million de décès dans la population VIH-négative (contre 1,7 million en **2000**), auxquels se sont s'ajoutés 350 000 décès dans la population VIH-positif.

Selon le rapport de l'OMS, environ 1,7 milliard personnes, soit 23% de la population mondiale, sont estimés avoir une infection tuberculeuse latente et risquant ainsi de développer une tuberculose active. L'OMS prévoit plus de 10 millions nouveaux cas en **2025** [30].

Elles peuvent être associées ou non aux formes pulmonaires.

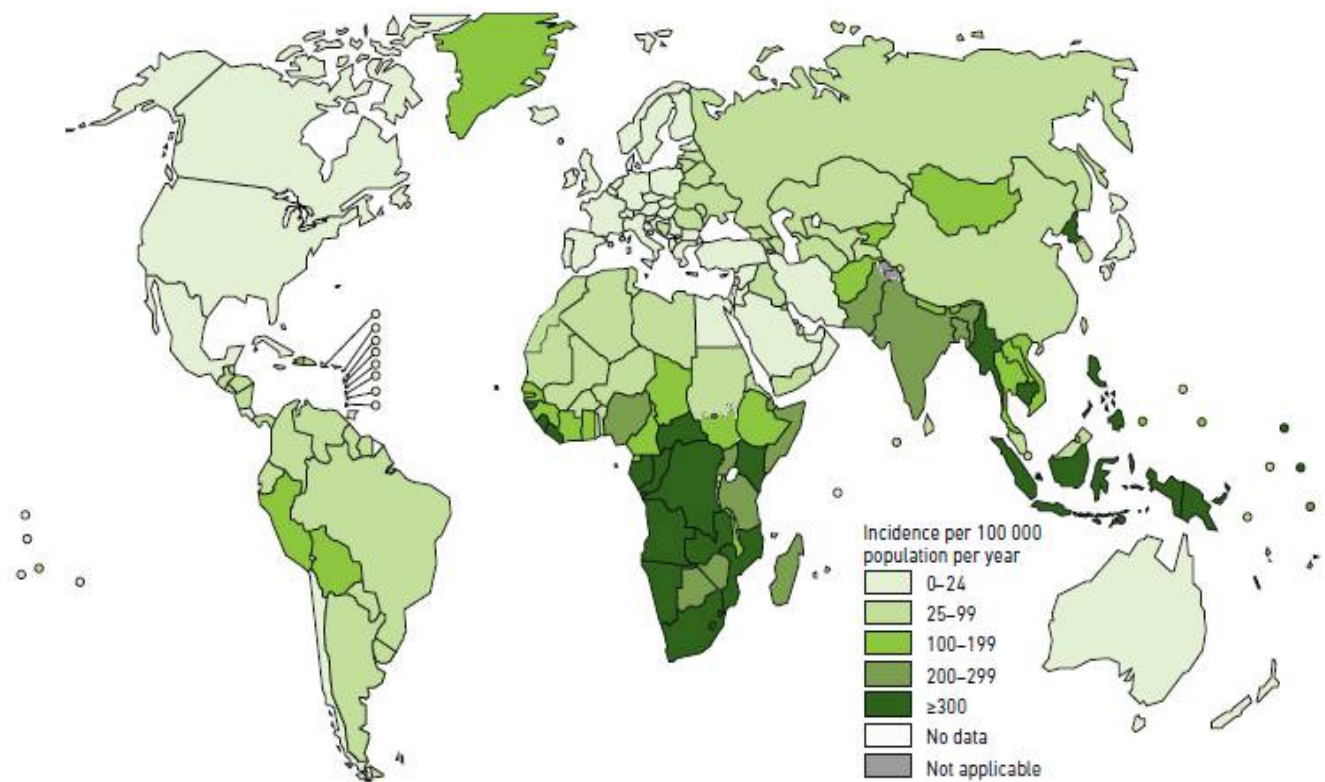


Figure 6: Taux d'incidence de la tuberculose (par 100 000 per). [1]

On estime que 10,0 millions de personnes sont tombées malades de la tuberculose en **2017** (Figure 6):

- 5,8 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et 1,0 million d'enfants.
- 90% d'adultes
- 65% de personnes de sexe masculin, 35% de sexe féminin
- 10 % de personnes vivant avec le VIH (dont 72 % d'Africains)
- Les deux tiers proviennent de huit pays: Inde (27%), Chine (9%), Indonésie (8%), les Philippines (6%), le Pakistan (5%), le Nigéria (4%), Bangladesh (4%) et Afrique du Sud (3%).

Ces derniers s'ajoutent à 22 autres pays constituant la liste des 30 pays de l'OMS présentant une charge élevée de tuberculose. Ils représentent en tous 87% des cas du le monde [1] (Figure 7et Tableau III).

Les progrès mondiaux dépendent de ceux qui seront faits dans ces pays pour la prévention et les soins de cette maladie [2].

Seulement 6% des cas globaux se sont produits dans la région européenne de l’OMS (3%) et la région OMS des Amériques (3%). La gravité de l’épidémie varie considérablement entre les pays (Tableau III) [1].

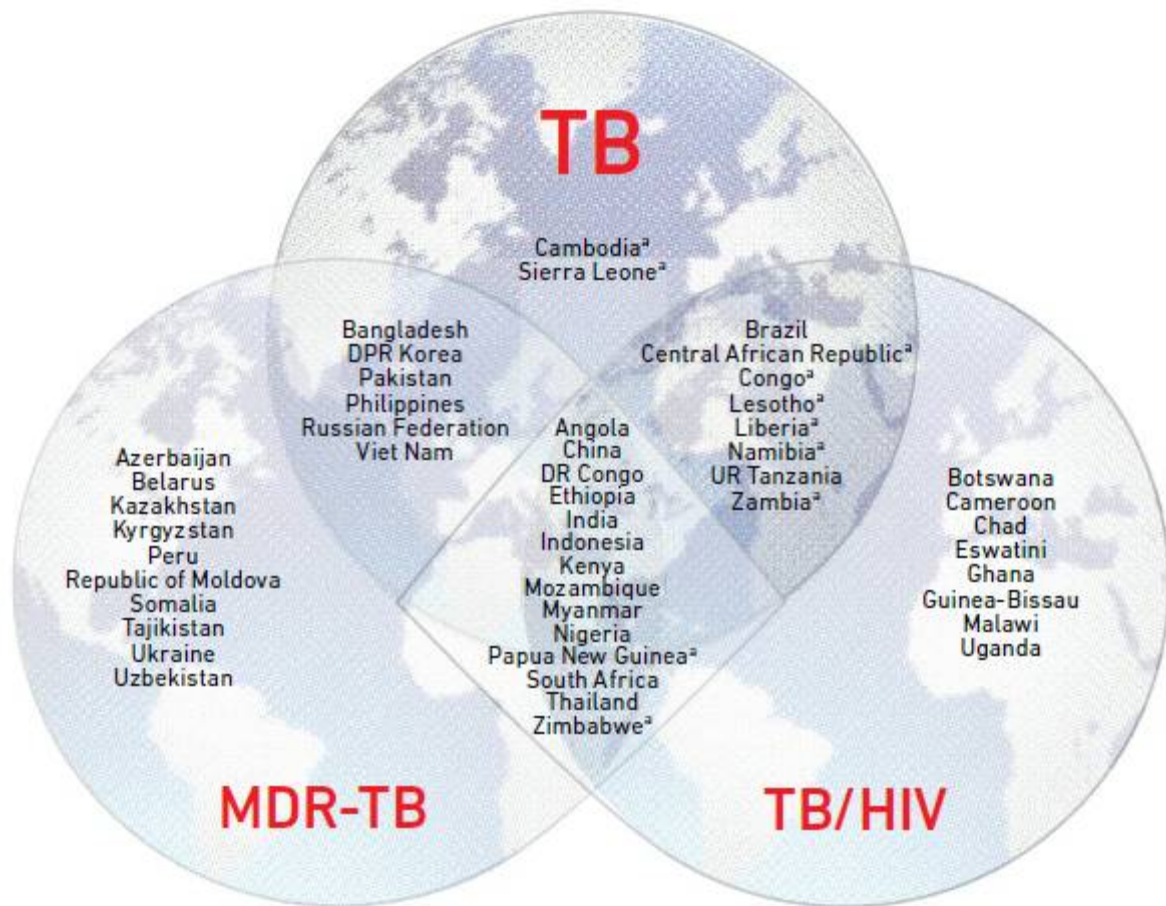


Figure 7: Listes des pays ayant les charges les plus élevés en TB, TB/VIH et TB-MDR. [1]

Tableau III: Epidémiologiques de la charge de la tuberculose estimé dans les 6 régions de l'OMS et les 30 pays les plus chargés durant 2017. (nombre de cas / 100 00 personnes). [1]

	HIV-NEGATIVE TB MORTALITY		HIV-POSITIVE TB MORTALITY ^a		TOTAL TB INCIDENCE		HIV PREVALENCE IN INCIDENT TB (%)	
	BEST ESTIMATE	UNCERTAINTY INTERVAL	BEST ESTIMATE	UNCERTAINTY INTERVAL	BEST ESTIMATE	UNCERTAINTY INTERVAL	BEST ESTIMATE	UNCERTAINTY INTERVAL
Angola	67	39-103	26	13-44	359	232-512	17	10-25
Bangladesh	36	23-52	0.11	0.05-0.18	221	161-291	0.15	0.08-0.24
Brazil	2.4	2.3-2.5	0.91	0.67-1.2	44	37-50	12	11-13
Cambodia	19	13-27	2.6	1.7-3.6	326	224-447	2.5	2.3-2.7
Central African Republic	68	38-105	58	31-94	423	274-604	32	21-43
China	2.6	2.4-2.9	0.13	0.06-0.22	63	54-73	1.3	0.73-2.0
Congo	63	36-98	43	22-71	376	239-545	27	17-37
DPR Korea	63	43-86	0.17	0.09-0.28	513	446-584	0.13	0.07-0.21
DR Congo	60	35-90	9.2	4.3-16	322	208-460	7.6	4.4-12
Ethiopia	24	15-35	3.5	2.4-4.8	164	115-221	7.2	6.6-7.8
India ^b	31	28-33	0.79	0.48-1.2	204	140-281	3.1	2.8-3.5
Indonesia	40	38-43	3.6	1.9-5.8	319	291-348	4.3	2.4-6.7
Kenya	50	28-78	37	22-55	319	195-472	29	26-32
Lesotho	46	25-75	206	128-302	665	430-949	71	63-78
Liberia	57	34-86	19	12-28	308	199-440	15	13-17
Mozambique ^c	73	43-111	90	56-131	551	356-787	40	36-44
Myanmar ^d	51	33-73	9.2	6.6-12	358	263-466	8.7	8.0-9.4
Namibia ^e	30	19-43	31	22-43	423	324-535	36	35-38
Nigeria	63	36-96	18	11-27	219	143-311	14	12-16
Pakistan	27	21-34	1.1	0.56-1.9	267	189-357	1.4	0.78-2.2
Papua New Guinea	53	36-73	11	6.2-18	432	352-521	9.9	5.9-15
Philippines	25	22-29	0.36	<0.01-3.1	554	311-866	1.2	0.69-1.9
Russian Federation	7.3	6.6-8.0	1.2	0.59-1.9	60	39-85	21	20-23
Sierra Leone	39	23-59	10	6.5-15	301	193-431	12	12-13
South Africa ^c	39	35-43	99	68-135	567	406-754	60	55-64
Thailand	13	10-17	4.2	3.1-5.6	156	119-199	11	9.7-11
UR Tanzania	47	21-83	39	18-67	269	127-464	31	28-35
Viet Nam ^f	12	7.8-17	0.88	0.64-1.2	129	106-155	3.6	3.4-3.9
Zambia	30	17-45	76	48-110	361	234-514	58	53-64
Zimbabwe	12	7.7-17	38	27-51	221	164-287	63	59-67
High TB burden countries	23	22-25	5.2	4.5-5.9	183	161-206	8.8	7.4-10
Africa	39	33-46	24	21-27	237	211-263	27	23-31
The Americas	1.8	1.7-1.9	0.60	0.53-0.67	28	26-30	11	9.6-12
Eastern Mediterranean	13	11-15	0.43	0.26-0.66	113	90-139	1.3	0.73-2.0
Europe	2.6	2.5-2.7	0.54	0.41-0.69	30	26-34	12	9.1-16
South-East Asia	32	30-35	1.4	1.1-1.8	226	179-277	3.5	2.4-4.7
Western Pacific	4.9	4.5-5.3	0.26	0.20-0.34	94	78-112	1.8	1.2-2.4
GLOBAL	17	16-18	4.0	3.5-4.5	133	120-148	9.2	7.9-11

En **2017**, il y avait moins de 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants dans la plupart des pays à revenu élevé, entre 150 et 400 nouveaux/100 000 dans la majorité des 30 pays fortement chargé de tuberculose cité précédemment et plus de 500/100 000 dans la Mozambique, Philippines et Afrique du Sud (Tableau III et Figure 8).

La tuberculose pharmaco-résistante continue d’être une crise de santé publique.

En **2017**, 558 000 personnes ont développé une tuberculose résistante à la rifampicine (RR-TB), 82% de ces derniers avaient une tuberculose multi-résistante (TB-MR).

Trois pays représentaient près de la moitié des cas de TB-MR / RR dans le monde et qui sont L’Inde (24%), la Chine (13%) et la Fédération de Russie (10%) (Figure 8) [1].

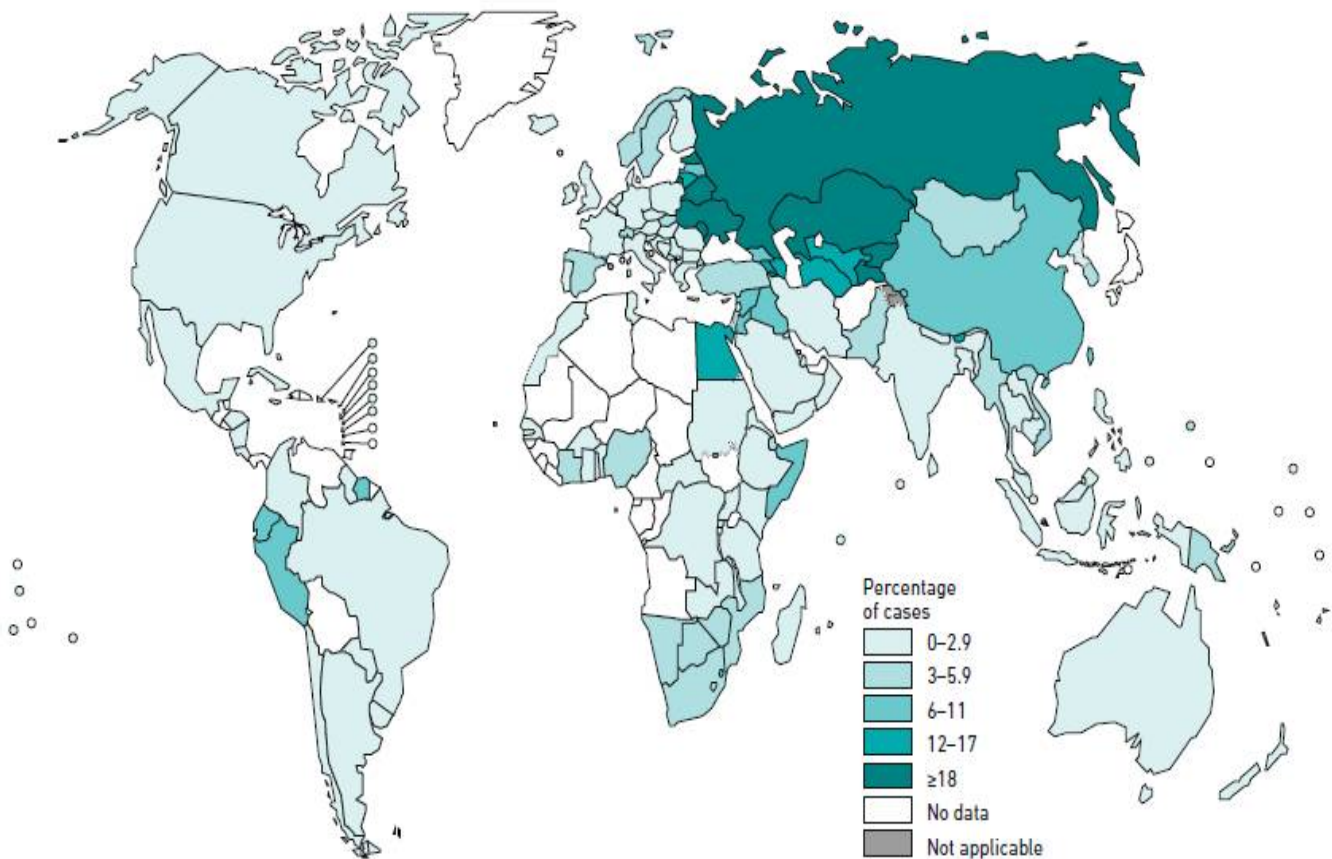


Figure 8: pourcentage des nouveaux cas de MDR/RR-TB [1].

La proportion de personnes atteintes de tuberculose décédées de la maladie en **2017** était de 16%, contre 23% en **2000**.

Le taux d'incidence de la tuberculose est en baisse de près de 2% par an dans le monde. Les baisses régionales les plus rapides à partir de **2013** jusqu'en **2017** étaient dans la Région européenne de l'OMS (5% par an) et la Région africaine de l'OMS (4% par an). Dans les mêmes 5 ans, une réduction particulièrement impressionnante (4–8% par ans) s'est produite dans le sud de l'Afrique (Swaziland, Lesotho, Namibie, Afrique du Sud, Zambie et Zimbabwe), suite l'expansion de la prévention et la prise en charge de la tuberculose et du VIH. Et dans la Fédération de Russie une réduction de (5% par an), suite à l'intensification des efforts visant à baissé la charge tuberculeuse [1].

Généralement, le nombre de décès chez la population séronégative a chuté de 29% depuis **2000**, de 1,8 million en **2000** à 1,3 million en **2017**, et de 5% depuis **2015**.

Le nombre de décès dus à la tuberculose chez la population séropositive a chuté de 44% depuis **2000**, passant de 534 000 en 2000 à 300 000 en **2017**, et de 20% depuis **2015**.

Le taux de mortalité a baissé d'environ 3% par an et la réduction globale dans la période **2000-2017** était de 42%.

Les baisses les plus rapides des derniers 5 ans (**2013-2017**) :

la Région européenne de l'OMS (11% par an) et le Région de l'Asie du Sud-Est (4% par an) [1, 2].

Les systèmes nationaux de notification et d'enregistrement des faits d'état civil doivent être renforcés afin de pouvoir mesurer directement dans tous les pays l'incidence de la tuberculose et la mortalité due à cette maladie [2].

L'infection des différents organes, par voie hématogène, lymphatique ou aérienne, peut se traduire par une localisation prédominante alors que le foyer initial a déjà disparu.

La tuberculose extra-pulmonaire est comprise entre 15 – 20% de toutes formes de tuberculoses avec 14% sans atteinte pulmonaire selon des cas incidents notifiés en **2017**, allant de 8% dans la région du Pacifique occidental à 24% dans la région OMS de la Méditerranée orientale. La tuberculose ganglionnaire constitue 35% de la tuberculose extra-pulmonaire Figure 9 [1, 31].

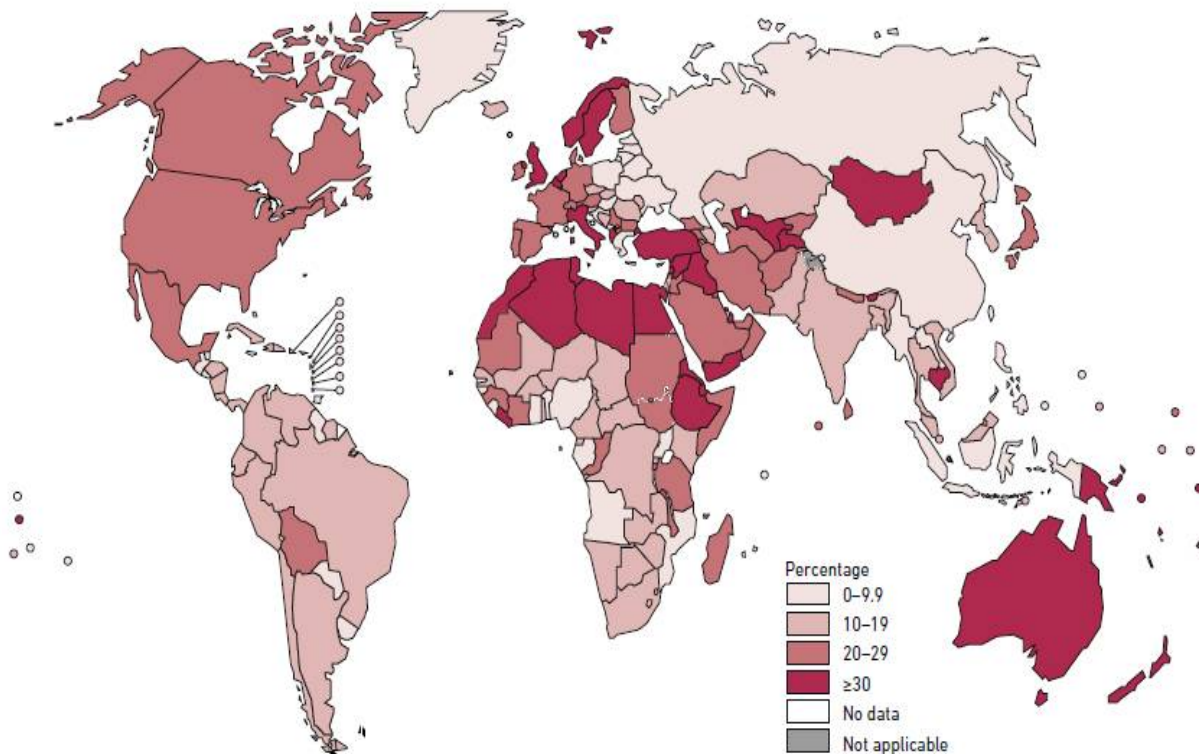


Figure 9: Pourcentage de cas extrapulmonaire, nouveaux cas de tuberculose et les cas de rechute, 2017 [1].

Alors que la majorité des TB actives touchent le système respiratoire, plusieurs études rapportent une augmentation récente de l'incidence des TBE. Ainsi, aux États-Unis, la proportion de TBE est passée de 16 % en **1993** à 20,4 % en **2008**, avec une prépondérance de TB ganglionnaires (41 %) [32]. En Angleterre en **2008**, plus de 40 % des cas de TB rapportées sont des TBE [32], tandis qu'en France le pourcentage des TBE est de l'ordre de 25 % à 27 %. En Suisse les données publiées par l'OFSP pour la période **2001 - 2004** rapportent 37 % de cas de TBE. Une étude récente effectuée dans le canton de Genève, où l'incidence de TB est de 2,5 fois supérieure à la moyenne nationale suisse, révèle que 54 % de cas présentaient une atteinte extra-pulmonaire (et 37 % une atteinte exclusivement extra-thoracique) [33].

Avec le développement de l'infection VIH, les formes extra-pulmonaires sont encore plus fréquentes, observées chez plus de 50% des patients atteints de SIDA [34].

L'incidence de la tuberculose ganglionnaire, qui représente 51,5% des localisations extra pulmonaires, a doublé durant ces vingt dernières années passant de 2.3/100 000 en **1993** à 5/100 000 en **2012** [35].

La tuberculose ganglionnaire est plus fréquente chez les femmes d'âge moyen de 30 à 40 ans, chez les patients infectés par le VIH et chez les migrants en provenance des pays à forte prévalence de tuberculose (Asie, Inde et Afrique Noire).

La localisation cervicale est la plus fréquente (70 à 90%). Les autres localisations possibles sont : endothoracique, intra-abdominale, axillaire, inguinale, et intra mammaire [36].

Les facteurs de risque sont : la provenance des pays endémiques, l'infection VIH, les mauvaises conditions socioéconomiques, la vie en collectivité, la toxicomanie, la réactivation tuberculeuse après une primo-infection chez les personnes âgées de (50-70 ans) ou immunodéprimées[36].

D'autres facteurs de risque liés à l'hôte sont possibles tels que les professions ou les pratiques culturelles favorisant l'exposition oro-pharyngée au complexe *M. tuberculosis* (traite des vaches, consommation de lait cru), des facteurs hormonaux [37].

Une étude suggère que l'infection par une souche Beijing/w pourrait faciliter le développement d'une atteinte extrathoracique. Dans ce travail, parmi les sujets atteints de TBE, la population asiatique était le groupe ethnique prédominant (43 %)[37, 38]. Il semble donc que l'incidence de TBE dépende non seulement de la région géographique et de l'ethnie, mais aussi de la souche de *Mycobacterium tuberculosis*.

4.2 Répartition nationale

La fréquence de la tuberculose est élevée au Maroc.

Selon le centre de l'épidémiologie et la lutte contre les maladies, 8,3 millions sont des porteurs latents de tuberculose. Ce qui signifie que 25% de la population du royaume est porteurs de BK latents.[39]

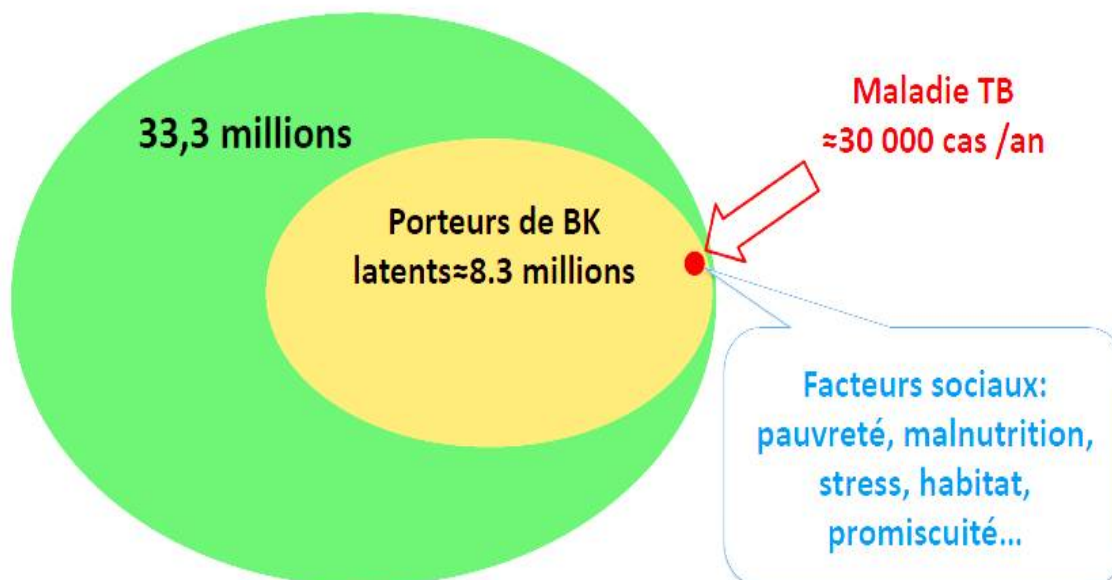


Figure 10 : nombre des porteurs latents de la tuberculose au Maroc [39].

Selon les dernières estimations de l’OMS, le nombre de cas incidents de tuberculose était de 36.000 au Maroc pour l’année **2017** (vs 37.000 pour l’année **2015**), soit une incidence de 103 nouveaux épisodes de tuberculose pour 100.000 habitants en 2015 et 99/100 000 en 2017. (Tableau IV et Figure 11) Pour la même année : la mortalité liée à cette maladie a été estimée à 3.300 décès (vs 3.200 en 2015), soit un taux de mortalité de 9,3 pour 100.000 habitants en 2015 et 8,1/100 000 en 2017 (Tableau IV) [1, 40] .

Tableau IV: Les estimations de la charge de TB et de TB-MR sont calculées par l'OMS en consultation avec les pays [41].

Maroc

Population 2017

36 million

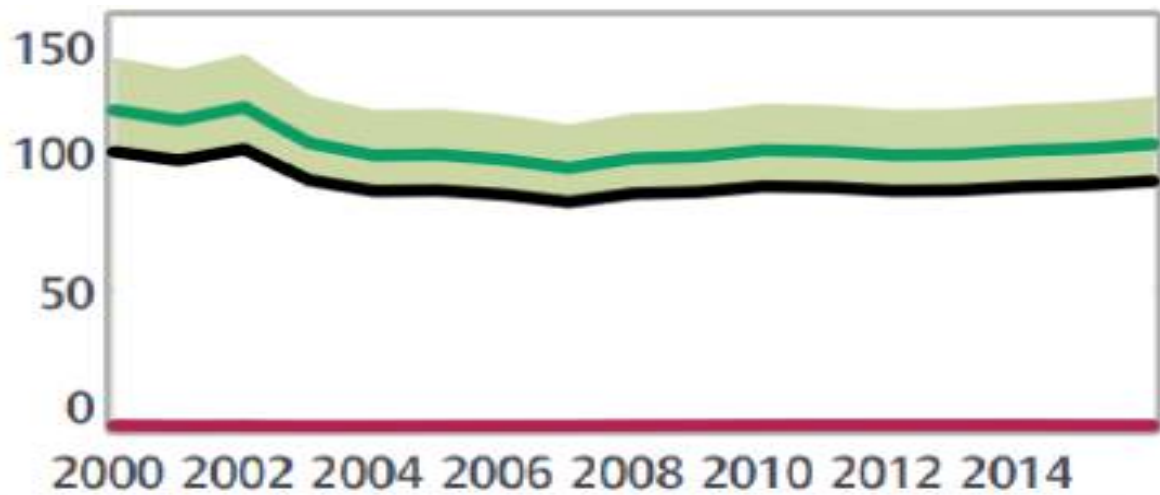
Estimations de la charge de TB*, 2017	Nombre (en milliers)	Taux (pour 100 000 habitants)
Mortalité (excluant VIH+TB)	2.9 (1.8–4.3)	8.1 (4.9–12)
Mortalité (VIH+TB uniquement)	0.065 (0.031–0.11)	0.18 (0.09–0.31)
Incidence (y compris VIH+TB)	36 (30–41)	99 (85–115)
Incidence (VIH+TB uniquement)	0.38 (0.25–0.54)	1.1 (0.69–1.5)
Incidence (TB-MR/RR)**	0.53 (0.26–0.9)	1.5 (0.73–2.5)

Incidence estimée de la TB selon l'âge et le sexe (en milliers)*, 2017

	0-14 ans	> 14 ans	Total
Femmes	2 (1.9–2.1)	12 (11–13)	14 (13–16)
Hommes	2.2 (2.1–2.3)	19 (17–21)	21 (19–24)
Total	4.2 (4–4.4)	31 (27–36)	36 (30–41)

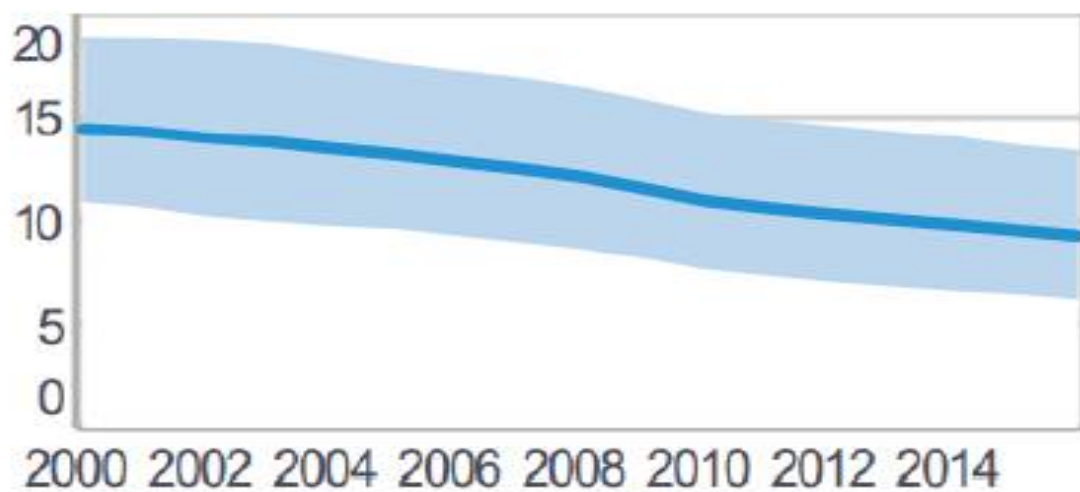
Déclaration des cas de tuberculose, 2017

Total des cas déclarés	31 618
Total des nouveaux cas et rechutes	30 897
- % testés en utilisant un test de diagnostic rapide lors du diagnostic	3%
- % dont le statut VIH est connu	48%
- % pulmonaires	52%
- % confirmés bactériologiquement parmi les cas pulmonaires	85%



■ Incidence estimée TB/100000 hab/an
■ Incidence notifiée/100 000hab/an

Figure 11: Diagramme montrant la fluctuation de l'incidence de 2000-2015 [41].



■ Mortalité par TB pour 100000 hab/an

Figure 12: Diagramme montrant la fluctuation du taux de mortalité de 2000-2015[41].

La lutte contre la tuberculose au Maroc est organisée dans le cadre du PNLAT. Ce dernier a enregistré 31 618 nouveaux épisodes de tuberculose, toutes formes, pour l'année **2017** (vs 30.636 en **2015**). [40, 41]

Entre **1980** et **2015**, le nombre de nouveaux cas notifiés (jamais traités et toutes formes) augmentait en moyenne de 0,7% par an. Une augmentation significative de la notification a été observée lors de la mise en œuvre de la Stratégie DOTS entre **1991** et **1996** (3,5% par an), suivie d'une diminution de 1,2% par an puis d'une nouvelle augmentation de 1,5% par an avec la mise en œuvre des activités soutenues par le Fonds mondial (FM) entre **2008** et **2015** [40].

Par contre, l'incidence notifiée de la tuberculose, toutes formes, a diminué de 120,1 pour 100.000 habitants en **1980** à 84,6 pour 100.000 en **2015**, soit une diminution d'environ 30% entre les 2 années. (Figure 13 et Figure 14) [40].

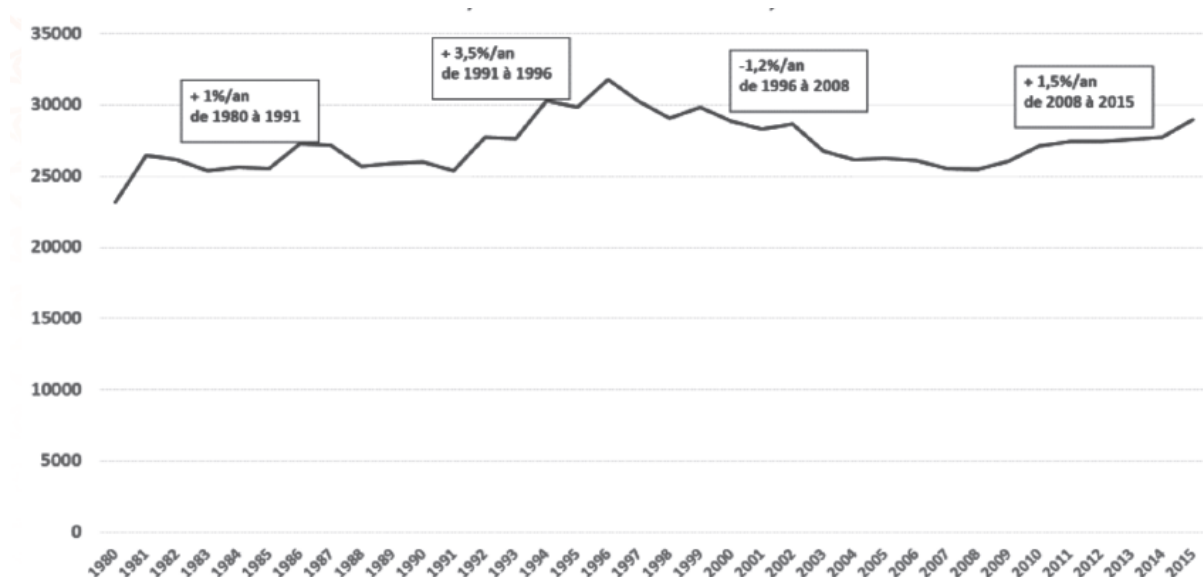


Figure 13: Nombre de nouveaux cas de tuberculose, jamais traités, toutes formes, de 1980 à 2015, Maroc [40].

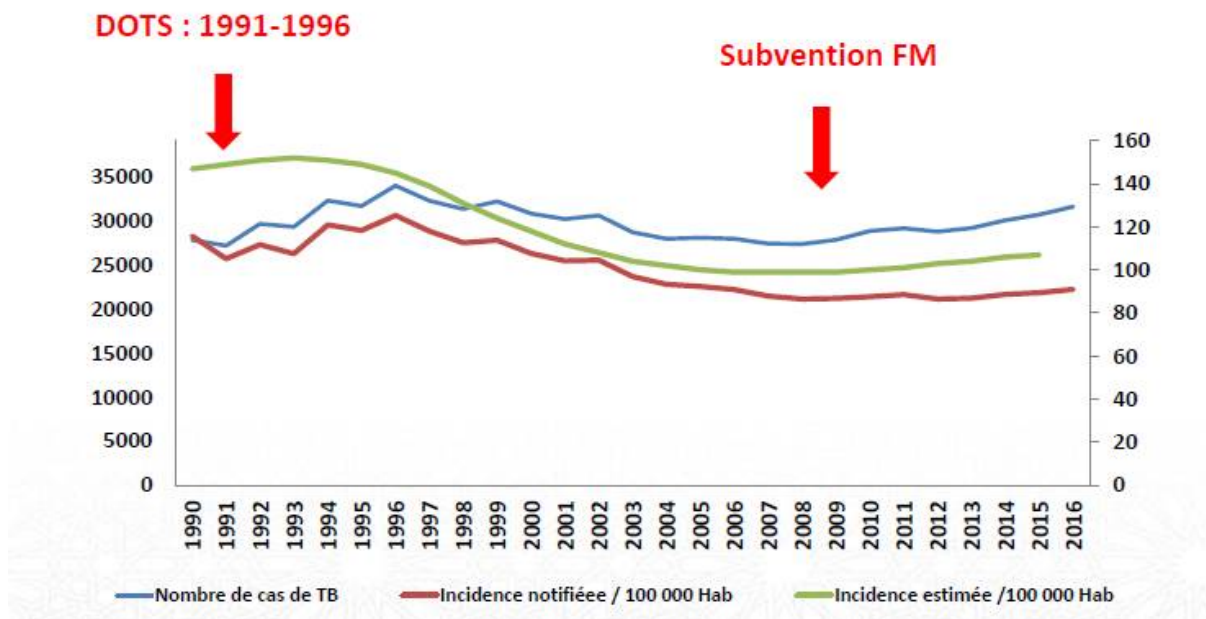


Figure 14: Graphe montrant la diminution lente de la TB en %/ans de 1990 à 2015 [40].

L'analyse des données collectées par le PNLAT montre que la distribution du nombre de cas par forme de tuberculose a subi des changements importants entre **1980** et **2015**.

En effet, parmi l'ensemble des nouveaux cas notifiés, la proportion des cas de tuberculose pulmonaire a diminué de 63 à 52%, celle des cas de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) a augmenté de 23 à 46% [40].

En général, la tuberculose est plus fréquente dans le genre masculin que dans le genre féminin (Figure 15).

Cette différence est surtout liée au fait que les hommes développent beaucoup plus la tuberculose pulmonaire par rapport aux femmes ; par exemple, le ratio de l'incidence notifiée de la tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée (TPBC) homme/femme a augmenté de 1,6 en **1980** à 2,4 en **2015**.

Cette différence entre les deux genres n'est pas retrouvée pour la TEP.

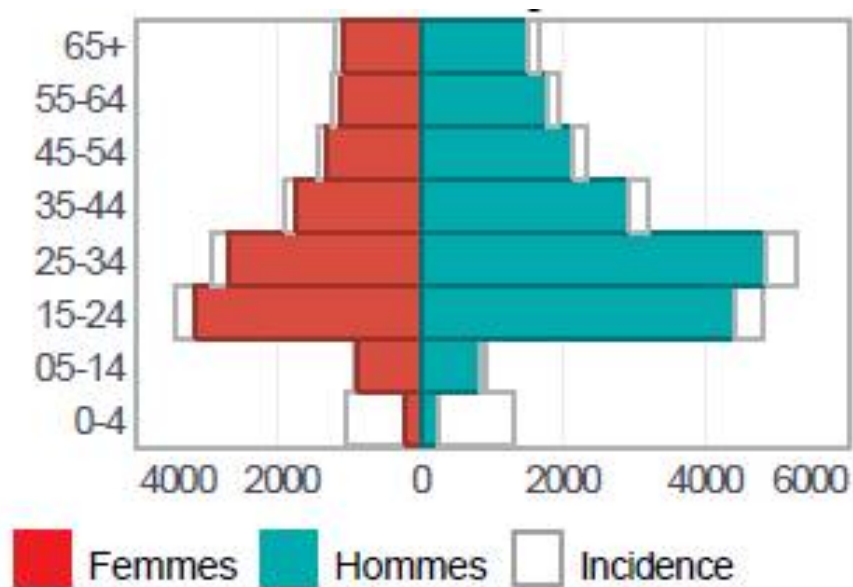


Figure 15: Cas notifiés selon le tranche d'âge et le sexe, 2017 [41].

Plus de 85% des nouveaux cas de tuberculose sont notifiés dans 6 régions administratives où vit 75% de la population ; par ailleurs, un peu plus de 70% des cas le sont dans seulement 4 régions (Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kénitra, Tanger-Tétouan-Al Hoceima et Fès-Meknès) qui représentent 56% de la population totale. (Figure 16 et Figure 17)

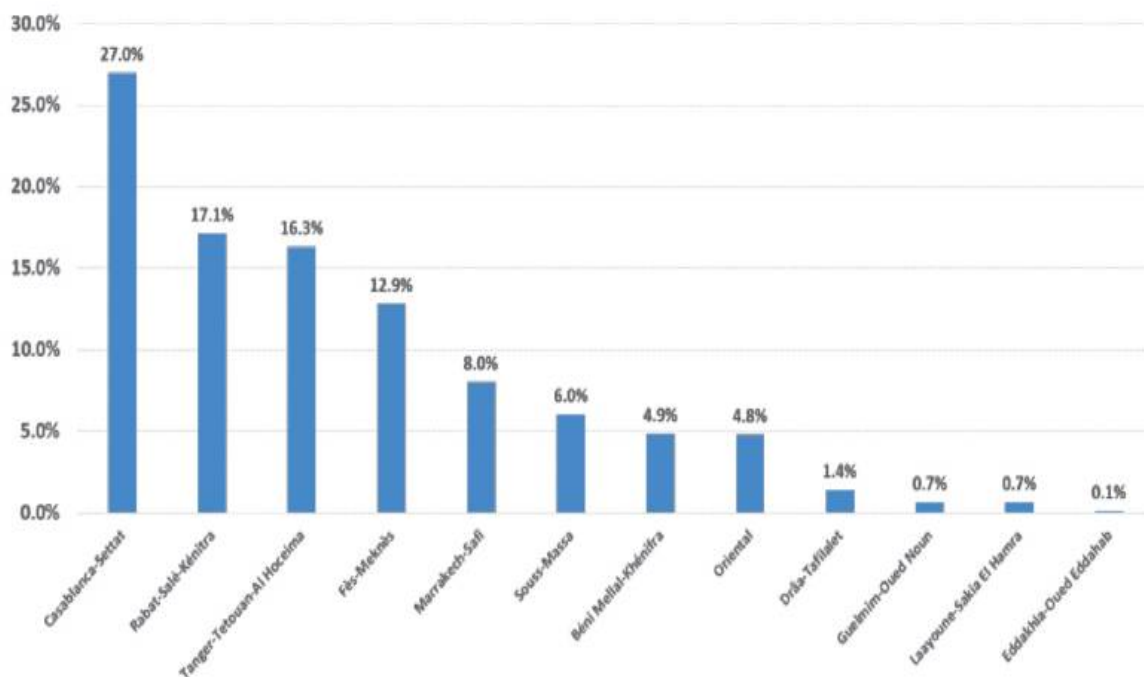


Figure 16: Distribution proportionnelle de la notification des nouveaux cas de TB par région en 2015, Maroc [40].

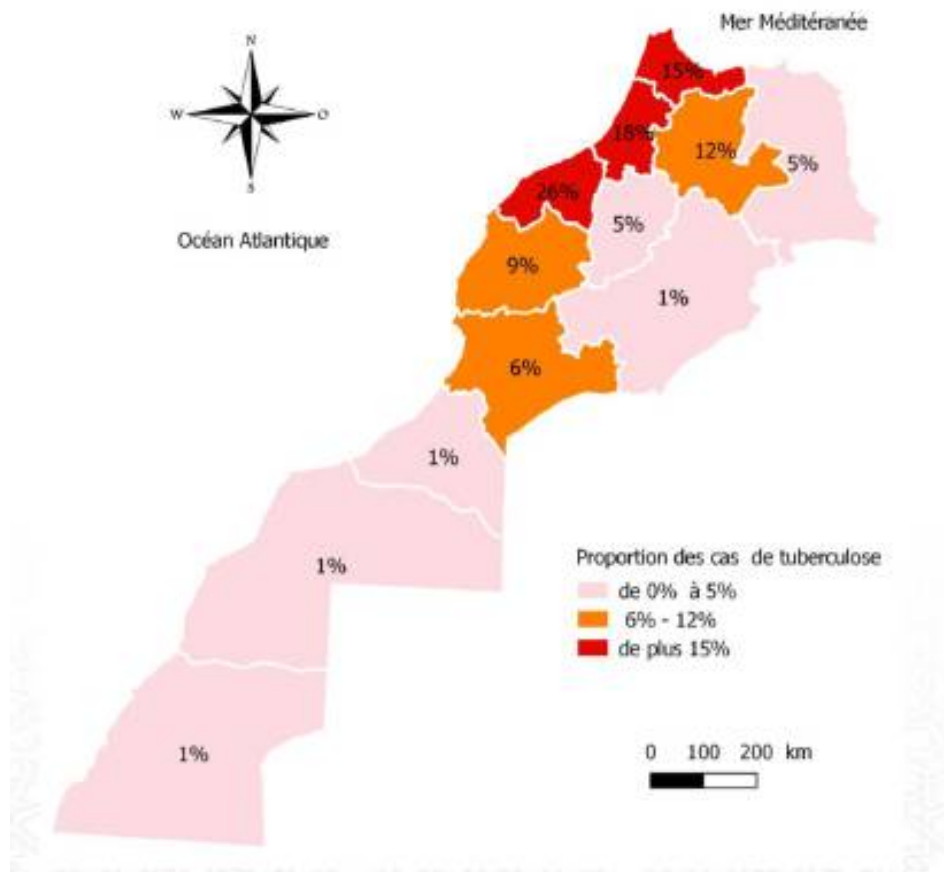


Figure 17: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région en 2017, Maroc.

L'incidence notifiée varie entre les 12 régions administratives en **2016**, la plus élevée a été enregistrée dans la Région de Tanger-Tétouan-Al Hoceïma (133 nouveaux épisodes pour 100.000 habitants) et la plus basse dans la Région de Drâa-Tafilalet (25 nouveaux 19 cas pour 100.000 habitants). Huit préfectures urbaines ont enregistré une incidence notifiée supérieure à 140 nouveaux cas pour 100.000 habitants ; parmi ces dernières, 2 ont des incidences de plus de 170 nouveaux cas pour 100.000 habitants (Préfectures de Tanger-Asilah et Casa-El Fida-Derb Soltan).

Parmi les cas notifiés, 70% sont âgés de 15 à 44,(Figure 18 et Figure 19) ce qui indique que la tuberculose continue à affecter l'adulte jeune, qui est économiquement productif.

Cependant, l'analyse des données collectées par le PNLAT entre **1980** et **2016** (Figure 20) suggère également que la transmission de la tuberculose tend vraisemblablement à diminuer dans la population générale. Ceci en raison de :

- i) La diminution lente de l'incidence notifiée de la TPBC,
- ii) La diminution de la fréquence de la tuberculose chez les individus âgés de moins de 15 ans associée à une augmentation de cette fréquence chez les personnes âgées de 45 à 64 ans et plus particulièrement chez celles âgées de 65 ans et plus.
- iii) Une augmentation régulière et progressive de l'âge moyen des patients tuberculeux de 28 ans en 1980 à 35 ans en 2013) une nette diminution de la fréquence des cas de CPTCP.

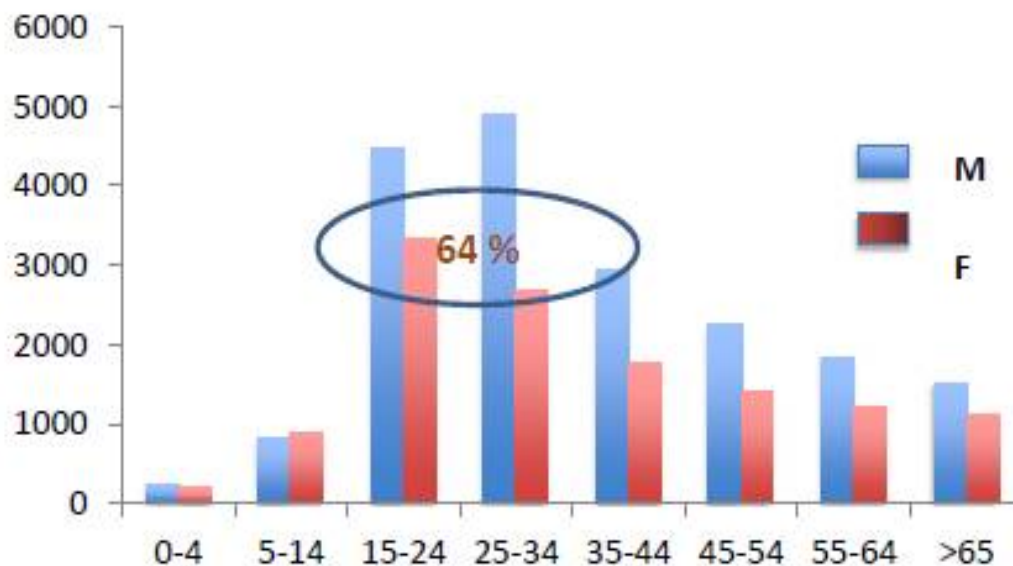


Figure 18: Distribution de la tuberculose par âge, et sexe, Maroc 2017 [39].

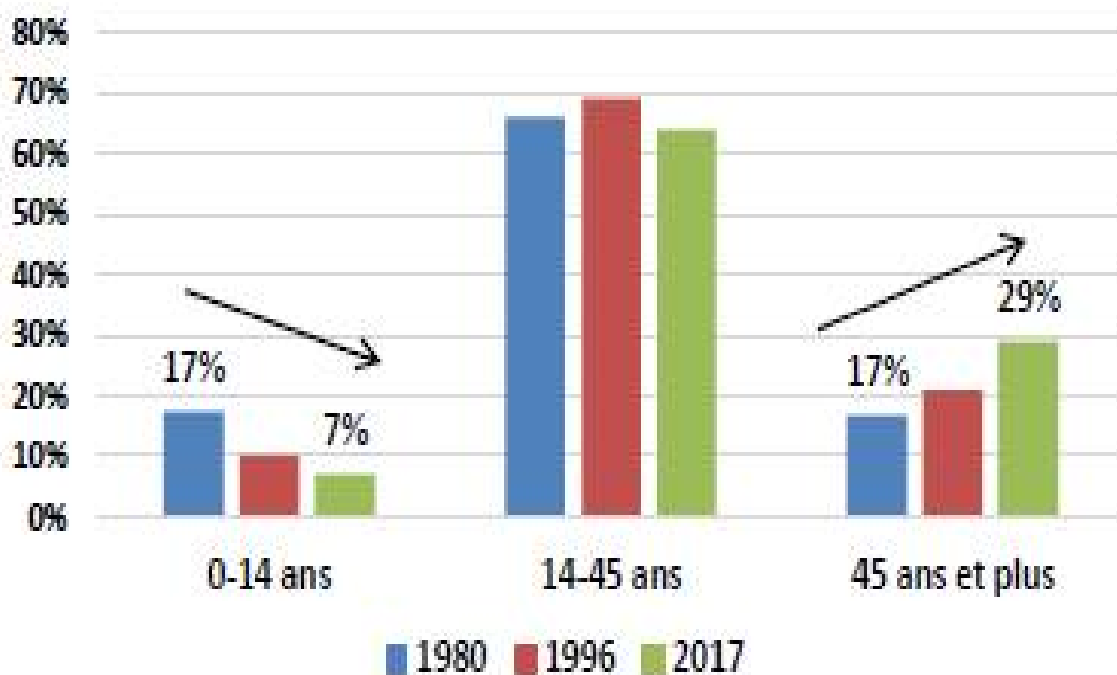


Figure 19: Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par groupes d'âges au Maroc, 1980, 1996 et 2017 [39].

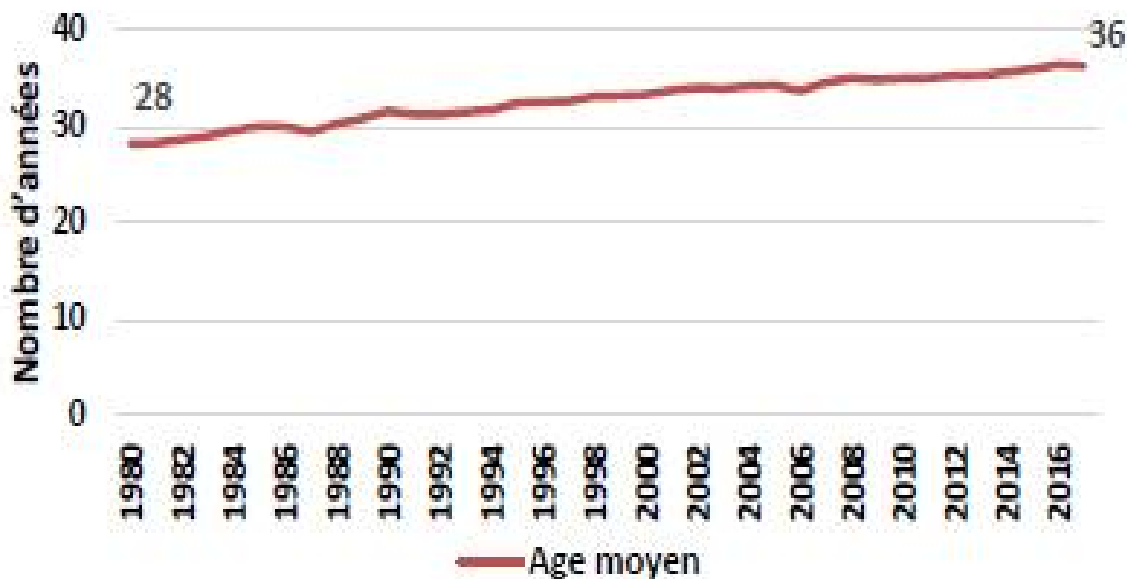


Figure 20: Evolution de la moyenne d'âge de la tuberculose de l'année 1980 à 2016 [41].

La charge de morbidité de l'infection VIH est basse au Maroc. Les dernières estimations de l'ONUSIDA indiquent que la prévalence y est de 0.1% chez les individus âgés de 15 à 49 ans. Il est donc estimé qu'au plus 5% de la charge de morbidité de la tuberculose serait liée à l'épidémie de l'infection VIH/Sida.

Par ailleurs, la dernière enquête de prévalence de la résistance du bacille tuberculeux aux médicaments antituberculeux, effectuée en 2014, a rapporté une prévalence de la tuberculose multi-résistance (TB-MR) de 1% chez les malades tuberculeux jamais traités et 8,7% chez ceux qui avaient déjà reçu un traitement antituberculeux.[40, 41]

En ce qui concerne la tuberculose extra-pulmonaire qui représente 46% des cas de tuberculose au Maroc les fréquences relatives des différentes atteintes viscérales varient en fonction du terrain et de la géographie.

L'atteinte ganglionnaire, est la localisation extra pulmonaire la plus fréquente (46%) au Maroc, supérieur à 30% en Algérie, Tunisie, libye, Egypte et l'Italie, 25% en France, 16% au états unis (avec une prédominance cervical 80%), devant une moyenne mondiale de 20%. [1, 32, 42]

Tableau V: Fréquence de la tuberculose cervicale par rapport aux autres localisations ganglionnaires d'après quelques études.

Auteurs	Cas étudiés de tuberculose ganglionnaire	Nombre de cas de tuberculose ganglionnaire	Fréquence
Y. Lahcene[43]	197	157	80%
K. Bennammane[44]	20	16	80%
G. Hamzaoui[45]	357	317	88,8%

III. Physiopathologie

La tuberculose est une maladie infectieuse qui peut atteindre tous les organes [33, 46-50] .

Chez l'individu immunocompétent, les bacilles pénètrent dans les bronches et les poumons. Cette première pénétration va constituer la primo-infection qui est habituellement latente (70 à 80% des cas). Les lésions au niveau pulmonaire et/ou ganglionnaires sont minimales et cicatrisent spontanément. Quelques semaines après, la réaction cutanée à la tuberculine devient positive. La primo-infection tuberculeuse peut-être rarement patente avec persistance des stigmates radiologiques (complexe primaire : chancre d'inoculation plus adénopathies satellites) et/ou des signes cliniques.

Chez l'individu avec troubles de l'immunité (maladies chroniques comme le diabète, dépression de l'immunité congénitale ou acquise comme au cours de l'infection par le VIH), la dissémination des bacilles dans l'organisme nouvellement infecté se fait à partir des lésions pulmonaires primaires par voie bronchique ou par contiguïté et exceptionnellement par voie lymphatique ou sanguine à différents organes et séreuses (tuberculoses extra pulmonaires).

1. Formation du granulome

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires : les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques (qui sont des cellules présentatrices d'antigènes) et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la 1^{ère} barrière de défense non spécifique (immunité innée).

Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires. Il est aussi capable de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire.

Les lymphocytes T CD4⁺ et 3 cytokines et/ou interleukines : Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interferon γ (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL12) sont des acteurs majeurs contrôlent l'infection tuberculeuse. (Figure 21)

Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT CD4+ (infection par le VIH), le taux de TNF α (traitement par anti-TNF α de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

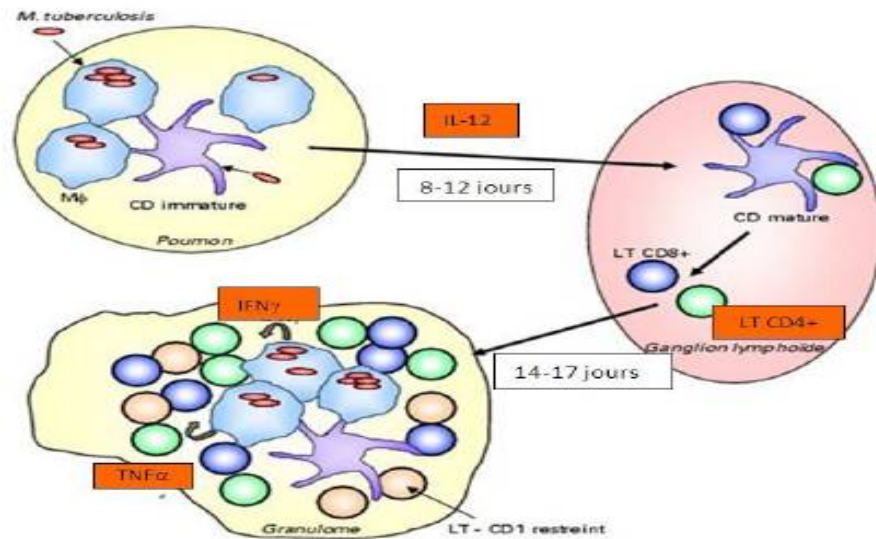


Figure 21: Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux d'après Herrmann et Coll (2006).

La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en CD4+ et CD8+. Là encore, l'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée (délai de maturation 15 jours environ).

En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, lui sert de vecteur et participe à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine. Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires (Figure 22) voir disséminée de la TB et est favorisée par l'immunodépression.

La forme ganglionnaire (Figure 23) est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente.

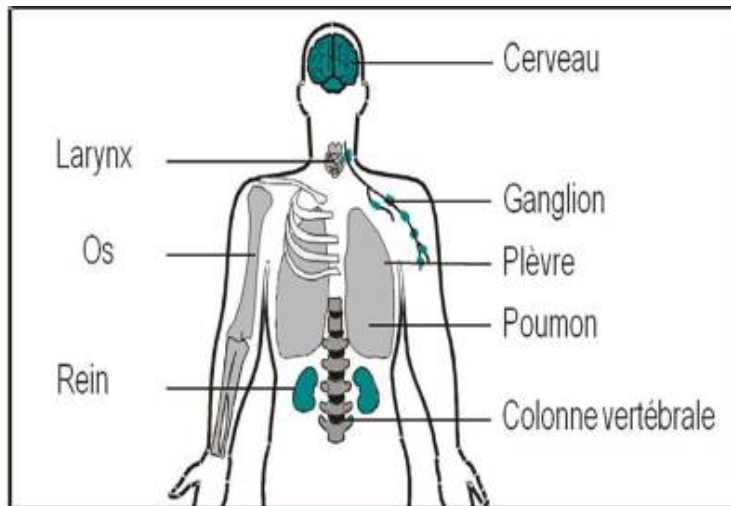


Figure 22:Localisations anatomiques les plus fréquentes du bacille tuberculeux après dissémination.



Figure 23: Adénopathie cervicale volumineuse [33].

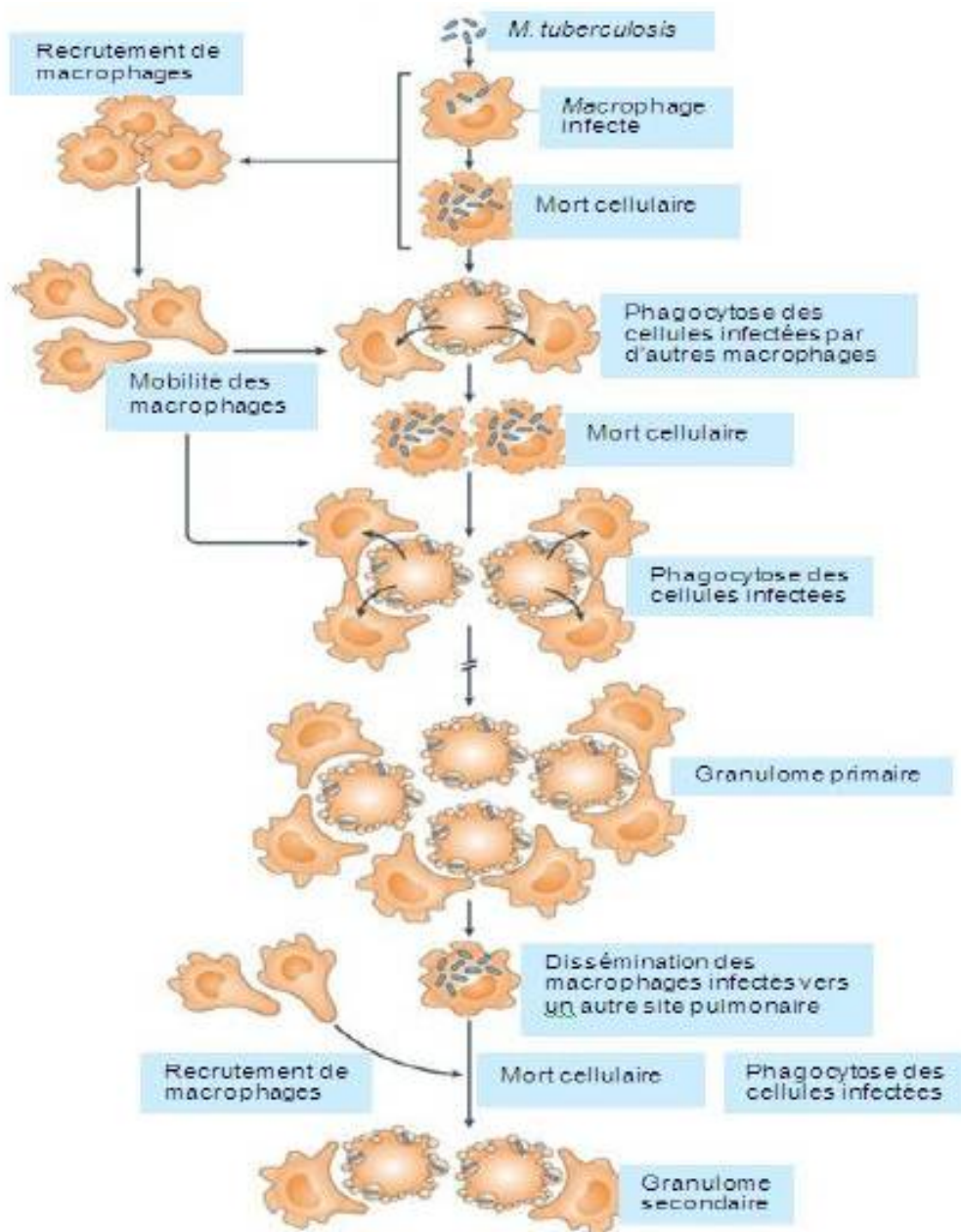


Figure 24: Formation de la lésion initiale primaire, d'après Ramakrishnan, 2009.

L'induction retardée de la réponse immunitaire adaptative permet au bacille tuberculeux de continuer de se multiplier dans le poumon et dans le ganglion relais et d'atteindre une masse critique qui forme la lésion initiale pulmonaire (granulome primaire) (Figure 24).

La multiplication du bacille au sein des cellules phagocytaires aboutit à la mort de ces cellules qui sont phagocytées par de nouveaux macrophages qui ont été recruté au site de l'infection. Cette succession de cycles de multiplication intracellulaire du bacille tuberculeux et de mort cellulaire aboutit à la formation d'une lésion initiale pulmonaire (granulome primaire). L'infiltration tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection (Figure 25).

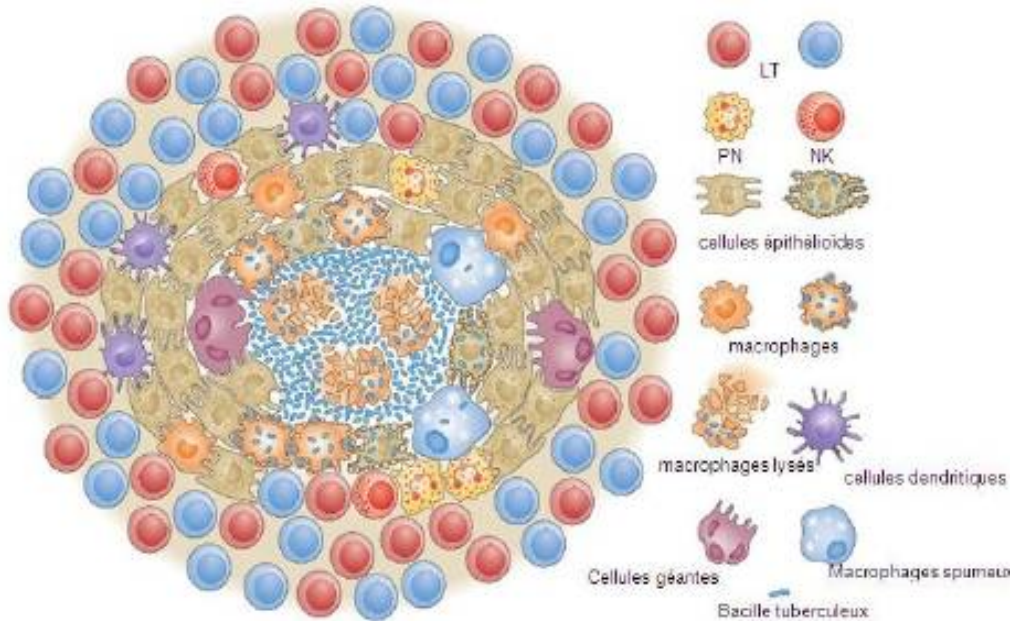


Figure 25: Organisation du granulome primaire. , d'après Ramakrishnan, 2009.

L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la nécrose caséuse qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques (Figure 26).

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

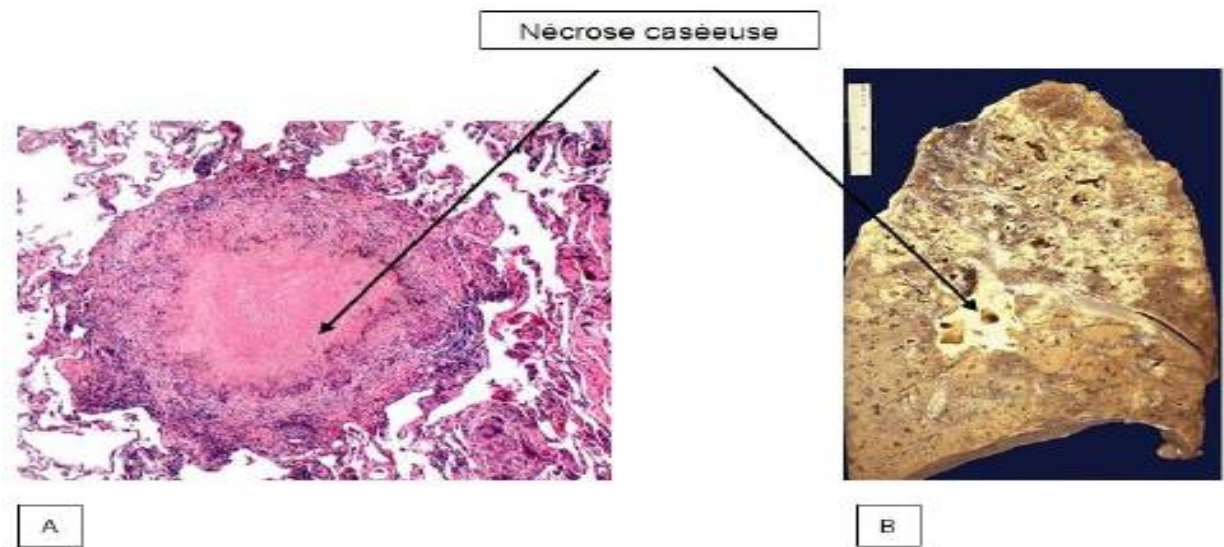


Figure 26: A. Coupe histologique d'un granulome avec au centre un dépôt anhisto correspondant à la nécrose caséuse. B. Aspect macroscopique du tissu pulmonaire avec plusieurs foyers de nécrose caséuse (lésions blanchâtres disséminées).

2. Evolution de la nécrose caséuse

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de scléroses progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie).

Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente.

Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier : c'est la phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est de 10% sur toute une vie.

La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le comptage. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie.

Je cite quelques cas :

- ✓ Infection par le VIH : 40% de risque de développer une TB maladie après infection en général dans la continuité de la PIF,
- ✓ Age < 5 ans,
- ✓ Infection récente par le bacille tuberculeux (< 2 ans),
- ✓ Traitement immunosuppresseur : anti TNF α , corticothérapie prolongée par voie systémique (>15 mg de prednisone/ jr),
- ✓ Transplantation d'organe,
- ✓ Insuffisance rénale chronique, diabète, malnutrition,
- ✓ Cancer, leucémie,
- ✓ Silicose, tabagisme,
- ✓ Ethylisme, toxicomanie.

La nécrose caséuse s'accumule dans le granulome et se ramollit ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire. Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des lésions cavitaires ouvertes, les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une multiplication intense du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobic stricte, sa multiplication est fonction de la tension en oxygène du milieu environnant. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds.

Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de TB sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire.

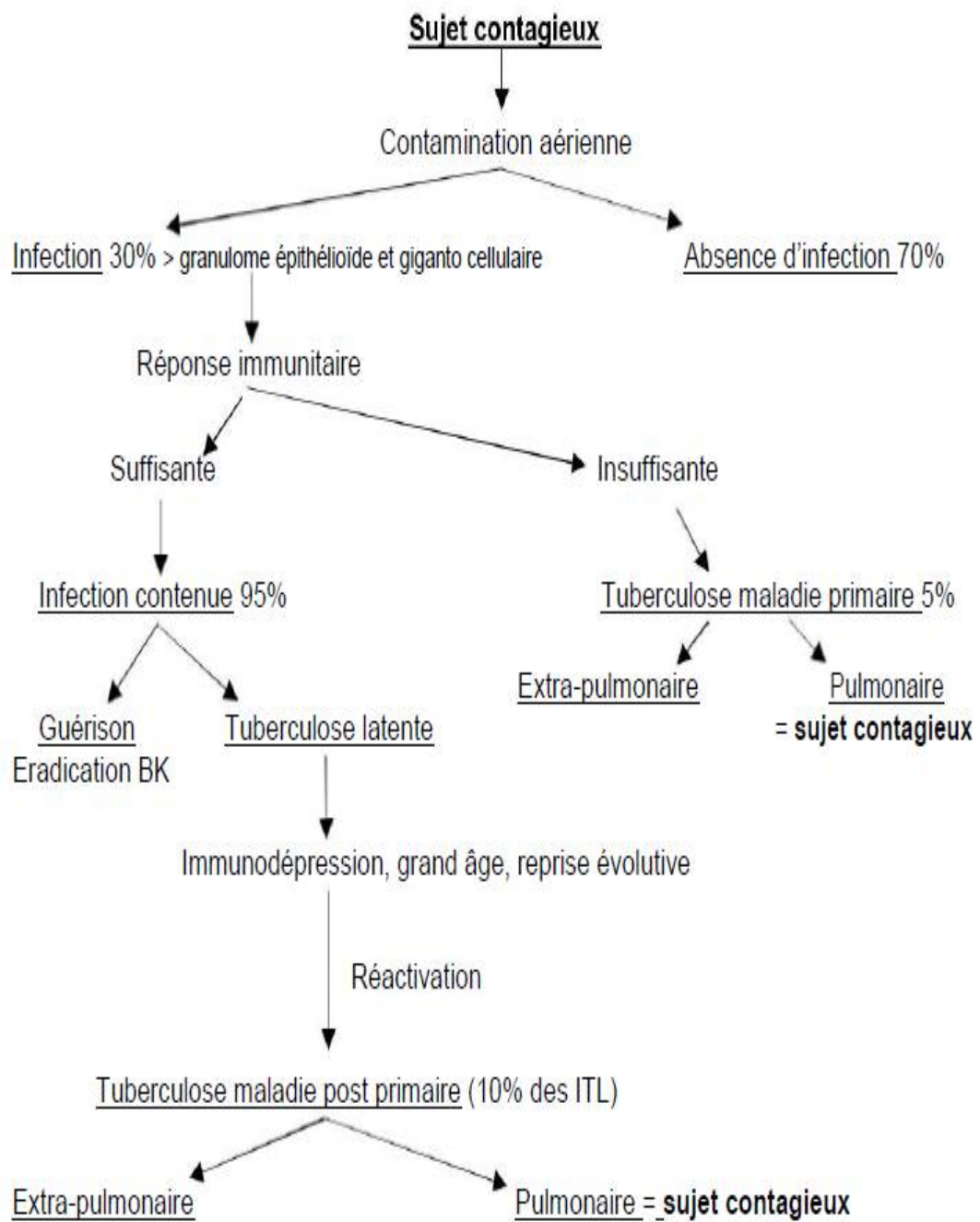


Figure 27: Diagramme montrant l'histoire naturelle de la tuberculose.

IV. Diagnostic

1. Diagnostic clinique

La tuberculose primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique ou suspectée seulement quand le malade présente de la fièvre, un malaise ou une perte de poids. La tuberculose primaire s'accompagne parfois d'adénopathies hilaires unilatérales, d'un infiltrat parenchymateux et/ou d'un épanchement pleural.

Une fois passée la phase initiale, l'infection tuberculeuse est détectée seulement par une conversion tuberculinique.

Pour des raisons inconnues, 5% environ des infections progressent en quelques semaines ou quelques mois vers une tuberculose primaire. Il s'agit surtout d'enfants en bas âge, de personnes âgées et d'immunodéficients.

Un autre groupe représentant environ 5% des sujets infectés présente une réactivation de la tuberculose après une période plus longue, de plusieurs mois ou années, en général de localisation pulmonaire et/ou extra-pulmonaire [51] .

La manifestation extra-pulmonaire la plus commune est la tuberculose ganglionnaire. Les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive.

Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. Elle touche les adultes jeunes (de 20 à 40 ans), plus fréquente chez les sujets de sexe féminin, et souvent chez les sujets immunodéprimés, diabétique, ceux avec des antécédents de tabagisme, et/ou avec des antécédents de tuberculose [52-54] .

Toutefois le diagnostic de tuberculose doit absolument être évoqué si ces symptômes apparaissent ou persistent chez un sujet à risque, c'est-à-dire :

- Originaire d'un pays à haute prévalence de tuberculose, socio économiquement défavorisé,
- Immunodéprimé suite à une maladie (VIH) ou un traitement,
- Les personnes en contact avec un malade tuberculeux contagieux,
- Les sujets ayant des antécédents de tuberculose non ou mal traités

❖ *Motif de consultation*

Le patient se plaint généralement d'un gonflement du cou, dans les glandes sous-maxillaires ou supra claviculaires (sous la mâchoire et au-dessus de la clavicule). Les glandes des aisselles ou de la région inguinale (aisselle ou aine) peuvent rarement être atteintes. Le gonflement est généralement lent et sans douleur, mais ils peuvent être sensibles à la palpation.[55]

Dans une étude récente portant sur 106 cas d'adénite tuberculeuse, les aires ganglionnaires les plus fréquemment affectées étaient les aires cervicales (57 %), puis supra-claviculaires (26 %), sous-mandibulaires (13 %) et enfin l'axillaires (12 %).

Parmi les localisations moins fréquemment rapportées, notons les aires sous-mentonnières (4 %), inguinales (3 %), épitrochléennes (3 %) et auriculaires postérieures (3 %).[33]

Le motif de consultation le plus fréquent rapporté dans la littérature est la tuméfaction cervicale (88,8%) dans la série de G.Hamzaoui [45] (87,7%) dans la série de H.Tebaa[56] ce qui est comparable avec la série Hochedez en France (85%) [57]et Ben M'hamed en Tunisie (70%) [58].

❖ *Signes généraux*

L'altération de l'état générale, l'asthénie et l'amaigrissement sont fréquemment observés lors de la tuberculose [54, 56-59]. 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[51] .

❖ *Les caractéristiques des adénopathies*

À un stade précoce, les adénopathies tuberculeuses prennent souvent l'aspect de masse de consistance dure, indolore, non mobile, douloureuse et inflammatoire, et une taille moyenne de 3 cm. (Figure 28).

Au bout de quelques semaines, elles se ramollissent puis évoluent vers la fistulisation spontanée à la peau, laissant sourdre un pus blanchâtre : le caséum. (Figure 28)

Elles peuvent être uniques ou multiples, confluant parfois pour former une masse volumineuse, rougeâtre, fistulisée, réalisant un tableau historique d'écrouelles. La fistulisation guérit difficilement, expliquant la cicatrice en écrouelles.

Des localisations profondes intra-abdominales et médiastinales y sont fréquemment associées.
[33, 60]

La tuberculose ganglionnaire chez les patients séropositifs pour le VIH est caractérisée par des formes plus disséminées avec atteintes ganglionnaires profondes, abdominales en particulier, qui sont à différencier de celles que l'on observe au cours du syndrome de lymphadénopathies généralisées persistantes. Par ailleurs, les signes généraux sont fréquents et intenses en cas d'infection par le VIH alors qu'ils sont souvent absents chez le sujet VIH négatif.[61]



Figure 28 : A. Adénite tuberculeuse chez une jeune patiente d'origine asiatique. B et C. Ponction de l'adénopathie à but diagnostique et D. Fistulisation spontanée de l'adénopathie. [33]

2. Diagnostic radiologique

2.1 Imagerie

2.1.1 La tuberculose maladie primaire

La tuberculose primaire peut se manifester radiologiquement par une atteinte parenchymateuse pulmonaire, ganglionnaire, pleurale, ou par une atteinte miliaire, plus rarement. Cependant, dans 15% des cas, la radiographie thoracique est strictement normale [62].

- ✓ L'atteinte parenchymateuse se traduit souvent par un infiltrat, une condensation segmentaire ou sous-segmentaire, localisée généralement au niveau du lobe moyen ou des lobes inférieurs, en raison de leur meilleure ventilation. Il peut aussi s'agir, de façon plus rare, d'une pneumonie lobaire, résistante aux antibiotiques usuels. Dans un tiers des cas, il restera des séquelles de cette atteinte parenchymateuse, avec des nodules et des calcifications possibles (foyer de Gohn).
- ✓ L'atteinte ganglionnaire est plus fréquente chez les enfants, sa prévalence diminuant avec l'âge. Elle est unilatérale dans un tiers des cas, et concerne le plus souvent les chaînes ganglionnaires hilaires et para-trachéales droites. Un scanner thoracique permet une meilleure sensibilité pour la détection de ces adénopathies, mesurant généralement plus de 20 mm de diamètre, et présentant une zone centrale hypodense, correspondant à la zone de nécrose caséuse. Une injection de produit de contraste met en évidence un rehaussement périphérique, correspondant à une zone d'inflammation. Dans deux tiers des cas, les lésions régressent, avec de possibles calcifications séquellaires.
- ✓ L'atteinte pleurale est retrouvée dans un quart des atteintes de tuberculose primaire, et apparaît avec un retard de 3 à 7 mois. Des calcifications avec épanchement pleural résiduel peuvent subsister après la guérison.
- ✓ La miliaire tuberculeuse apparaît généralement moins de 6 mois après la primo infection. Les images de radiologies sont caractéristiques avec, dans la majorité des cas, des micronodules diffus de 1 à 3 mm de diamètre, aux contours nets, prédominant dans les bases. L'imagerie par scanner est plus sensible que la radiographie pour détecter l'atteinte miliaire et déterminer la diffusion de la répartition.

2.1.2 La tuberculose post primaire

Il s'agit d'une réactivation d'une lésion tuberculeuse, restée quiescente, dans une grande majorité des cas, et concerne 5 à 15% des cas infectés. Il peut aussi s'agir, dans une faible proportion, d'une ré-infection.

C'est une atteinte chronique et fibrosante. Les localisations les plus fréquentes sont au niveau des apex des lobes supérieurs, en raison de la plus grande pression intra-alvéolaire en oxygène, nécessaire au fonctionnement aérobie du BK, ainsi qu'à un défaut de drainage lymphatique des parties pulmonaires supérieures, rendant moindre la clairance des micro-organismes. L'atteinte de plusieurs lobes a une valeur prédictive positive pour le diagnostic de tuberculose post primaire (sensibilité 72% et spécificité 86%)[62].

La sémiologie radiologique est variée, avec l'apparition d'images nodulaires, d'images cavitaires, d'opacités alvéolaires.

Les micronodules et les nodules sont habituellement liés à une dissémination bronchogène, survenue lors de la liquéfaction d'une zone de nécrose caséuse. Ils sont prédictifs de la présence de BK dans les crachats. Les opacités siègent habituellement au niveau des sommets, et mesurent quelques millimètres de diamètre. Leur disparition après plusieurs mois de traitement peut laisser, à des degrés variables, des lésions fibreuses séquellaires, radiologiquement décrites en « verre dépoli ».

La cavitation est retrouvée dans 40% des tuberculoses post primaires de l'adulte [63], et est un signe d'activité de la maladie. Elle est responsable d'une dissémination endobronchique des BK par évacuation des bacilles de la nécrose caséuse, et est donc souvent associée à une positivité de recherche de BK dans les expectorations. Les cavités peuvent confluer entre elles. Les parois sont épaisses, avec des contours flous. Après traitement, l'épaisseur de la paroi diminue et les contours deviennent plus nets. En cas d'image radiologique de niveaux hydro-aériques, il convient de chercher une surinfection à germes anaérobie ou Gram négatif.

L'atteinte bronchique est principalement caractérisée par l'apparition de sténoses bronchiques. La bronche souche gauche est le plus fréquemment atteinte. L'imagerie scannographique retrouve un épaissement pariétal circonférentiel régulier, avec un

rétrécissement irrégulier de la lumière bronchique, réhaussé par injection de produit de contraste. Des bronchectasies peuvent aussi être observées, liées à une traction sur des lésions de fibroses, ou liées à une sténose bronchique en amont. Les bronches peuvent aussi parfois s'obstruer.

Les lésions médiastinales sont définies par l'atteinte des ganglions médiastinaux. Des ganglions résiduels peuvent être observés, même après traitement, prenant un aspect fibrotique et calcifié.

2.2 Radiographie du thorax

La radiographie thoracique décèle une atteinte parenchymateuse ou ganglionnaire médiastinale.

Elle montre les adénopathies parfois volumineuses, en particulier chez les jeunes, toujours asymétriques, le plus souvent unilatérales, latéro-trachéales ou inter-bronchique. Dans les cas difficiles, c'est plutôt la tomodensitométrie thoracique qui permet de voir les adénopathies avec un centre nécrosé clair et précise leurs relations avec les bronches.

Une endoscopie est justifiée pour effectuer les biopsies bronchiques si le diagnostic n'est pas fait, et pour évaluer le risque de fistule bronchique.

Chez les patients ayant une radiographie de thorax anormale, la présence d'une TB pulmonaire est présente (cultures positives pour *M. tuberculosis*) dans 40 % de cas, d'où l'importance de toujours effectuer une radiographie de thorax (voire au moindre doute un scanner) et des cultures d'expectorations induites ou spontanées lors du bilan d'adénites présumées tuberculeuses. Notons que, dans les recommandations les plus récentes de l'OMS sur la tuberculose, les adénopathies intra thoraciques (médiastinales) sont considérées comme TBE. [33 , 64, 65]

2.3 Echographie cervicale

Elle a un double intérêt : diagnostic et surveillance. Elle confirme le diagnostic de l'adénopathie cervicale et élimine celui d'une tuméfaction de la région cervicale. Elle précise la taille de l'adénopathie, son aspect homogène ou hétérogène, sa vascularisation, sa nécrose et recherche d'autres adénopathies cervicales. Une exploration de la glande thyroïde, parotide et sous-maxillaire peut être également réalisée par la même occasion [66].

2.4 Tomodensitométrie

Elle n'est pas systématique. Elle est demandée dans des cas douteux pour écarter une origine tumorale ou bien étudier ses rapports avec les tissus de voisinage (ADP volumineuse sus claviculaire, ADP peu étudiée par l'échographie).

3. Diagnostic biologique

3.1 Intradermoréaction à la tuberculine

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

Le test tuberculinique standardisé recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée. La technique d'injection est simple, mais doit être rigoureusement respectée. Il est pratiqué au niveau de la face antérieure de l'avant-bras au niveau du tiers moyen de sa ligne médiane (Figure 29).

C'est la méthode de choix pour explorer la réaction d'un individu à la tuberculine [67, 68] .

Pour réaliser le test, 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 0,1 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.



Figure 29: Test à la tuberculine.

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.



Figure 30: Résultats du test à la tuberculine positif [68].

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 (Figure 30). Lorsque la papule est surmontée de phlyctènes, il faut mentionner leur existence. On doit toujours mesurer le diamètre transversal 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 72 heures après l'injection intradermique de 10 unités (0,1 ml) de la tuberculine purifiée. Ainsi, la réaction peut être :

- ✓ Inférieure à 5 mm : le test est négatif, mais il convient d'éliminer les facteurs responsables d'une diminution de la réponse liée au terrain, au produit et à la technique ou à l'interprétation.
- ✓ De 5 à 10 mm : le seuil est suffisant pour évoquer le diagnostic de primo-infection tuberculeuse, pourvu que le comptage soit récent et étroit ou que le patient soit infecté par le VIH.
- ✓ De 10 à 15 mm : La primo-infection tuberculeuse est retenue lorsque les facteurs de risque classiques sont présents (immigrants, pauvreté, immunodépression, insuffisance rénale chronique, diabète insulino-dépendant, pathologie maligne).
- ✓ Supérieur ou égale à 15 mm: C'est le seuil nécessaire, en l'absence de tout contact ou facteur prédisposant spécifique. Une situation qui devrait être de plus en plus fréquente est celle du patient préalablement vacciné et correctement surveillé. On parlera de " virage tuberculitique " en cas de réaction d'au moins 10 mm par rapport à une IDR antérieurement négative ou d'une augmentation de plus de 15 mm par rapport à un test antérieurement positif.

L'intradermoréaction à la tuberculine est un examen très important dans le bilan des adénopathies cervicales chroniques. Ainsi, toute réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine ne signe pas une infection Intérieure par le *Mycobacterium tuberculosis*.

Le test tuberculinique peut apparaître faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse en cas de [68, 69]:

- Infection par des mycobactéries non tuberculeuses.
- Vaccination par le BCG.
- Une contamination par une mycobactérie atypique.
- A l'inverse, l'IDR peut être faussement négative dans les cas suivants[67] :
 - 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 u administration du BCG).
 - La réalisation du test pendant l'évolution d'une maladie, ou d'un état entrainant 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.

Toutefois, une IDR négative ne peut éliminer le diagnostic de tuberculose ganglionnaire. La négativité de la réponse peut être liée au terrain, au produit, à la technique ou à l'interprétation. [68, 69]

3.2 Tests interféron gamma release assays (IGRA)

Au cours de l'infection, l'interféron gamma est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les « naturels killers » puis en grande quantité par les lymphocytes Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce procédé naturel est mis à profit par les tests *in vitro*, qui permettent de doser l'interféron gamma produit par les lymphocytes T effecteurs qui ont eu contact récent avec le *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'agit là du point fort de ce test en le comparant avec l'intradermoréaction à la tuberculine dont la positivité témoigne d'un contact ancien avec la bactérie.

Les antigènes utilisés pour ce test correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du complexe tuberculosis. Ces protéines sont absentes dans les souches atténuées du *M. bovis* utilisées dans la production du BCG. D'ailleurs ce test est plus spécifique par rapport à l'intradermoréaction à la tuberculine (88,7 %). De nombreuses publications [70, 71] concordent pour démontrer que les tests IFN gamma sont nettement plus spécifiques et prédicteurs de l'infection tuberculeuse latente.

Toutefois, à cause du risque de faux négatif, ce test ne doit pas être utilisé dans le diagnostic d'exclusion de la tuberculose active.

Sur le marché, il existe deux tests commerciaux approuvés, avec des technologies un peu différentes :

- Le T-SPOT.TB (Oxford immunoteC, UK) qui est le test le plus répandu et le plus performant et,
- Le « Quantiferron- TB Gold in tube Assay » qui repose sur la technique Elisa.

3.3 Dosage de l'activité adénosine desaminase (ADA)

L'ADA est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration augmente lors de l'activation des LT en réponse aux antigènes mycobactériens. Le dosage se fait en spectrophotométrie, caractérisé par son faible coût et sa bonne reproductibilité (sensibilité de 100 % et spécificité de 96 %).

L'ADA n'est pas spécifique à la tuberculose. Elle peut être élevée dans les cancers, certaines maladies inflammatoires ou infectieuses.

Son dosage s'est avéré utile dans la tuberculose péritonéale, péricardique et méningée dans les pays de forte endémie tuberculeuse. [72]

3.4 Sérologie VIH

La fréquence de l'association entre la tuberculose et l'infection à VIH est rapportée par de nombreux auteurs. Le déficit immunitaire augmente aussi bien le risque de développement d'une infection tuberculeuse récente que celui de la réactivation d'une infection quiescente. [73]

La sérologie VIH est justifiée, compte tenu de la fréquence de la coexistence des 2 infections VIH et tuberculose extra-pulmonaire, et sera proposée systématiquement.

3.5 Autres méthodes

L'étude du profil des acides mycoliques (HPLC) est spécifique, mais peu sensible nécessitant au moins $2,5 \times 10^6$ bactéries/mL. Elle nécessite du matériel coûteux.

D'autres méthodes chimiques permettent la détection de l'acide tuberculostéarique (CPG-SM), il s'agit d'une méthode très sensible et rapide, mais elle est coûteuse, et peu adaptée à la routine.

La NFS permet une orientation diagnostique, en objectivant une pan cytopénie en cas de tuberculose hépatosplénique et hématopoïétique ou bien une lymphopénie. L'hémoculture n'est pas indiquée pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose sauf dans les formes disséminées, et chez les patients immunodéprimés (VIH+). [72]

3.6 Examen biologique complémentaire [67]

- Numération et formule sanguine : La numération et formule sanguine est souvent demandée dans le cadre du bilan diagnostique et préopératoire, elle peut contribuer à l'orientation du diagnostic lorsqu'elle présente une hyper lymphocytose qui est non spécifique. Une anomalie de l'hémogramme touchant une ou plus de lignes cellulaires peut orienter vers une maladie hématologique grave (aplasie médullaire, leucémie).

- VS (Vitesse de sédimentation), CRP (Protéine C réactive) : c'est des marqueurs non spécifiques, mais servent à déceler le syndrome inflammatoire, son absence n'élimine pas le diagnostic
- Ionogramme : On recherche de façon systématique une hyponatrémie qui, non expliquée par ailleurs, fait suspecter une méningite tuberculeuse.
- ECBU (Examen cyto bactériologique des urines) : Une leucocyturie aseptique doit faire pratiquer une recherche de BK dans les urines.

4. Examens de confirmation

4.1 Bactériologie

Afin de diagnostiquer une tuberculose, il faut tout d'abord réaliser des prélèvements dont le site est fonction du siège de la maladie.

Pour la tuberculose pulmonaire, on fait appel aux expectorations spontanées ou induites, au tubage gastrique, aux aspirations bronchiques et au lavage broncho-alvéolaire.

Pour la tuberculose extra-pulmonaire, il y a les liquides de ponction ganglionnaire, pleurale, péritonéale, lombaire, péricardique, articulaire, l'hémoculture, selles, les urines, le pus et les cultures des tissus divers.

Il ne faut pas hésiter à multiplier les prélèvements vu les caractéristiques biologiques du BK notamment sa multiplication lente dans les sites tuberculeux extra-pulmonaire [72].

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

4.1.1 Examen direct

Le MO permet de mettre en évidence le BK après préparation spéciale des prélèvements par la coloration de Ziehl-Nelsen à la fuschine [72].

Les bacilles apparaissent comme des fines bâtonnets rouges légèrement incurvés plus ou moins granuleux isolés par paires ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation [74, 75]. Figure 31

Pour les prélèvements, l'OMS recommandait en 2007 de recueillir deux prélèvements pendant 2 jours successifs au lieu de 3 et depuis 2009, il faut réaliser les deux prélèvements successifs le même jour [72].

L'examen direct au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2 heures. Il est peu coûteux, très sensible pour les formes bacillifères (TPM+) et permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire (-, +, ++, +++).

Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10^3 /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 [76].

Cependant cette dernière reste peu contributive dans les TEP chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients VIH.

La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible [72].

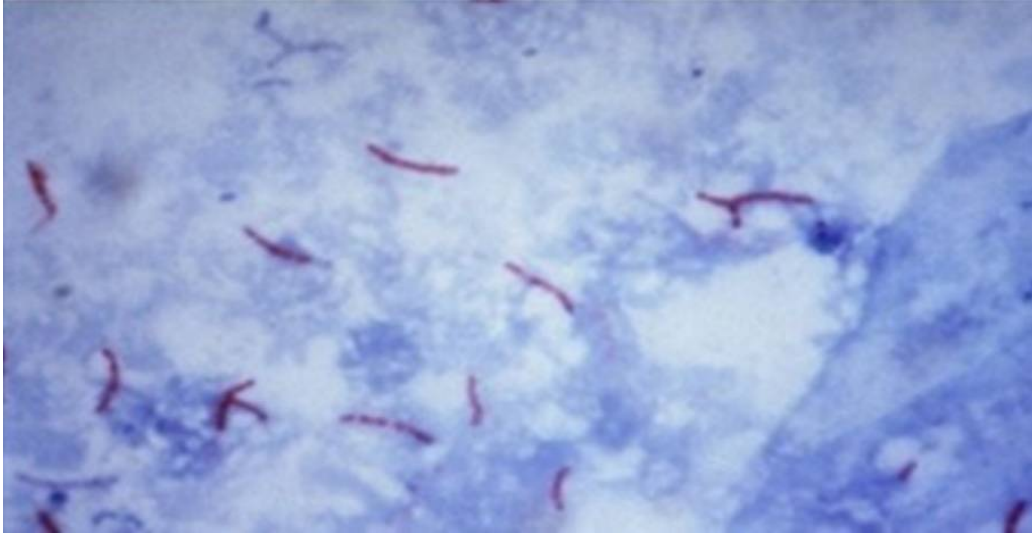


Figure 31: M.tuberculosis au MO sous forme de bâtonnets rouges [72].

Le microscope à fluorescence et spécialement le microscope LED (Light Emitting Diode) permet de mettre en évidence le BK après la coloration à l'auramine ou de Dugommier.

Le frottis est examiné au microscope à fluorescence muni d'une lampe ultraviolette à faible grossissement ; les bacilles apparaissent sous forme de bâtonnets jaune vert fluorescents.

C'est aussi une méthode moins coûteuse. Sa sensibilité est meilleure (84 %) avec une spécificité de 97 %. [72, 77, 78]

4.1.2 Culture

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire repose essentiellement sur la culture, méthode de référence ou *gold standard*. Sa sensibilité est de 60 à 90 %, et sa spécificité est de 100 % [72] .

Quand les colonies deviennent visibles après la mise en culture, il convient de s'assurer qu'il s'agit bien de mycobactéries en réalisant une coloration de Ziehl Neelsen. Elles doivent ensuite être identifiées selon leur aspect, la vitesse de croissance et l'étude des caractères biochimiques [79] : la sensibilité à l'acide p-nitrobenzoïque, l'activité catalase thermostable et thermolabile (positive à 22°C et négative à 68°C), l'activité nitrate réductase et l'accumulation d'acide nicotinique.

L'identification du BK sur un produit d'aspiration ou sur pièce de biopsie exérèse permet de confirmer formellement le diagnostic.

En cas de TB ganglionnaire la ponction à l'aiguille fine du pôle supérieur de l'adénopathie pour examen bactériologique direct est la technique à utiliser en première intention en raison du caractère pauci bacillaire de la tuberculose ganglionnaire, qui est lié à la mauvaise oxygénation des ganglions et à l'importance des mécanismes de défense à médiation cellulaire à ce niveau. Son rendement est relativement faible, entre 18 et 41 % suivant les publications[80, 81].

La rentabilité des frottis est meilleure en cas de nécrose importante et chez les patients infectés par le VIH.

Elle permet le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative notamment la tuberculose extra-pulmonaire où le diagnostic est difficilement atteint par l'examen direct. [72]

De plus, la culture permet d'établir un antibiogramme.

Les cultures ont une sensibilité plus élevée et permettent, en identifiant *M.tuberculosis*, d'éliminer une mycobactériose atypique. [60, 80]

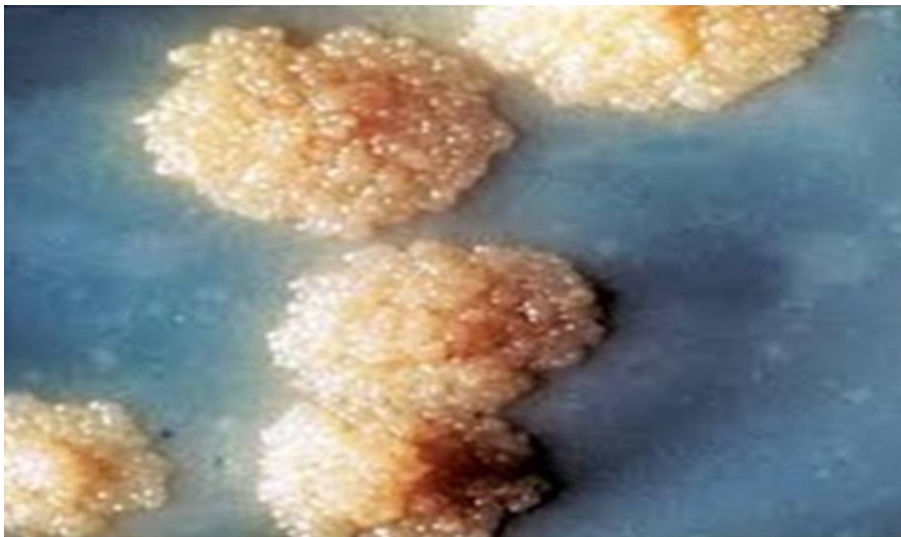


Figure 32: Colonies jaunes rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide[72].

Il faut distinguer les cultures sur milieu solide et sur milieu liquide. [72]

- **Le milieu solide** est représenté par le milieu de Lowenstein-Jensen (LJ), le plus couramment utilisé. Son principal inconvénient est la lenteur de pousse des colonies qui apparaissent rugueuses jaune-beige en 3 à 4 semaines voire 6 semaines dans les formes pauci bacillaires Figure 32 [72].
- **Le milieu liquide** : Plusieurs systèmes automatisés non radioactifs en milieu liquide existent sur le marché et semblent être plus performants. [72]. Parmi ceux-ci, on peut citer :
 - la méthode *Mycobacterial growth indicator tube* (MGIT) : c'est une méthode manuelle et automatisable. Le principe est basé sur la présence d'un sel de ruthénium, élément fluorescent en lumière violette, dont la fluorescence croît lorsque la concentration en oxygène dissout induite par la multiplication bactérienne diminue [82].
 - la méthode BacT/Alert : c'est une technique automatisée basée sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien qui entraîne le virage de la couleur de la pastille contenue au fond du flacon [83].
 - la méthode Versa TREK : il s'agit aussi d'une méthode automatisée qui détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression [83] .

La technique se base sur la détection des modifications de pression dans la partie supérieure d'un flacon fermé en surveillant les modifications dans la production ou la consommation de gaz due à la croissance microbienne.

Les systèmes en milieu liquide ont une sensibilité d'environ 10 % supérieure à celle du milieu solide. Ils ont permis de réduire le délai diagnostique en moyenne à 10—14 jours et d'avoir rapidement un antibiogramme pour les antibacillaires de première ligne soit en 2 à 8 jours. [72]

Cependant ce type de culture expose à un risque élevé de contamination et le coût reste élevé.

L'idéal serait de combiner les deux cultures sur milieux liquide et solide. [72]

4.1.3 Examens non conventionnels

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

- **Technique microscopique observation drug susceptibility (MODS)**

Le principe repose sur l'observation microscopique de la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* sous forme de cordes en milieu liquide et en présence des différents antibacillaires à tester.

Selon une étude menée au Pérou et qui a porté sur 3760 échantillons pulmonaires, le MODS a permis de poser le diagnostic avec une excellente sensibilité et un délai moyen de positivité court Tableau VI [72].

Tableau VI: Apport du MODS dans le diagnostic de la tuberculose par rapport aux milieux liquide et solide [72].

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

- **Test au nitrate réductase (NRA)**

C'est une méthode simple, rapide et qui ne nécessite pas beaucoup d'équipements. Les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours.

En effet, le Mt possède une NRA qui réduit les nitrates en nitrites. Cette propriété est mise à profit afin de détecter rapidement sa croissance par une réaction colorimétrique. Il teste aussi la sensibilité aux anti-bacillaires [72].

- ***Colorimetric Redox Indicateur (CRI)***

Il s'agit d'une culture liquide en microplaque. La détection de la croissance du Mt est basée sur le virage d'un indicateur coloré. Le NRA et CRI ont respectivement une sensibilité de 98 % et 97 % quant au diagnostic des résistances à la rifampicine et l'isoniazide et une spécificité de 99 % et 98 % [84].

4.2 Histologie

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 [56].

- **Ponction biopsie**

La biopsie chirurgicale à visée diagnostique d'un ganglion doit être formellement proscrite. Elle expose à un risque élevé de fistulisation. En cas d'adénopathie métastatique, elle réalise une rupture capsulaire qui aggrave le pronostic.

Un curetage biopsique est possible chez les patients qui leurs adénopathies étaient déjà fistulisés à la peau [56].

- **Lymphadénectomie**

La lymphadénectomie permet de retenir le diagnostic de tuberculose dans tous les cas avec la mise en évidence du granulome épithéloïde avec nécrose caséuse [85].

L'examen anatomopathologique, quand il met en évidence un granulome tuberculoïde avec nécrosecaséuse, permet d'affirmer une infection mycobactérienne.

Le rendement de l'examen anatomopathologique sur pièce d'adénectomie dépasse souvent 70% [60] et peut atteindre 90 à 100 % dans les cas cliniquement très suspects.

Cependant, l'examen cytologique du liquide d'aspiration, dont la sensibilité est autour de 80% et la spécificité supérieure à 90 % [86], suffit à poser le diagnostic et permet le plus souvent de se passer de l'ablation biopsique de l'adénopathie.

4.3 Biologie moléculaire

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

4.3.1 Technique d'amplification génique, la polymérase chain reaction (PCR)

Cette technique consiste à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Son seuil de sensibilité est très élevé puisqu'il suffit de la présence d'une molécule d'ADN ou d'ARN par échantillon pour que le Mt soit détectée[72].

L'ADN polymérase, enzyme chargée de répliquer l'ADN au cours de la multiplication bactérienne, est aussi capable de copier in vitro plusieurs fois des séquences spécifiques d'ADN à condition de disposer d'amorces spécifiques.

La sensibilité et la spécificité de la PCR se situent entre 80% et 90%[78].

Cependant, elle ne permet pas la distinction entre BK mort et BK vivant. Elle ne renseigne pas sur le degré de contagion et ne reconnaît pas certaines mutations existantes.

Sa spécificité est très bonne. Le meilleur rendement pour cette technique est obtenu sur les échantillons respiratoires. Par contre il a été noté beaucoup de faux négatif pour les tuberculoses extra-pulmonaires [72, 87].

La faible sensibilité de la PCR dans la tuberculose ganglionnaire peut être due à l'utilisation de prélèvement de petit volume, à la pauvreté de ces prélèvements en bacilles et à la présence d'inhibiteurs interférant avec la technique de base d'amplification.

Le délai d'obtention des résultats par cette méthode est attractif. En raison de la faible sensibilité par rapport à la culture, un résultat négatif n'exclue pas le diagnostic de la tuberculose [72, 87].

Néanmoins les méthodes d'amplification génique sont pertinentes pour identifier rapidement les bacilles tuberculeux et les autres espèces mycobactériennes, ils ont été développés pour déceler les résistances à la rifampicine (mutation du gène *rpoB*) :

4.3.2 Xpert MTB/RIF (Genexpert)

Il s'agit d'une PCR en temps réel automatisée qui détecte la présence du Mt en même temps que les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine) en moins de 2 heures.

Sa sensibilité est supérieure à 95 % lorsqu'il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif[72] .

Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser, à la demande et dans une seule cartouche, les différentes étapes d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex. Cela peut s'expliquer par le fait que l'extraction des acides nucléiques se fait automatiquement dans la cartouche, il n'y a ni perte ni contamination par de l'ADN. Sa spécificité est très élevée (97 % à 100 %)[88].

Une étude réalisée sur des dilutions en série de suspensions bactériennes préparées à partir de souches de référence du complexe tuberculosis a démontré que la technique Xpert MTB/RIF fournissait une évaluation rapide et fiable de la charge bactérienne au-dessus d'un seuil de 100 bactéries par échantillon.

Son apport dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire est intéressant puisque sa sensibilité est de 77,3 % et sa spécificité est de 98,2 %.

Il a été noté une meilleure détection dans les urines et les selles avec une sensibilité qui avoisine les 100 % versus 69 % pour les tissus Tableau VII

Tableau VII: Performance du diagnostic de la tuberculose extra-pulmonaire par le Genexpret MTB/RIF [88].

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

De ce fait, dans des cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, cette technique permet sur des prélèvements microscopiques négatifs d'optimiser un diagnostic rapide de tuberculose en moins de 2 heures.

Le test Xpert MTB/RIF est introduit au Maroc depuis 2014 par le PNLAT

D'autres tests viennent d'être commercialisés pour détecter la résistance aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et à l'éthambutol.

Cependant, un examen Genexpert négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose [72, 88, 89].

4.3.2 Indications des tests de confirmation

En pratique, les indications des différents tests de confirmation du diagnostic de tuberculose dépendent de plusieurs facteurs dont essentiellement la forme et le siège de la tuberculose[90]. (Tableau VIII)

En effet, devant toute suspicion de tuberculose active, l'examen microscopique reste l'examen de choix du fait de sa rapidité, son accessibilité, et son faible coût.

Lorsque la tuberculose est pauci bacillaire, la culture est ainsi l'examen incontournable et le *gold standard*. Quant aux tests d'amplification génique, ils sont indiqués en deuxième intention si les tableaux cliniques et radiologiques sont fortement évocateurs d'une tuberculose mais et l'examen direct est négatif. Ils sont indiqués en première intention, en cas de suspicion de tuberculose multi-résistante, ou lorsqu'il est nécessaire d'identifier le *Mycobacterium tuberculosis* en cause chez les patients VIH positifs et enfin chez l'enfant [87].

En l'absence d'étalon or pour le diagnostic de la tuberculose latente, les IGRA tests ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de tuberculose latente et uniquement dans l'objectif d'un traitement[91].

Le Tableau suivant Tableau VIII résume les indications des principaux tests de diagnostic de la tuberculose[72].

Tableau VIII: Indications des principales techniques de diagnostic [72].

Formes cliniques	Examen microscopique	Culture milieu liquide	Culture milieu solide	Amplification génique	IGRA
TBC bacillifère active	+++	++	++	+	-
TBC extrapulmonaire	(+)	+++	++	+	-
TBC et immunodépression/VIH	(+)	+++	++	+	-
TBC de l'enfant	(+)	+++	++	+	+
Suspicion TBC MDR	(+)	++	++	+++	-
TBC latente	-	-	-	-	++

TBC : tuberculose ; +++ : principal outil de diagnostic ; ++ : intérêt certain ; (+) : nécessaire mais peu contributif ; + : test complémentaire.

5. Spécificités du diagnostic de la tuberculose chez le sujet infecté par le VIH

La présentation clinique est souvent atypique. La localisation extra-pulmonaire est fréquente (elle est ganglionnaire dans un tiers des cas) et est souvent associée à une atteinte pulmonaire. Une tuberculose miliaire peut se présenter avec une radiographie du thorax normale.

La multiplicité des formes cliniques et la fréquence des atteintes extra-pulmonaires justifient la réalisation de prélèvements biopsiques à visée de diagnostics histologique et bactériologique.

Puisque les personnes infectées par le VIH ont souvent une tuberculose disséminée, des hémocultures (ou éventuellement des cultures de moelle) doivent être envisagées chez tout sujet cliniquement suspect en cas d'épisode fébrile prolongé.

La mise en évidence de bacilles acido-alcool résistants chez une personne séropositive pour le VIH signifie généralement une infection à *M. tuberculosis* si elle a vécu dans un pays à haute prévalence de tuberculose. Si elle provient d'un pays à basse incidence, il faut évoquer d'abord une infection à mycobactéries non tuberculeuses.

Lorsqu'un patient présente une altération sévère de l'état général, des sudations et un syndrome fébrile de longue durée sans qu'un diagnostic n'ait pu être établi après une mise au point complète, l'hypothèse d'une tuberculose doit être évoquée, même en absence d'évidence.[92]

6. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la tuberculose ganglionnaire aussi appelée adénopathie d'origine tuberculeux, se pose essentiellement avec les adénopathies chroniques périphériques dont les causes sont multiples, d'où l'intérêt d'un interrogatoire approfondi, un examen clinique minutieux et un bilan préopératoire dans un but d'orientation diagnostique.

6.1 Adénopathies d'origine infectieuse

Le diagnostic différentiel d'adénopathie périphérique isolée est large et comprend :

- Les syndromes lymphoprolifératifs.
- L'infection par des mycobactéries non tuberculeuses,
- La maladie des griffes de chat,
- Les infections fongiques,
- La toxoplasmose,
- Les adénites bactériennes.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent souvent de poser le diagnostic. La recherche des signes locaux (douleur, induration, inflammation, suppuration ou phénomènes compressifs) ou de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, altération de l'état général) permettent d'orienter le diagnostic [90].

Cependant, l'adénite reste bien souvent d'étiologie indéterminée et impose la réalisation d'un geste invasif.

Le prélèvement du tissu ganglionnaire permet de réaliser un examen anatomopathologique, une mise en culture et la recherche d'ADN de micro-organismes par Polymérase Chain Reaction (PCR). La PCR a révolutionné l'approche de diagnostic et par conséquent les connaissances portant sur les adénites infectieuses. Auparavant, les staphylocoques, les streptocoques et les mycobactéries étaient les principaux micro-organismes identifiés dans les adénopathies. Depuis son utilisation, de nouveaux micro-organismes responsables d'adénites ont été mis en évidence. *Bartonella henselae*, responsable de la maladie des griffes du chat, est à ce jour l'agent infectieux le plus fréquemment retrouvé dans les adénites. [32]. La PCR est ainsi devenue un outil incontournable dans la démarche diagnostique des adénites infectieuses[93].

Les adénopathies infectieuses sont généralement unilatérales, situées dans le territoire de drainage de la porte d'entrée cutanéomuqueuse. Elles peuvent prendre différentes formes évolutives : adénite aiguë, adénophlegmon ou adénopathie chronique. [90]

Plus rares que les adénopathies bactériennes, les ADP d'origine virale ont peu de caractéristiques spécifiques et le contexte prend toute son importance.

Dans la majorité des cas, plusieurs territoires sont atteints simultanément et généralement d'une façon bilatérale. La répétition des épisodes infectieux rhinopharyngés d'origine virale, banale chez l'enfant, représente une cause très fréquente de polyadénopathies cervicale.

Les ganglions sont généralement bilatéraux, non inflammatoires, plus ou moins sensibles à la palpation, de siège sous mandibulaire ou sous digastrique.[78, 94]

6.2 Adénites aiguës à pyogènes

L'adénite aiguë présente un premier stade congestif ou séreux avec augmentation rapide du volume du ganglion, lequel est spontanément douloureux et recouvert d'une peau chaude et érythémateuse.

Une zone inflammatoire extra-ganglionnaire se constitue, dite péri-adénite, elle se traduit par une induration à la palpation et une fixation du ganglion à la peau. Au stade suivant, l'adénite devient suppurée, avec augmentation des douleurs, adhérences cutanées et fluctuation. En dehors de tout traitement, le tableau évolue vers une fistulisation ou un adénophlegmon. [93]

Ces adénites aiguës font partie du tableau clinique de nombreuses infections de la sphère oto-rhino-laryngologique ou cutanées. Leur étiologie est le plus souvent bactérienne banale, streptocoque ou staphylocoque selon la porte d'entrée.

Au niveau de la cavité buccale, les lésions responsables peuvent être une péri-coronarite de dent de sagesse inférieure, une gingivo-stomatite ou une parodontite, mais pas une infection d'origine dentaire (la pulpe dentaire ne comporte pas de vaisseau lymphatique). L'hyperleucocytose à neutrophiles et l'accélération de la vitesse de sédimentation sont habituelles.

L'évolution d'une adénite aiguë est favorable sous traitement adapté, mais l'adénopathie peut rester palpable quelques semaines après la guérison. L'adénite peut évoluer vers la fluctuation par inefficacité ou insuffisance de traitement. À ce stade, un geste local de drainage est alors nécessaire, associé au traitement médical par voie générale.

L'adénite subaiguë est d'apparition plus lente et plus atténuée, et peut évoluer vers une adénopathie chronique. [90, 95]

6.3 Infections ganglionnaires dues à des mycobactéries atypiques

L'infection à mycobactéries atypiques est due à des bactéries pathogènes présentes de manière ubiquitaire dans l'environnement.

Si les infections à *M. avium* s'observent essentiellement au cours de l'infection VIH, les autres mycobactéries (*M. kansasii*) sont moins fréquentes.

La forme ganglionnaire isolée de l'infection est le plus souvent rencontrée chez l'enfant de 1 à 3 ans. Elle se manifeste par la présence d'adénopathies submandibulaires unilatérales rarement prétragiennes ou intraparotidiennes.

En l'absence de traitement, la durée totale de la maladie varie entre 9 et 15 mois. [90, 95]

Le diagnostic peut être obtenu par examen bactériologique de pus obtenu par ponction à l'aiguille, mais surtout après 1 à 6 semaines de culture sur milieu de Löwenstein et de Coletsos, les germes isolés sont *Mycobacterium scrofulaceum* principalement, mais aussi *Mycobacterium gordonae*, *M. kansasii*, intracellulaire et *avium*. [90]

Le traitement curatif initial doit comporter au minimum clarithromycine et éthambutol. L'exérèse chirurgicale peut être proposée dans les formes localisées. [90]

6.4 Adénopathies d'origine inflammatoire immunoallergique

Ce sont des maladies résultant d'une activation du système immunitaire, avec des adénopathies localisées ou généralisées. Nous citons ici : la sarcoïdose, les connectivites et maladies auto-immunes de système, Près de la moitié des cas de lupus érythémateux disséminé ont des adénopathies cervicales diffuses. L'adénite nécrosante de Kikuchi et Fujimoto. [96]

6.5 Adénopathies malignes hématologiques

Les adénopathies malignes hématologiques sont en général mobiles, fermes ou élastiques, indolores et sans aspect inflammatoire. Nous citons ici les lymphomes Hodgkinien et non Hodgkinien et les leucémies notamment les lymphoïdes chroniques. [96]

6.6 Adénopathies malignes métastatiques

Les adénopathies malignes métastatiques cervicales sont essentiellement en rapport avec un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures plus ou moins différencié. Ce diagnostic est à évoquer systématiquement devant une adénopathie chez un homme de la cinquantaine, éthylique et tabagique. Une mauvaise hygiène buccodentaire est souvent corrélée à ce terrain. Cette dernière ne doit pas être considérée comme facteur causal, mais doit amener à un examen complet de la cavité buccale à la recherche d'une lésion primitive, ulcéro-bourgeonnante à base indurée.[90]

Tableau IX: Démarche diagnostique de première intention devant une adénite avant la ponction biopsie ganglionnaire [93].

Adénites multiples	Étiologies	Fréquentes	Rares	Examens de première intention
Infectieuses	Virales	Virus Epstein-Barr, cytomégalovirus, VIH, Parvovirus B 19, Herpes simplex virus, virus Zona varicelle, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite A, virus de l'hépatite C	Rougeole, rubéole, dengue, oreillon	Test diagnostique rapide (VIH, EBV) Sérologies
Inflammatoires	Bactériennes Inflammatoires	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i> Lupus systémique Sarcoïdose Polyarthrite rhumatoïde	<i>Brucella melitensis</i>	Hémocultures, PCR, sérologies NFS, Ac anti-nucléaires, Ac anti-ADN natifs Enzyme de conversion de l'angiotensine, calcémie, calciurie Facteur rhumatoïde, Ac anti-CCP NFS, frottis sanguin, typage lymphocytaire
Tumorales	Lymphoprolifératives	Leucémie lymphoïde chronique		NFS, frottis sanguin, typage lymphocytaire
Adénites localisées	Étiologies	Les plus fréquentes	Moins fréquentes	Examens de première intention
Infectieuses	Bactériennes	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Rickettsia</i> sp.	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>B. melitensis</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> LYG, <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bartonella quintana</i>	Sérologies, PCR, hémocultures POC et test diagnostique rapide, hémoculture
	Mycobactéries	Streptocoque A <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i>	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. kansasii</i>	Hémocultures, examen direct, PCR
	Parasitaires Fongiques	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Leishmania</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioidomycose</i> , <i>Cryptococcose</i>	Sérologie, PCR Sérologie, PCR, culture, Ag plasmatique
Néoplasique	Hémopathies malignes	Lymphome B	Lymphome T, Waldenström	LDH, bêta-2-microglobuline, électrophorèse des protéines sériques, typage lymphocytaire frottis sanguin
Autres	Néoplasies solides	Néoplasies solides métastatiques		Alpha fœto-protéine, PSA, thyrocalcitonine, β-HCG
	Dysimmunitaires		Rosai Dorfman, lymphadénopathie hémophagocytaire, amylose, adénite histiocytaire nécrotique (Kikuchi-Fujimoto)	NFS, électrophorèse des protéines sériques, rapport kappa/lambda

Afin de faire le diagnostic différentiel avec des causes malignes (Hodgkin et lymphomes), une infection par mycobactéries non tuberculeuses ou la maladie de la griffe du chat, les examens suivants sont requis :

- I. Faire une RX thorax pour s'assurer qu'il n'y a pas de lésions pulmonaires. Si c'est le cas, rechercher les BK dans les expectorations.
- II. En présence d'une fistulisation, faire un examen direct et une culture du liquide d'écoulement.
- III. Faire une échographie suivie d'une ponction en cas d'adénopathie à contenu liquidien :
- IV. Confirmation du diagnostic : via la recherche systématique de BK dans le liquide d'aspiration (examen microscopique direct et culture). Une PCR peut être envisagée comme test complémentaire.
- V. Orientation du diagnostic : présence de cellules lymphocytaires en abondance dans le liquide d'aspiration et éventuellement de cellules géantes.

N.B. Faire la ponction de haut en bas pour éviter le risque de fistulisation.
- VI. Faire une biopsie-exérèse si l'échographie ne confirme pas le contenu liquidien ou si la ponction n'est pas contributive :
- VII. Réaliser un examen histologique du tissu prélevé (granulomes).
- VIII. Toujours demander une culture.
- IX. Une PCR peut être utile.
- X. Rechercher éventuellement d'autres ganglions par CT scan.

N.B. Chez l'enfant, en milieu non endémique de tuberculose, l'hypothèse d'une infection par mycobactéries non tuberculeuses (MNT) doit être évoquée devant toute adénopathie. Le risque de fistulisation et le faible taux de réponse au traitement médicamenteux en cas d'adénite à MNT, justifient une exérèse complète du ganglion (avec mise en culture, PCR et examen histologique).

V. Traitement

1. Bilan pré-thérapeutique

Ce bilan est essentiellement clinique et comporte :

- La pesée du malade en vue d'adapter la posologie des médicaments au poids.
- Un interrogatoire minutieux à la recherche de pathologies nécessitant d'adapter le traitement (neuropsychiques, hépatiques ou rénales), ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes (contraceptifs, digitaliques), susceptibles d'avoir des interactions médicamenteuses avec le traitement antituberculeux ;
- Un dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique est souhaitable en prévision d'éventuels effets indésirables.
- Un bilan ophtalmique : champs visuels, vision des couleurs et fond d'œil.

2. Règles générales du traitement

L'administration des médicaments obéit aux règles suivantes :

- Elle est quotidienne.
- La dose totale est administrée en une prise unique. En cas d'intolérance digestive, le traitement peut être administré en 2 prises [97].
- Le traitement doit être administré à jeun afin d'obtenir une absorption maximale de la rifampicine et de l'isoniazide.
- La supervision directe du traitement (*directly observed treatment* [96]) est recommandée, notamment durant la phase initiale, afin de limiter les risques d'interruption du traitement et donc de résistance acquise au traitement.

3. Isolement en milieu hospitalier

L'hospitalisation du patient tuberculeux n'est ni obligatoire ni médicalement nécessaire. L'isolement, qui peut être réalisé à l'hôpital ou à domicile, sert à limiter la dissémination de l'agent pathogène et donc protéger l'entourage d'une éventuelle source de contagion, elle peut être évaluée à 10 à 15 jours.

En cas de doute sur l'existence d'une résistance des bacilles (zone d'endémie, patient multi traité. . .), l'isolement doit être prolongé.

4. Traitement médical

Le schéma thérapeutique varie selon les antécédents du patient. Néanmoins, il comprend deux phases distinctes, le site d'infection et la nature de la souche qui porte.

Les deux phases obligatoires du traitement médical de la tuberculose sont :

- **Une phase initiale** ou **intensive** qui dure deux mois et qui sert à détruire rapidement les bacilles (*M.tuberculosis*), à prévenir l'apparition de bacilles résistants et à faire disparaître la contagiosité.
- **Une phase d'entretien** : de durée variable selon la situation clinique. Cette phase sert à stériliser les lésions et prévenir ainsi les rechutes.

En pratique, il existe trois situations cliniques nécessitant des schémas thérapeutiques différents :

- ✓ Les nouveaux cas
- ✓ Les cas de retraitement
- ✓ La tuberculose multi résistante : TB-MR [32].

4.1 Tuberculose ganglionnaire

Le traitement des adénites tuberculeuses, étayé par une étude de la British Thoracic Society Research Committee, repose sur une quadrithérapie antituberculeuse classique d'isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide (HREZ) deux mois, puis isoniazide et rifampicine (HR) quatre mois, avec un taux de rechute de l'ordre de 3 % [33].

Au Maroc le régime thérapeutique désigné pour la tuberculose ganglionnaire est celui réservé aux atteintes extra-pulmonaires.

Le traitement préconisé est la quadrithérapie classique 2HRZE/4HR avec un taux de rechute d'environ 3 % [90].

Une prolongation du traitement, qui peut aller jusqu'à 9 mois, rarement 12 mois est souvent décidée en concertation entre le médecin ORL et le médecin pneumo-ptisiologue.

L'augmentation du volume de l'adénite ou même l'apparition de nouvelles adénopathies sont des complications plutôt fréquentes au cours ou même après la fin du traitement. La réapparition des adénites en principe stériles ne justifie pas la reprise ni la prolongation du traitement [32].

Tableau X: Les posologies recommandées pour la prise quotidienne de HRZE en mg/kg.[33]

Médicaments	Posologie recommandée
	Prise quotidienne mg/kg
Rifampicine (R)	10 (8—12) max 600 mg
Isoniazide(H)	5 (4—6) max 300 mg
Pyrazinamide (Z)	25 (20—30)
Ethambutol (E)	15 (15—20)
Streptomycine (S)	15 (12—18)

L'augmentation paradoxale du volume de l'adénite ou l'apparition de nouveaux ganglions, qu'ils soient proches ou à distance du site primaire, sont des complications relativement fréquentes des atteintes ganglionnaires tuberculeuses 10—22 % [98, 99]. Ces réactions paradoxales, considérées comme une manifestation d'hypersensibilité aux mycobactéries, semblent survenir plus souvent lors de tuberculoses extra thoraciques ou disséminées, et touchent le plus souvent les ganglions ou le SNC. L'âge, le sexe, l'ethnie ne sont pas prédictifs de ces manifestations, qui surviennent après plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement [33]. Dans 5 à 15 % des cas, des adénites peuvent apparaître de novo ou augmenter pendant voire après la fin du traitement : lors de ponction avec culture, ces adénites sont en principe stériles et ne justifient pas la reprise ou la prolongation du traitement. L'aspiration évacuatrice répétée à l'aiguille fine et la « fistulisation dirigée » avec pose d'une mèche et rinçages à la Bétadine sont des mesures qui permettent de soulager le patient et évitent tant les fistulisations spontanées que les complications liées à une chirurgie élargie, aux conséquences souvent très inesthétiques.

4.2 Schémas thérapeutiques pour les patients antérieurement traités

Chez tous les patients tuberculeux ayant déjà suivi un traitement, l'historique du traitement antérieur doit être bien documenté afin d'évaluer le risque de résistance. Il est par ailleurs recommandé, chaque fois que cela est possible, d'effectuer une mise en culture et un antibiogramme au début du traitement afin de détecter précocement une éventuelle résistance, notamment une multi résistance. Celle-ci étant 5 fois plus fréquente en cas de retraitement que chez les nouveaux cas (15 % vs 3 %) [100, 101].

➤ En cas de faible risque de multi résistance :

Le risque est considéré faible lorsqu'il s'agit d'une rechute ou d'un retraitement après interruption. Dans cette situation, le traitement recommandé comporte 5 médicaments par l'adjonction de streptomycine à HRZE pendant 2 mois, puis 4 médicaments pendant 1 mois et 3 médicaments pendant 5 mois (2SHRZE/1HRZE/5HRE). Le traitement sera secondairement adapté aux données de l'antibiogramme.[101]

➤ En cas de risque élevé de multi résistance :

Ce sont les cas d'échec d'un traitement antérieur et les cas d'exposition à un patient ayant une tuberculose multi résistante. Il est recommandé dans ces situations, en attendant le résultat de l'antibiogramme, de prescrire un schéma thérapeutique de tuberculose multi résistante.[97, 101]

4.3 Tuberculose et immunodépression

Le schéma thérapeutique au cours de la tuberculose chez un sujet immunodéprimé est le même schéma standardisé que celui d'un immunocompétent.

Pour les sujets infectés par le VIH, présentant une tuberculose non résistante et chez qui l'amélioration sous traitement est lente, certains recommandent de prolonger la durée du traitement. Ceci permettrait d'avoir un succès thérapeutique optimal et diminuerait le taux de rechute [101, 102].

Lorsqu'une infection par le VIH est diagnostiquée chez des personnes atteintes de tuberculose active et qu'un traitement antirétroviral est indiqué, la priorité est de débiter un traitement antituberculeux.

4.3 Tuberculose pendant la grossesse et l'allaitement

Pour les femmes enceintes ou qui allaitent, le traitement répond au schéma thérapeutique classique 2RHZE/4RH [32]. La streptomycine est contre-indiquée dans ce cas.

Un apport vitaminique B6 est recommandé pour la femme enceinte et allaitante.

Il faudrait également supplémenter le nouveau-né de la mère tuberculeuse recevant un traitement comprenant l'isoniazide par de la vitamine K afin d'éviter les hémorragies en post-partum.

5. Modalités pratiques du traitement

5.1 Suivi du traitement

Un suivi régulier du patient est nécessaire dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter tout effet indésirable éventuel.

Tableau XI: Schéma du suivi de la tuberculose pulmonaire [33].

Initial	10- 15j	2 mois	5mois	6 mois	9 mois	12 mois
Ex clinique						
Recherche BK	malades hospitalisés en isolement					
SGOT/SGPT		(à répéter si signes cliniques)				
Uricémie Créatinine Ex. ophtalmo	A répéter si anomalies initiale ou signes cliniques					
Radio thorax		Facultatif				

5.2 Surveillance de l'efficacité du traitement

L'efficacité du traitement se base sur plusieurs critères : [101]

- Un examen clinique : surveillance de la température, du poids et de la symptomatologie fonctionnelle.
- Une radiographie du thorax : il est recommandé d'effectuer une radiographie thoracique en fin de traitement. Un contrôle radiologique se justifie à 2 mois de traitement pour s'assurer de l'évolution favorable.
- Des examens bactériologiques doivent être réalisés à 2 mois, 5 mois et 6 mois de traitement antituberculeux.

La négativation bactériologique de l'expectoration est généralement obtenue au cours des 2 premiers mois de traitement. Dans le cas contraire, l'observance thérapeutique du malade doit être vérifiée ainsi qu'une éventuelle résistance du BK, sur les données de l'antibiogramme.

Si l'observance thérapeutique est confirmée et en l'absence de résistance du BK, le traitement initial sera maintenu et la recherche de BK dans les crachats sera répétée à la fin du 3^e mois. Le traitement d'entretien sera démarré à la négativation de cet examen.

En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative : l'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et radiologique.

En cas de tuberculose extra-pulmonaire : l'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et sur différents examens complémentaires (biologie, imagerie) jugés nécessaires par le spécialiste concerné.

5.3 Surveillance de la tolérance

La recherche d'effets indésirables du traitement se base sur la clinique. Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

Tableau XII: Approche de la prise en charge des effets indésirables des antituberculeux fondée sur les symptômes.

Effets indésirables	Médicaments probablement responsables	Prise en charge
<i>Sévères</i>	Arrêt du ou des médicament(s) probablement responsable(s) et hospitalisation en urgence	
Éruption cutanée avec ou sans prurit	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, streptomycine	Arrêter tous les antituberculeux
Ictère (autres causes exclues), hépatite	Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide	Arrêter tous les antituberculeux
Confusion	La plupart des médicaments antituberculeux	Arrêter tous les antituberculeux
Troubles de la vision (autres causes exclues)	Éthambutol	Arrêter l'éthambutol
Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë	Rifampicine	Arrêter la rifampicine
<i>Mineurs</i>	Poursuivre l'administration des antituberculeux, vérifier leur posologie	
Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Pyrazinamide, rifampicine, isoniazide	Traitement symptomatique, fractionnement des doses. Si les symptômes persistent, hospitalisation
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine ou autre AINS ou paracétamol
Sensation de fourmillement dans les mains ou dans les pieds	Isoniazide	Pyridoxine 50 à 75 mg/jour

6. Traitement chirurgical

Avant la découverte des antis bacillaires, l'exérèse chirurgicale était le traitement de choix des adénites tuberculeuses.

Avec l'introduction des antis bacillaires dans les années cinquante, le traitement chirurgical associé à la chimiothérapie antituberculeuse était considéré comme le traitement le plus efficace.

Actuellement, le traitement chirurgical initial qu'il s'agisse d'une simple adénectomie ou d'une cellulo-lymphadénectomie, sert plus à la confirmation du diagnostic que pour le traitement proprement dit de la maladie. Certains auteurs considèrent que la chirurgie doit être réservée aux formes résistantes au traitement médical [78, 103, 104].

6.1 Biopsie ganglionnaire

La biopsie chirurgicale à visé diagnostique d'un ganglion doit être formellement proscrite. Elle expose à un risque élevé de fistulisation.

En cas d'adénopathie métastatique, elle réalise une rupture capsulaire qui aggrave le pronostic [78] .

6.2 Adénectomie simple

L'adénectomie est une intervention chirurgicale qui consiste à l'exérèse d'une adénopathie pathologique en entier. Elle est en revanche indispensable au diagnostic, si le résultat cytologique est douteux et/ou l'examen bactériologique est négatif et le patient présente un tableau clinique suspect.

6.3 Cellulo-lymphadénectomie

Il consiste à l'exérèse de la totalité des ganglions atteints par le bacille de Koch. Il est donc indispensable de réaliser, non pas une simple adénectomie isolée, mais un véritable évidement ganglionnaire cervicale conservateur [90] .

6.4 Drainage chirurgical

Devant un abcès froid ou une fistule cutanée, le drainage chirurgical devient indispensable après une ponction afin d'obtenir une étude bactériologique [78, 104].

Ce traitement local est complété par un traitement anti bacillaire adapté.

6.5 Résection de la cicatrice cutanée

La résection d'une cicatrice cutanée (écrouelles) à visé esthétique peut être nécessaire mais le plus souvent après la guérison, au terme du traitement médical [90] .

VI. Prévention

Comme dans toute maladie infectieuse, la prévention s'attaque à chacune des étapes du cycle de vie de l'agent pathogène à savoir le réservoir, la transmission et le vecteur. Ainsi, la prévention de la tuberculose, maladie interhumaine dont la transmission se fait de manière quasi exclusive par voie aérienne, revient à diminuer le réservoir humain du *M. tuberculosis* et à éviter sa transmission [105].

La diminution du réservoir revient à traiter les patients infectés par le BK que ce soit une ITL ou une ITP. Si le traitement de la tuberculose par un BK sensible aux antituberculeux est relativement facile, la prise en charge de la tuberculose résistante, dont la fréquence est en augmentation pose un vrai problème. La prévention de la transmission peut se résumer en deux points :

- ✓ Diminuer le risque de contact potentiel avec le germe par des mesures visant le patient potentiellement contaminant et les sujets en contact avec lui, particulièrement en milieu hospitalier.
- ✓ Diminuer le risque de développer une infection tuberculeuse suite à un contact avec un patient bacillifère en stimulant la réponse immunitaire spécifique grâce à la vaccination par le BCG.

Grâce à la stratégie préventive élaborée par l'OMS au cours des dernières décennies, l'incidence globale de la tuberculose a diminué en particulier dans les pays industrialisés. Cependant, la prévention de la tuberculose demeure une priorité sanitaire mondiale vu les nouveaux défis auxquels elle se trouve confrontée tels que l'importance des flux migratoires, l'émergence de souches résistantes au traitement classique et l'augmentation du nombre de populations à risque.

La prévention consiste à dépister les réservoirs, à limiter et prévenir la transmission, et l'éradiquer.

1. Dépistage

Le dépistage doit être plus actif et ciblé chez les populations les plus exposées et celles à risque de développer la maladie. Les moyens de dépistage classiques faisant appel à l'imagerie thoracique et l'intradermoréaction à la tuberculine restent valables en particulier dans les populations à forte prévalence. Le dosage de la production d'interféron présente un intérêt chez les immunodéprimés, en particulier chez les sujets vaccinés [106] .

Le dépistage le plus précoce de plus de cas possibles et l'identification des cas résistants au traitement, permet de réduire la transmission aux sujets sains et de traiter ceux qui sont infectés. Plus cette détection est précoce, plus les patients seront traités rapidement, plus la transmission sera diminuée et plus le traitement sera efficace. Par ailleurs, prévenir et gérer la résistance aux médicaments antituberculeux permet de lutter contre la propagation des formes incurables de tuberculose. La gestion de la tuberculose multi résistante est un problème complexe qui nécessite une réponse multi-facettes, allant de la surveillance à la gestion et l'acheminement des médicaments aux patients.[106]

Les stratégies de dépistage systématique ciblant de grandes populations sans critères de sélection ont été adoptées pendant longtemps [107]. Elles se basaient sur des campagnes de dépistage de masse par des appareils mobiles de microradiographies ou des bacilloscopies directes. Depuis la diminution de l'incidence de cette maladie dans différentes régions du monde, de nombreux pays ont progressivement abandonné ces campagnes en faveur d'une détection plus ciblée s'adressant aux populations à fort risque de propagation de la maladie, telles que les populations vivant en collectivité [108]. Les collectivités, reproduisant des conditions de promiscuité, sont des milieux favorables à la transmission du bacille tuberculeux tels que le milieu scolaire, les prisons et même les structures de soin. Ces stratégies restent d'actualité dans les pays à haute prévalence de tuberculose mais n'ont plus aucun intérêt dans les pays à faible prévalence. La stratégie actuelle pour contrôler et éliminer la tuberculose dans les pays à faible incidence est basée sur la gestion des groupes à haut risque [108]. Selon le risque de contamination déterminé par le degré de contact et la susceptibilité de développer la maladie, déterminée par l'appartenance ou non à un groupe à haut risque, le praticien sera amené à entreprendre des mesures préventives ou non.

2. Mesures de prévention de contact

La principale mesure de prévention de la transmission est l'isolement du patient, qui doit être hospitalisé en chambre individuelle, ou dans une unité dédiée aux tuberculeux et signalée en tant que telle. Il doit être sensibilisé sur le risque de contamination qu'il présente et doit limiter ses déplacements au sein de la structure hospitalière en portant un masque de type « masque chirurgical » à chaque sortie de sa chambre. Par ailleurs, la chambre du patient doit être suffisamment aérée afin d'assurer le renouvellement régulier de l'air. Cette aération peut se faire par une ventilation naturelle telle que l'ouverture régulière des fenêtres ou plus efficacement par une ventilation artificielle pouvant assurer un renouvellement de l'air quelles que soient les conditions météorologiques. Actuellement, les chambres à flux et les chambres à pression négative représentent des moyens efficaces pour éviter la diffusion du germe dans le reste du service. De même, tout matériel contaminé doit être désinfecté d'une manière efficace contre le BK. Enfin, d'autres mesures visent les sujets en contact avec le patient, comme le personnel médical, qui doivent porter un masque de type « pièce faciale filtrante contre les particules » (FFP) à chaque fois qu'ils rentrent dans la chambre. Ce personnel doit être soumis à une surveillance dans le cadre de la médecine de travail par la pratique régulière d'IDR et de radiographie du thorax [106].

3. Vaccination par le BCG Principes et objectifs du vaccin

Le BCG est un vaccin vivant provenant d'une souche de *Mycobacterium bovis*, qui a été atténué par Calmette et Guérin à l'Institut Pasteur de Lille en France. Sa première administration chez l'homme remonte à 1921 [109]. Ce vaccin produit une immunité de surinfection comparable à celle acquise lors de la primo-infection. Cette immunité ne perdure que grâce à l'existence des bacilles vivants au sein de l'organisme [110].

Méthode d'administration L'injection est pratiquée par voie intradermique. La dose habituelle est de 0,05 mL chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de trois mois, et de 0,1 mL chez les autres enfants et l'adulte [106]. Dans les 2 à 3 semaines après la vaccination, une pustule rouge-bleuâtre apparaît et s'ulcère après 6 semaines environ laissant une lésion

d'environ 5 mm de diamètre. Des croûtes se forment et guérissent habituellement dans les 3 mois suivant la vaccination. La vaccination par le BCG laisse généralement une cicatrice permanente sur le site de ponction. Une personne vaccinée par le BCG doit avoir une IDR à la tuberculine positive trois mois après la vaccination [110]. Complications du BCG Certaines complications peuvent survenir à la suite de ce vaccin. Leur fréquence est variable selon la souche bactérienne, la dose administrée, la méthode d'immunisation et l'âge du vacciné. Les complications les plus fréquentes sont d'ordre locorégionales à type d'adénites ou d'ulcération ou de cicatrice chéloïde. Des complications graves à type d'ostéite et d'infections généralisées à BCG sont rares et peuvent survenir chez les enfants immunodéprimés. Il est prouvé que la vaccination par le BCG des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves et parfois mortelles de la maladie, essentiellement la méningite et la miliaire tuberculeuses [106]. Chez l'enfant, l'effet protecteur du BCG vis-à-vis de ces deux formes varie de 60 à 90 % . Son effet sur la prévention des formes de l'adulte, en particulier les tuberculoses pulmonaires, est très discuté. De nombreuses études ont remis en question son efficacité, d'autres lui accordent une efficacité pouvant atteindre 80 % . Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est cependant largement admis que la vaccination par le BCG doit être pratiquée dans les pays où la tuberculose continue à représenter un important problème de santé publique [106] .

L'OMS recommande d'appliquer une politique de vaccination de routine par le BCG pour tous les nouveau-nés, à l'exception de ceux dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH [111]. Elle a récemment insisté sur l'inutilité des contrôles tuberculiniques et des revaccinations. Dans les pays à faible incidence de la tuberculose, la vaccination doit cibler les populations à haute prévalence potentielle tels que les émigrés provenant d'un pays à forte prévalence. Plus d'une trentaine de nouveaux vaccins potentiellement plus efficace que le BCG sont en cours de développement dont douze en phase d'essais cliniques. Certains de ces vaccins auraient un effet potentialisateur sur le BCG et pourraient même être utilisés chez les sujets immunodéprimés [111].

4. Chimio prophylaxie

4.1 Traitement de l'infection latente tuberculeuse

La prévention des nouvelles infections à *Mycobacterium tuberculosis* et leurs progressions en tuberculose est essentielle pour réduire le fardeau de la maladie et des décès dus à la tuberculose, car il permet d'éviter l'évolution vers la tuberculose active. Il s'agit plutôt d'une démarche préventive clés.

La prévention de la tuberculose passe en premier lieu par un diagnostic précoce, un traitement adapté et l'application des mesures d'hygiène visant à réduire le risque de transmission.

Il faut exiger l'isolement des tuberculeux contagieux pendant la phase initiale du traitement. Le risque de tuberculose nosocomiale est réel chez les immunodéprimés, notamment les VIH positif.

Le traitement préventif réduit le risque d'apparition de la tuberculose évolutive à court terme de 40% par rapport à ce qu'il aurait été sans le traitement.

Le contact proche d'un patient tuberculeux est un facteur de risque majeur de contracter l'infection. La durée de surveillance des sujets adultes contacts doit être prolongée, le risque de progression vers la maladie étant en moyenne de 10 % tout au long de leur vie, mais le risque est le plus élevé au cours des 2 premières années suivant l'infection. [112]

Chez l'adulte, le traitement de l'ILT est unanimement recommandé dans 2 situations :

- ✓ Les personnes séropositives au VIH : afin de réduire les cas de tuberculose chez les personnes atteintes du VIH, un traitement préventif par l'isoniazide est préconisé. Il convient de réaliser un examen approfondi, avant de démarrer le traitement, afin d'éliminer d'abord la suspicion une tuberculose active. Plusieurs études menées dans les pays de forte endémie tuberculeuse/VIH ont montré le bénéfice d'une chimio prophylaxie chez des patients porteurs du VIH avec une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration) . Une prévention de la tuberculose est en revanche clairement recommandée par la SPLF (Société de pneumo française) pour toute personne atteinte par le VIH au contact d'un sujet bacillifère, quel que soit le résultat de l'IDR, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal [49, 101, 112] .

- ✓ Les personnes relevant d'un traitement anti-TNF : une bithérapie pendant trois mois ou l'isoniazide durant neuf mois sont préconisés pour les patients ayant une IDR > 10 mm et/ou un test de libération de l'interféron positif. Ce traitement sera débuté trois semaines avant l'anti TNF. Cependant, pour plusieurs pays, les indications du traitement de la TPL sont plus larges :
 - Pour la SPLF, l'indication est étendue aux adultes contacts ayant une infection latente diagnostiquée par un test immunologique (IDR ou test de libération de l'interféron), présumée ou démontrée récente (moins de 2ans). La chimio prophylaxie est également indiquée aux adultes ayant une IDR positive avec des images radiologiques évocatrices de séquelles de tuberculose [112] .
 - Pour la Ligue pulmonaire suisse, l'indication est retenue pour les sujets contacts de plus de 12 ans, si $IDR \geq 5$ mm ou test de libération de l'interféron positif ainsi que pour les sujets ayant un foyer radiologique résiduel après avoir tout mis en œuvre pour éliminer une tuberculose maladie [101] .
 - Pour les enfants, l'OMS et l'UICMR ont recommandé, dès 2003, que tous les enfants contacts des PED ayant moins de 5 ans apparemment sains reçoivent une chimio prophylaxie par INH à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois

4.2 Diagnostic de la tuberculose latente

L'ITL est conventionnellement une infection sans symptôme clinique ou anomalie d'imagerie. Aussi le diagnostic ne peut-il être que présomptif et indirect, fondé sur la réaction immunitaire du sujet. Il s'agit donc d'un immunodiagnostic : IDR à la tuberculine ou TDIG.

- **IDR à la tuberculine** est indiquée et prise en charge chez les sujets contact, avant le BCG chez les enfants d'au moins 6 ans, avant traitement par *antitumor necrosis factor* (TNF), chez les soignants, les enfants migrants de moins de 15 ans et les personnes infectées par le VIH.
- **TDIG** : les indications des TDIG sont discordantes, pour la Haute Autorité de santé (HAS), elles concernent les migrants de moins de 15 ans, les patients atteints du VIH et ceux devant être placés sous anti-TNF; le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) y ajoute les sujets contact à partir de 5 ans et les soignants[101] .

Le remboursement dans le cadre de l'ITL est limité aux migrants de moins de 15 ans, aux sujets atteints du VIH et avant anti-TNF. Un test négatif n'élimine pas formellement une ITL, et un test positif appelle un examen clinique et une radio graphie thoracique afin d'écartier une tuberculose (maladie). Les sujets atteints d'une ITL ne sont pas contagieux.

La valeur pronostique positive d'un immunodiagnostic positif est faible : 1,5 à 15 % des patients dont le test est positif évolueront vers la tuberculose. C'est pourquoi toutes les ITL ne relèvent pas d'un traitement préventif de la tuberculose. Chez les moins de 15 ans, sa déclaration est obligatoire [101] .

5. Stratégie pour mettre fin à la tuberculose

La prévention de la tuberculose ne peut se concevoir à une échelle individuelle ou d'une collectivité, mais doit se faire dans le cadre d'une approche mondiale, étant donné la mobilité de la population mondiale. L'OMS a longtemps contribué à organiser et à standardiser la lutte anti-tuberculose, ceci grâce à des stratégies évolutives dans le temps et selon l'incidence de la maladie.

La Stratégie pour mettre fin à la tuberculose, élaborée dans le contexte des objectifs de développement durable des Nations Unies, représente à la fois une évolution logique et un changement de paradigme par rapport aux anciennes stratégies mondiales de lutte contre la tuberculose.

La stratégie DOTS de 1994 a établi les bases fondamentales de la lutte contre l'épidémie de tuberculose, donnant un nouveau souffle aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT).

La stratégie Halte à la tuberculose de 2006 a élargi la portée de cette action en s'attaquant aux problèmes émergents de la co-infection VIH/tuberculose et de la tuberculose multirésistante. Cette nouvelle stratégie visait à améliorer l'accès aux soins antituberculeux de qualité en favorisant la participation de tous les prestataires de soins publics et privés, des organisations de la société civile et des communautés. Elle a également encouragé l'investissement dans la recherche afin que de meilleurs outils et de meilleures méthodes puissent être mis au point.

Les rapports annuels de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la lutte contre la tuberculose dans le monde décrivent les progrès réalisés grâce à l'application à grande échelle

des stratégies mondiales de lutte antituberculeuse, ainsi que le chemin parcouru pour atteindre les cibles relatives à la tuberculose des objectifs du Millénaire pour le développement (OMD). La cible des OMD qui appelait à une interruption et une inversion de la tendance de l'incidence de la tuberculose à l'horizon 2015 a déjà été atteinte à l'échelle mondiale. La mortalité associée à la tuberculose a reculé de 47 % depuis 1990. Par rapport à 2000, l'incidence de la maladie a diminué de 18 %. Globalement, on estime qu'entre 2000 et 2014, 43 millions de vies ont été sauvées par des services de diagnostic et de traitement efficaces. Bien que considérables, ces progrès restent insuffisants. En 2014, 1,5 million de personnes sont décédées et 9,6 millions sont tombées malades de la tuberculose. Aux côtés du VIH, la tuberculose figure parmi les principales maladies infectieuses mortelles. Il reste plusieurs obstacles à surmonter pour parvenir à faire cesser l'épidémie comme l'envisage la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose[113] .

Une approche globale pour mettre fin à la tuberculose La fin de l'épidémie de tuberculose est une cible des ODD qui ne pourra être atteinte qu'au moyen d'une approche mixte, combinant des interventions biomédicales, des actions de santé publique, des mesures socioéconomiques et des travaux de recherche et d'innovation [113] .

Pour progresser sur cette voie, il faudra :

- ✓ Optimiser les stratégies d'interventions actuelles en matière de soins et de prévention de la tuberculose.
- ✓ Parvenir à un accès universel aux soins antituberculeux et aux services de soutien au titre d'une politique de couverture sanitaire universelle et de protection sociale, et agir sur les déterminants sociaux de la tuberculose – le tout dans le contexte du cadre mondial de développement pour l'élimination de la pauvreté et la lutte contre les inégalités ;
- ✓ Investir dans la recherche pour mettre au point des stratégies et des outils nouveaux, plus efficaces et fondés sur les droits de l'homme pour diagnostiquer, traiter et prévenir la tuberculose.

La stratégie pour mettre fin à la tuberculose comprend un ensemble d'interventions entièrement adaptables au contexte national. Pour mettre en œuvre les piliers et les composantes de cette stratégie tout en adhérant à ses principes fondamentaux, il est indispensable que les ministères de la santé et les autres entités concernées intensifient leur action, en collaboration étroite avec toutes les parties prenantes, notamment les autres ministères, les communautés, la société civile et le secteur privé.

La collaboration multisectorielle est indispensable à la bonne mise en œuvre de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose. À l'évidence, l'approche multidimensionnelle requise, alliant des interventions biomédicales, des actions de santé publique, des mesures socioéconomiques et des travaux de recherche et d'innovation, va bien au-delà du domaine de compétence des PNLT. Avec un appui de haut niveau, les administrateurs des programmes devront encourager et guider la participation d'un large éventail de collaborateurs, à l'intérieur et à l'extérieur du gouvernement. Parmi ces collaborateurs figureront divers ministères, notamment ceux de la protection sociale, du travail, de la justice, de l'éducation, des transports, des sciences et des technologies[1, 113] .

L'OMS a fixé les objectifs d'une réduction de :

- 80% de l'incidence de la tuberculose par rapport au niveau de 2015 d'ici 2030
- Et 90% d'ici 2035

Ces objectifs nécessiteront une accélération sans précédent du taux de réduction de l'incidence de la tuberculose après 2025. Ce taux accéléré (une moyenne de 17% par an entre 2025 et 2035) n'est possible que si la probabilité de progression à partir d'une infection tuberculeuse latente diminue significativement[113] .

Environ 1,7 milliard de personnes déjà infectées dans le monde, les interventions en matière de santé qui pourraient contribuer à réduire le risque de progression de l'ITL en tuberculose active comprennent :

- des traitements plus efficaces pour le traitement de l'ITL,
- et mise au point d'un vaccin pour prévenir la réactivation de l'ITL chez l'adulte.

Actuellement, trois grandes catégories d'interventions sanitaires sont disponibles pour la prévention de la tuberculose :

- ✓ Traitement de l'ITL ;
- ✓ Prévention de la transmission de M. tuberculosis par prévention et contrôle des infections ;
- ✓ Vaccination des enfants avec la bacille Calmette- Vaccin Guérin (BCG).

Une attention particulière est accordée aux 30 pays à forte charge tuberculose / VIH.

Les directives de l'OMS publiées avant 2018 identifiaient quatre groupes prioritaires dans lesquels le dépistage et le traitement de l'ITL étaient fortement recommandés :

- Les personnes vivant avec le VIH (tous les pays),
- Les enfants de moins de 5 ans ayant des contacts familiaux avec des cas de tuberculose pulmonaire confirmés bactériologiquement (tous les pays),
- Les personnes âgées de cinq ans ou plus ayant des contacts familiaux avec des cas de tuberculose pulmonaire (pays à revenu moyen et à revenu élevé avec une incidence de tuberculose faible)
- Les groupes à risque clinique (pays à revenu moyen et à revenu élevé avec une incidence de tuberculose faible).

Cependant, les directives mises à jour publiées en 2018 comprennent une recommandation supplémentaire visant à envisager le dépistage et le traitement des personnes âgées de 5 ans ou plus ayant des contacts familiaux avec des cas de tuberculose pulmonaire confirmés bactériologiquement dans des pays à forte incidence de tuberculose. Il étend également la recommandation pour les groupes à risque clinique à tous des pays.[1]

À l'échelle mondiale, en 2017, 67 pays ont déclaré avoir initié un traitement préventif contre la tuberculose à un total de 958 559 personnes vivant avec le VIH ; parmi eux, 640 201 personnes nouvellement inscrites aux soins du VIH, dans 60 pays. L'Afrique du Sud représentait 39% du total.[1]

Sur les 30 pays fortement touchés par la tuberculose et le VIH, 15 ont déclaré fournir un traitement préventif de la tuberculose aux personnes nouvellement inscrites à une prise en charge du VIH en 2017, contre 11 en 2016 [2] .

La couverture variait de 1% à Eswatini (anciennement Swaziland) à 53% en Afrique du Sud. Globalement, dans les 59 pays pour lesquels il pouvait être calculé, la couverture était de 36%. [2]

On estime à 1,3 million le nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans qui étaient des contacts familiaux de cas de tuberculose pulmonaire confirmés bactériologiquement et qui pouvaient donc bénéficier d'un traitement conformément aux recommandations de l'OMS. [2]

Le nombre d'enfants de ce groupe d'âge dont le traitement préventif contre la tuberculose aurait débuté a été porté à 292 182 en 2017, soit une augmentation de 79% par rapport à 163 720 en 2016 et une augmentation plus de trois fois supérieure à celle de 87 242 en 2015.

Des améliorations de la surveillance de routine sont nécessaires pour collecter des données complètes et fiables sur la fourniture d'un traitement préventif de la tuberculose.

Le rapport entre le taux de notification de la tuberculose chez le personnel de la santé et le taux de notification de la tuberculose dans la population adulte en général est un bon indicateur de l'impact de la prévention et du contrôle de l'infection par la tuberculose dans les établissements de santé.

En 2017, un total de 9299 des personnels de la santé de 65 pays ont été déclarés atteints de tuberculose. La Chine représentait 35% de ces cas.

Dans six pays (Brunéi Darussalam, Colombie, Honduras, Paraguay, Zimbabwe et République dominicaine), le nombre de cas de tuberculose pour 100 000 travailleurs de la santé était plus du double du taux de notification général. [1]

La vaccination par le BCG devrait être fournie dans le cadre des programmes nationaux de vaccination des enfants, selon l'épidémiologie de la tuberculose du pays. En 2017, 158 pays ont indiqué que la vaccination par le BCG faisait partie intégrante de ces programmes, dont 120 ont déclaré une couverture d'au moins 90%, en hausse par rapport à 111 pays en 2016.

6. Stratégie et organisation de la lutte antituberculeuse au Maroc

La lutte contre la tuberculose au Maroc est une priorité. Elle a été organisée depuis plusieurs décennies dans le cadre du PNLAT. Le Ministère de la Santé alloue chaque année un budget de 3 à 4 millions US\$ pour assurer les interventions de prévention, de prise en charge et de contrôle de cette maladie. [40]

Les Centres de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR) constituent la cheville ouvrière de la mise en oeuvre des activités de prévention, de prise en charge et de contrôle de la tuberculose.

Théoriquement, chaque province ou préfecture devrait avoir son propre CDTMR. Il y en a 60 à travers tout le territoire national. Certains CDTMR couvrent plus d'une province ou préfecture en raison de la faible taille des populations provinciales ou préfectorales.

En général, les CDTMR disposent d'un appareil de radiologie et d'un laboratoire qui réalise au moins la microscopie de la tuberculose et sont dirigés le plus souvent par un médecin spécialiste en pneumo-physiologie. Ce dernier est assisté par un animateur de la lutte antituberculeuse qui relève du SRES. Les cadres du CDTMR et l'animateur de lutte antituberculeuse constituent l'Unité de Coordination du PNLAT de la province ou de la préfecture.

Le PNLAT dispose d'un réseau de laboratoires de la tuberculose à travers le pays sous la supervision du Laboratoire National de Référence (LNR). Ce dernier est domicilié à l'Institut national d'Hygiène à Rabat (INH).[40]

Dès 1991, le PNLAT a initié la mise en oeuvre de la Stratégie DOTS de l'OMS qui a permis de :

- Renforcer ses structures
- Améliorer l'intégration des prestations de soins et de lutte dans les établissements de soins de santé primaires
- Standardiser la prise en charge et le suivi des patients tuberculeux
- Etendre le réseau de laboratoires de la tuberculose et de mettre en place un système d'information en conformité avec les recommandations internationales.

Il s'en est suivi une augmentation significative de la détection des cas de tuberculose et une amélioration de la guérison des patients mis sous traitement antituberculeux.

En 2006, et conformément aux recommandations de l'OMS, le PNLAT a adopté la Stratégie Halte à la Tuberculose (Stop TB Strategy) pour améliorer et consolider les acquis de la Stratégie DOTS et développer de nouvelles interventions stratégiques comme les activités

collaboratives tuberculose/VIH, la prise en charge programmatique de la tuberculose pharmaco-résistante (PCPTPR) ou l'approche pratique de la santé respiratoire (APSR).

Un plan stratégique national (PSN) de lutte contre la tuberculose, pour 2006-2015, avait été élaboré pour atteindre les Objectifs du Millénaire pour le Développement à travers la mise en place des interventions spécifiées dans la Stratégie Halte à la Tuberculose. [39, 40]

Il avait pour but de diminuer de moitié la prévalence et la mortalité de la tuberculose à l'horizon de 2015 par rapport à l'année 1990 et pour objectifs opérationnels de renforcer la détection des cas de tuberculose et de maintenir un taux de succès thérapeutique à plus de 85% parmi les patients tuberculeux mis sous traitement.

L'OMS estime que plus de 80% des cas de tuberculose sont détectés annuellement au Maroc depuis au moins 1995. Par ailleurs, depuis l'introduction du DOTS en 1991, le taux annuel de succès thérapeutique s'est élevé et s'est maintenu jusqu'à nos jours à plus de 85%.

Bien que les objectifs opérationnels aient été atteints (détection > 80% et succès thérapeutique > 85%) et qu'il y ait des signes qui suggèrent fortement que la transmission de la tuberculose tend probablement à diminuer dans la population générale, la diminution de l'incidence de la tuberculose, bien qu'elle soit relativement régulière, demeure basse pour l'ensemble de la population. [39, 40]

A cette allure de diminution, il est probable que la charge de morbidité de la tuberculose demeurera encore importante pendant les prochaines années.

Pour réduire significativement la charge de morbidité tuberculeuse, le PNLAT a initié une approche multisectorielle tout en ciblant plus particulièrement les régions administratives les plus urbanisées.

Pour ce faire, il avait développé le « Plan national d'Accélération de la Réduction de l'Incidence de la Tuberculose 2013-2016 » dont l'objectif général était de diminuer l'incidence de cette maladie de 6% par an.

Ce plan est en adéquation avec la nouvelle stratégie de lutte antituberculeuse de l'OMS appelée « Stratégie pour mettre Fin à la Tuberculose » (ou End TB Strategy) qui a été adoptée par le PNLAT dès la fin de l'année 2015.

Selon les données rapportées par l'OMS dans son dernier rapport, le taux de détection est de 87% et le taux de succès thérapeutique de 88%. Ceci suggère qu'un peu plus de 76% des cas

de tuberculose (cas incidents) qui apparaissent dans la population générale sont traités avec succès et, par conséquent, évitent probablement, pour la plupart d'entre eux, de décéder de tuberculose. Par conséquent, il est tout à fait légitime de penser que les efforts de lutte antituberculeuse entrepris jusqu'à présent au Maroc ont eu, fort probablement, un impact sur la mortalité liée à cette maladie.

C'est la raison pour laquelle le but essentiel de ce PSN est d'amplifier cet impact en réduisant encore plus le nombre de décès liés à la tuberculose dans le pays. Par conséquent, pour atteindre ce but, la détection des cas de tuberculose doit augmenter tout en maintenant un taux de succès thérapeutique élevé. Il est prévu, dans le cadre de ce PSN, que 92% des cas incidents seront détectés en 2021 (tout en tenant compte de l'accroissement de la population) et que 90% d'entre eux seront traités avec succès. Ceci indique que 83% des personnes qui seront affectées par un nouvel épisode de tuberculose ne vont probablement pas décéder en raison de cette maladie. Une telle éventualité aura probablement plus d'impact sur la mortalité liée à la tuberculose par rapport à aujourd'hui. [40]

Il est clair que pour augmenter la détection des cas :

- ✓ Les acquis du PNLAT doivent être consolidés,
- ✓ Les capacités de diagnostic de la tuberculose améliorées,
- ✓ Les prestataires de soins exerçant en dehors des structures du Ministère de la Santé impliqués dans les efforts de lutte antituberculeuse
- ✓ Et des approches novatrices développées et mises en œuvre au profit des groupes à haut risque et des populations vulnérables.

La prévalence de l'infection VIH est basse au Maroc (0,1% chez les individus âgés de 15 à 49 ans), il est estimé que la charge de morbidité tuberculeuse liée à l'infection VIH dans la population générale est de 5% au maximum et que l'incidence de la coinfection Tuberculose-VIH est de 1,3 pour 100.000 habitants. [40]

Toutefois, il est bien connu que la létalité est significativement élevée chez les patients co-infectés tuberculose/VIH.

Des efforts importants ont été déployés au cours des 10 dernières années pour mettre en œuvre les activités collaboratives tuberculose/VIH. Il est donc important de maintenir et de

renforcer ces activités qui, vraisemblablement, contribueront à réduire le nombre de décès liés à la tuberculose.

En outre, il a été largement documenté que la tuberculose multi-résistante a un taux de létalité non négligeable. Parmi les cas de tuberculose pulmonaire notifiés en 2016, environ 380 seraient des cas de TB-MR/RR. [40]

14 appareils Xpert ont été mis en place dans le pays et il est prévu d'en acquérir d'autres dans le cadre de ce PSN. L'utilisation d'un tel équipement contribuera fort vraisemblablement à identifier un nombre non négligeable de patients avec une tuberculose pharmaco-résistante à au moins la rifampicine et, par conséquent, à augmenter la détection des cas de TB-MR.

Il est donc important que le PNLAT renforce significativement ses activités concernant la prise en charge programmatique des cas de tuberculose pharmaco-résistante pour éviter d'éventuels décès liés à la TB-MR.[40]

Pour améliorer la détection et la prise en charge thérapeutique des malades tuberculeux, consolider les activités collaboratives tuberculose/VIH et faire face à la problématique de la tuberculose pharmaco-résistante, le PNLAT doit renforcer ses capacités techniques et managériales dans le cadre de ce PSN.

✓ **Vision et objectifs : [40]**

Vision : Mettre fin à la tuberculose au Maroc.

Objectif général : Réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 40% en 2021 par rapport à l'année 2015.

Objectif spécifique 1 : Augmenter le nombre d'épisodes de tuberculose détectés à 36.300 et le taux de succès thérapeutique à au moins 90% à l'horizon 2021.

Objectif spécifique 2 : Augmenter la détection des cas de tuberculose multi-résistante à 75% et leur taux de succès thérapeutique à au moins 80% à l'horizon 2021.

Objectif spécifique 3 : Tester au VIH, à l'horizon 2021, 95% des malades tuberculeux notifiés et maintenir à 100% la proportion des malades tuberculose/VIH mis sous traitement par les médicaments antirétroviraux.

Objectif spécifique 4 : Améliorer et renforcer la gouvernance et les pratiques de gestion du Programme national de Lutte antituberculeuse.

6.1 Objectif spécifique 1

La cheville ouvrière de la lutte antituberculeuse au Maroc est constituée par un réseau de 60 CDTMR à travers le pays.

Les structures de santé primaire contribuent à la détection des cas de tuberculose en référant aux CDTMR les patients ayant des symptômes compatibles avec cette maladie et assurent les prestations de traitement aux malades tuberculeux.

Dans beaucoup de CDTMR, l'équipement radiologique disponible n'est pas fonctionnel en raison de sa vétusté ou du manque de personnel requis. Bien que le secteur médical privé

collabore avec le PNLAT, cette collaboration n'est pas encadrée et n'inclut pas les prestataires de soins d'autres secteurs. Par ailleurs, il n'y a pas encore de stratégie claire pour améliorer et renforcer les prestations de services du PNLAT pour les groupes à haut risque et les populations vulnérables.

Pour ce faire, les interventions stratégiques qui seront développées et mises en œuvre pour atteindre cet objectif s'attelleront à :

- Maintenir, consolider et renforcer les activités de prévention, de soins et de lutte contre la tuberculose dans le réseau existant du PNLAT ;
- Améliorer l'identification et la prise en charge des patients ayant des symptômes compatibles avec la tuberculose de manière à augmenter leur nombre de 53.094 en 2015 à au moins 297.000 en 2021 ;
- Augmenter et consolider les capacités de diagnostic dans le réseau du PNLAT particulièrement dans les régions où plus de 85% des cas de tuberculose sont notifiés ;
- Impliquer dans les efforts de la LAT tous les prestataires de soins exerçant en dehors des structures sanitaires du Ministère de la Santé ;
- Renforcer les services du PNLAT auprès des groupes à haut risque et des populations vulnérables ;
- Assurer le traitement qui est en vigueur dans le PNLAT à toutes les personnes diagnostiquées avec une tuberculose et le TPI à tous les individus chez qui ce dernier est indiqué.

6.2 Objectif spécifique 2

La dernière enquête nationale sur la résistance aux antituberculeux au Maroc, réalisée en 2014, a rapporté une prévalence de la tuberculose multi-résistante (TB-MR) de 1% chez les nouveaux cas jamais traités et 8.7% chez les cas anciennement traités. Le nombre de cas de TB-MR était estimé à 330 selon l'OMS pour l'année 2015.

Au niveau de l'Unité Centrale du PNLAT, un cadre médical est affecté au développement et à la mise en œuvre de la Prise en Charge Programmatique de la Tuberculose Pharmaco-

Résistante (PCPTPR) pour laquelle des fondations satisfaisantes ont été établies au cours de la dernière décennie.

Des efforts importants sont effectués pour identifier les patients qui ont une tuberculose pharmaco-résistante grâce à l'utilisation des tests de pharmaco-sensibilité pour lesquels le LNR a développé les capacités humaines et techniques nécessaires.

6.3 Objectif spécifique 3

La charge de morbidité du VIH/Sida est basse au Maroc. La prévalence est estimée à environ 0.1% dans le groupe d'âge 15-49 ans et le nombre de cas dans la population générale est estimé à un peu plus de 32.000.

La lutte contre l'infection VIH/Sida est organisée dans le cadre du Programme National de Lutte contre le VIH/Sida (PNLS).

De janvier 1986 à décembre 2015, 9.731 PVVIH ont été notifiées dans les 17 centres référents de prise en charge du VIH-SIDA dont 9.097 (93,5%) ont été mises sous médicaments antirétroviraux. Toutes les PVVIH sont dépistées pour la tuberculose au moment de leur enregistrement mais une proportion significative de celles qui sont indemnes de tuberculose évolutive ne bénéficie pas de TPI.

En 2015, à peine 47% des cas de tuberculose enregistrés ont été testés pour l'infection VIH. Parmi ces derniers, 2% étaient positifs au VIH. Pratiquement, tous les cas coinfectés tuberculose/VIH reçoivent des médicaments antirétroviraux. Il importe de noter que le système d'information relatif aux activités conjointes tuberculose/VIH a été mis à jour conformément aux recommandations de l'OMS de 2013.

Le PNLAT et le PNLS ont établi un comité national de coordination des activités collaboratives tuberculose/VIH sous l'égide duquel un guide national relatif à la co-infection tuberculose/VIH a été développé. Cependant, il n'y a pas encore de mécanismes de coordination tuberculose/VIH au niveau des régions ni des provinces ou préfectures.

6.2. Objectif spécifique 4

La gestion est une composante fondamentale du développement et de la mise en œuvre des interventions stratégiques et des activités de tout programme de santé. Bien que le Ministère de la Santé ait mis sur pied avec succès, depuis plusieurs décennies, un programme national pour lutter contre la tuberculose, les capacités de gestion de ce dernier ne sont pas pleinement opérationnelles dans certaines circonstances.

Certaines fonctions de gestion qui doivent relever de l'Unité Centrale du PNLAT ne sont pas clairement définies ou pas encore développées telles que la coordination avec les partenaires, la mobilisation de ressources supplémentaires, la planification opérationnelle ou l'organisation de la supervision au sein du réseau du PNLAT.

Le PNLAT n'est pas encore pleinement structuré, puisqu'un chaînon entre l'Unité Centrale et les Unités Provinciales ou Préfectorales de Coordination du PNLAT est encore manquant dans beaucoup de régions. En effet, les Unités de Coordination du PNLAT n'ont pas été mises en place dans plusieurs régions et, dans celles où ces unités le sont, elles ne sont pas encore pleinement développées et fonctionnelles. Elles ne sont que très peu impliquées dans les processus de planification opérationnelle des activités du PNLAT, de supervision, de suivi et d'évaluation au niveau des provinces et préfectures. De même, leur rôle reste très limité dans la formation des professionnels de santé impliqués dans les prestations de prévention, de prise en charge et de contrôle de la tuberculose. Pour mettre en œuvre, avec succès, les interventions stratégiques et les activités pour atteindre les Objectifs 1, 2 et 3, l'Unité Centrale et les Unités de Coordination au niveau des régions, des provinces et des préfectures doivent jouer pleinement leurs rôles dans la gestion des activités du PNLAT.

Les actions qui seront entreprises pour atteindre ce 4^{ème} objectif visent à améliorer et renforcer les capacités techniques et les pratiques de gestion du PNLAT à tous les niveaux.

La tuberculose demeure un véritable problème de santé publique au Maroc. La forme pulmonaire reste la plus connue, et représente l'axe de tous les programmes nationaux de lutte, car elle demeure la principale forme de dissémination et de contagion de la maladie.

Depuis quelques décennies, la tuberculose extra-pulmonaire connaît un regain d'intérêt en raison d'une augmentation inexplicée de sa fréquence relative, surtout dans les pays en voie de développement où elle pose un sérieux problème de santé publique.

Par ailleurs, la tuberculose ganglionnaire cervicale est la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente de la maladie tuberculose. Elle continue à poser des problèmes de diagnostics, thérapeutiques, fonctionnels et esthétiques malgré l'efficacité actuelle de la chimiothérapie anti bacillaire.

La tuberculose ganglionnaire est une forme pauci-bacillaire, son diagnostic repose essentiellement sur l'examen anatomopathologique des prélèvements.

Le Xpert MTB/RIF reste le moyen de diagnostic le plus rapide et permet une détection précoce des cas de résistance à la rifampicine. Il permet une prise en charge précoce et adaptée de la tuberculose et c'est le moyen le plus recommandé par l'OMS.

Le traitement préconisé est la quadrithérapie classique 2HRZE/4HR avec un taux de rechute d'environ 3 %.

Pour les adénites volumineuses, les fistulisations spontanées doivent être évitées par l'aspiration évacuatrice répétée à l'aiguille fine et la fistulisation dirigée par pose d'une mèche avec des lavages à la Bétadine. L'ablation chirurgicale est souvent très inesthétique, et doit être réalisé au dernier recours.

Sur le plan épidémiologique : La TBE représente 46% des cas de TB notifié au Maroc, quant à la tuberculose ganglionnaire, le pourcentage reste malheureusement très élevé et représente 80% des TBE d'après les chiffres rapportés par différentes études faites dans diverses régions du royaume. Le rapport de l'OMS rapporte que la TBE est supérieur à 30% au Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Egypte, Palestine et en Italie contre une moyenne mondiale de 15%. Ceci évoque une simple question : « est-ce ce pourcentage élevé dans ces pays voisins, partageant la méditerranée et pratiquant relativement la même activité agricole, est due à la même cause ? ».

Au Maroc, on n'estime pas vraiment à quel point le *M.Bovis* est incriminé dans ce pourcentage anormalement élevé. Aucune statique n'a été établie. Cependant, la littérature estime que *M.Bovis* est responsable de 15 à 20% de cas de TBE, et on suppose que sa pourrait dépasser les 20% dans un pays où la consommation du lait cru est culturellement considérée comme bénéfique pour la santé, et où la population ne connaît de la maladie que son nom.

Dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose dans l'horizon de 2035, le ministère de santé du Maroc a mis comme objectif général de réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 40% en 2021 par rapport à l'année 2015. Pour y parvenir, le plan consiste à augmenter le taux de détection de la TB, le taux de succès thérapeutique, et à maintenir à 100% la proportion des malades tuberculose/VIH mis sous traitement par les médicaments antirétroviraux et enfin à renforcer la gouvernance et les pratiques de gestion du PNLAT.

Cette stratégie réduira clairement le nombre de décès dû à la tuberculose. Cependant, il ne faudra donc pas négliger le volet préventif dans sa dimension anthropologique et psychosociale (représentation socio-culturelle de la maladie, l'hygiène, les conduites à tenir etc...) l'implication de la population cible par la sensibilisation et l'éducation reste primordiale. Sans négliger aussi les 8,3 millions de marocains porteurs d'une ITL qui représentent un réservoir et un vecteur potentiel lors de la réactivation de l'infection.

Le nombre de campagne de dépistage réalisé jusqu'à maintenant reste au-delà des engagements de la stratégie nationale.

Les instances compétentes au Maroc ne désavouent pas que dans plusieurs CDTMR, l'équipement radiologique disponible n'est pas fonctionnel en raison de sa vétusté ou du manque de personnel requis. Bien que le secteur médical privé collabore avec le PNLAT, cette collaboration n'est pas encadrée et n'inclut pas les prestataires de soins d'autres secteurs.

Par ailleurs, il n'y a pas encore de stratégie claire pour améliorer et renforcer les prestations de services du PNLAT pour les groupes à haut risque et les populations vulnérables

Certes que le Maroc ne figure pas parmi la liste des 30 pays les plus chargés en TB, et ne souffre pas d'une grande charge en VIH ni d'une grande émergence de TB-MR jusqu'à maintenant, mais on est loin des objectifs tracés par l'OMS pour l'éradication de l'épidémie de la TB en 2035.

Pour y parvenir, il faudra donc beaucoup plus d'effort et une implication de tout le personnel de santé, les médecins, les infirmiers du secteur public et privé, les pharmaciens dans leurs officines, et les vétérinaires lors de l'exercice sur le terrain, ainsi que les médias pour sensibiliser et informer la population afin de remplir toutes les lacunes sur les différents risques de la maladie.

Accélérer les progrès vers la fin de la tuberculose nécessite intervention citoyenne, qui consiste sur la fermeture des lacunes dans le diagnostic, le traitement et la prévention de la tuberculose par une approche multisectorielle.

Conclusion

La tuberculose demeure un véritable problème de santé publique au Maroc. La forme pulmonaire reste la plus connue, et représente l'axe de tous les programmes nationaux de lutte, car elle demeure la principale forme de dissémination et de contagion de la maladie.

Depuis quelques décennies, la tuberculose extra-pulmonaire connaît un regain d'intérêt en raison d'une augmentation inexplicée de sa fréquence relative, surtout dans les pays en voie de développement où elle pose un sérieux problème de santé publique.

Par ailleurs, la tuberculose ganglionnaire cervicale est la localisation extra-pulmonaire la plus fréquente de la maladie tuberculose. Elle continue à poser des problèmes de diagnostics, thérapeutiques, fonctionnels et esthétiques malgré l'efficacité actuelle de la chimiothérapie anti bacillaire.

La tuberculose ganglionnaire est une forme pauci-bacillaire, son diagnostic repose essentiellement sur l'examen anatomopathologique des prélèvements.

Le Xpert MTB/RIF reste le moyen de diagnostic le plus rapide et permet une détection précoce des cas de résistance à la rifampicine. Il permet une prise en charge précoce et adaptée de la tuberculose et c'est le moyen le plus recommandé par l'OMS.

Le traitement préconisé est la quadrithérapie classique 2HRZE/4HR avec un taux de rechute d'environ 3 %.

Pour les adénites volumineuses, les fistulisations spontanées doivent être évitées par l'aspiration évacuatrice répétée à l'aiguille fine et la fistulisation dirigée par pose d'une mèche avec des lavages à la Bétadine. L'ablation chirurgicale est souvent très inesthétique, et doit être réalisé au dernier recours.

Sur le plan épidémiologique : La TBE représente 46% des cas de TB notifié au Maroc, quant à la tuberculose ganglionnaire, le pourcentage reste malheureusement très élevé et représente 80% des TBE d'après les chiffres rapportés par différentes études faites dans diverses régions du royaume. Le rapport de l'OMS rapporte que la TBE est supérieur à 30% au Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, Egypte, Palestine et en Italie contre une moyenne mondiale de 15%. Ceci évoque une simple question : « est-ce ce pourcentage élevé dans ces pays voisins,

partageant la méditerranée et pratiquant relativement la même activité agricole, est due à la même cause ? ».

Au Maroc, on n'estime pas vraiment à quel point le *M.Bovis* est incriminé dans ce pourcentage anormalement élevé. Aucune statique n'a été établie. Cependant, la littérature estime que *M.Bovis* est responsable de 15 à 20% de cas de TBE, et on suppose que sa pourcentage pourrait dépasser les 20% dans un pays où la consommation du lait cru est culturellement considérée comme bénéfique pour la santé, et où la population ne connaît de la maladie que son nom.

Dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose dans l'horizon de 2035, le ministère de santé du Maroc a mis comme objectif général de réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 40% en 2021 par rapport à l'année 2015. Pour y parvenir, le plan consiste à augmenter le taux de détection de la TB, le taux de succès thérapeutique, et à maintenir à 100% la proportion des malades tuberculose/VIH mis sous traitement par les médicaments antirétroviraux et enfin à renforcer la gouvernance et les pratiques de gestion du PNLAT.

Cette stratégie réduira clairement le nombre de décès dû à la tuberculose. Cependant, il ne faudra donc pas négliger le volet préventif dans sa dimension anthropologique et psychosociale (représentation socio-culturelle de la maladie, l'hygiène, les conduites à tenir etc...) l'implication de la population cible par la sensibilisation et l'éducation reste primordiale. Sans négliger aussi les 8,3 millions de marocains porteurs d'une ITL qui représentent un réservoir et un vecteur potentiel lors de la réactivation de l'infection.

Le nombre de campagne de dépistage réalisé jusqu'à maintenant reste au-delà des engagements de la stratégie nationale.

Les instances compétentes au Maroc ne désavouent pas que dans plusieurs CDTMR, l'équipement radiologique disponible n'est pas fonctionnel en raison de sa vétusté ou du manque de personnel requis. Bien que le secteur médical privé collabore avec le PNLAT, cette collaboration n'est pas encadrée et n'inclut pas les prestataires de soins d'autres secteurs.

Par ailleurs, il n'y a pas encore de stratégie claire pour améliorer et renforcer les prestations de services du PNLAT pour les groupes à haut risque et les populations vulnérables

Certes que le Maroc ne figure pas parmi la liste des 30 pays les plus chargés en TB, et ne souffre pas d'une grande charge en VIH ni d'une grande émergence de TB-MR jusqu'à maintenant, mais on est loin des objectifs tracés par l'OMS pour l'éradication de l'épidémie de la TB en 2035.

Pour y parvenir, il faudra donc beaucoup plus d'effort et une implication de tout le personnel de santé, les médecins, les infirmiers du secteur public et privé, les pharmaciens dans leurs officines, et les vétérinaires lors de l'exercice sur le terrain, ainsi que les médias pour sensibiliser et informer la population afin de remplir toutes les lacunes sur les différents risques de la maladie.

Accélérer les progrès vers la fin de la tuberculose nécessite intervention citoyenne, qui consiste sur la fermeture des lacunes dans le diagnostic, le traitement et la prévention de la tuberculose par une approche multisectorielle.

Résumés

Résumé

Titre : Tuberculose ganglionnaire : Profil épidémiologique, approche de diagnostic, prise en charge et prévention.

Auteur : Rezrazi Khalil Allah

Rapporteur : Pr. Sekhsokh Yassine

Mots clé : Adénites, Fistulisation, Quadrithérapie, Tuberculose, Mycobacterium.

Actuellement, la tuberculose est devenue la maladie transmissible la plus meurtrière dans le monde. Son profil épidémiologique a subi un changement progressif avec une augmentation de la TBE. Par ailleurs, l'OMS indique que la TBE est anormalement élevé en Afrique du nord avec des taux supérieurs à 30% contre une moyenne mondiale de 15%.

La DELM estime que 8,3 millions marocains sont porteur d'une TL, et représente donc des réservoirs potentiels.

En dépit du PNLAT, celle-ci demeure un problème de santé publique.

La tuberculose ganglionnaire la plus fréquente des TBE continue à poser des problèmes de diagnostiques, thérapeutiques et esthétiques. La majorité des malades consultent pour une adénopathie cervicale apparue depuis un mois, d'où la fréquence élevée de la fistulisation des adénopathies tuberculeuses, signe d'un retard de diagnostic. La tuberculose ganglionnaire est une forme pauci-bacillaire, le diagnostic repose sur des arguments cliniques, la confirmation est obligatoirement bactériologique. La culture reste la méthode gold standard, le progrès technologique de la biologie moléculaire met à disposition du clinicien de nouveaux moyens de diagnostic de tuberculose.

L'OMS a lancé un projet pour mettre fin à la tuberculose dans l'horizon de 2035, le Maroc a réagis en mettant l'objectifs de réduire le taux de TB de 40% au Maroc d'ici 2021 dans le cadre du PNLAT.

Le travail présent est une étude de la revue de la littérature pour revoir le profil épidémiologique, clinique et diagnostique de la tuberculose ganglionnaire ainsi que décrire la stratégie du Maroc pour satisfaire les engagements internationaux pour l'éradication de la tuberculose en 2035.

Abstract

Title: Lymph nodes tuberculosis: Epidemiological profile, diagnostic approach, care and prevention.

Author: Rezrazi Khalil Allah

Reporter: Pr. Sekhsokh Yassine

Keywords: Adenitis, Fistulization, Quadritherapy, Tuberculosis, Mycobacterium.

Currently, TB has become the deadliest infectious disease in the world, the epidemiological profile is changing with increased extra-pulmonary tuberculosis. WHO reports that TBE is abnormally high in North Africa with rates above 30% compared to a global average of 15%. The DELM estimates that 8.3 million Moroccans are infected with latent tuberculosis and therefore represent potential tanks. Despite the PNLAT, this remains a public health problem.

Lymph nodes tuberculosis continues to pose diagnostic, therapeutic, functional and aesthetic problems.

The majority of patients consulted for cervical lymphadenopathy appeared for a month, hence the high frequency of fistulization of tuberculous lymphadenitis, a sign of delayed diagnosis. Ganglionic tuberculosis is a paucibacillary form, the diagnosis is based on clinical arguments, and the confirmation is necessarily bacteriological and histological. Culturing remains the gold standard method, the technological progress of molecular biology currently provides the clinician with new means of diagnosing tuberculosis.

WHO a plan-agenda to eradicate TB in the horizon of 2035. The health ministry of the Kingdom of Morocco has interacted by putting a national plan targeting to reduce the rate of TB in Morocco by 2021, to 40 % within the framework of the PNLAT.

The objective of this study is to review of the epidemiological, clinical and diagnostic profile of Lymph nodes tuberculosis as well as describe the strategy of Morocco to meet international commitments for the eradication of tuberculosis in 2035.

ملخص

العنوان: داء السل العقدي للمفاوية: التوصيف الوبائي، المقاربة التشخيصية، والرعاية الطبية والوقاية.

الكاتب: الرزازي خليل الله

المقرر: البروفسور سخسوخ ياسين

الكلمات الدالة: السل العقدي للمفاوي، التتورس، العلاج الرباعي، السل.

أصبح داء السل أكثر الأمراض المعدية فتكًا في العالم، ويتغير الوضع الوبائي مع زيادة مرض السل الخارج الرئوي. تشير منظمة الصحة العالمية إلى أن نسبة داء السل خارج الرئوي مرتفعة بشكل غير طبيعي في شمال أفريقيا بنسب تفوق 30% مقارنة بمتوسط عالمي يبلغ 15%. تقدر مديرية الأوبئة ومكافحة الأمراض بالمغرب أن 8.3 مليون مغربي مصابون بالسل الكامن، وبالتالي يمثلون خزانًا احتياطيًا للمرض. على الرغم من البرنامج الاستراتيجي الوطني لمكافحة داء السل والوقاية منه، يبقى هذا مشكلة الصحة العامة.

يشكل مرض السل العقدي للمفاوية، من نوع السل خارج الرئة صعوبات تشخيصية وعلاجية وجمالية. إن أغلب الاستشارات الطبية للمرضى، تكون بسبب ظهور تضخم العقد للمفاوية العنقية بعد شهر. وهو ما يشرح ارتفاع وتيرة التردد العالية لتتورس العقد للمفاوية، الناتجة في واقع الأمر عن تأخر في التشخيص.

مرض السل العقدي للمفاوي شكل من قليل العُصَيَّات، فإن التشخيص يعتمد أساس على الحجج السريرية، والتشخيص التأكيدي هو بالضرورة البكتريولوجية والنسجية. وتظل الزراعة الجرثومية الاختبار المعياري المعتمد. يوفر التقدم التكنولوجي في علم الأحياء الجزيئي حاليًا للإكلينيكي وسائل جديدة للتشخيص.

وقد أطلقت منظمة الصحة العالمية برنامجًا دوليًا للقضاء على داء السل في أفق 2035، وقد تفاعلت وزارة الصحة بالمغرب، بوضع خطة استعجالية ضمن البرنامج الوطني لمكافحة داء السل، تحدد ضمن أهدافها الحد من معدل انتشار وباء السل بمعدل 40% بحلول عام 2021.

إن الهدف من هذا البحث، هو مراجعة التوصيف الوبائي لداء السل، والمقاربة التشخيصية لداء السل العقدي للمفاوي، إضافة إلى قراءة البرنامج الاستراتيجي الوطني لمكافحة داء السل والوقاية منه، والنظر في تقاطعاتها مع الأهداف العامة لمنظمة الصحة العالمية للقضاء على وباء السل بحلول عام 2035.

Bibliographies

- [1] **World Health Organization**, GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018. 2018.
- [2] **OMS**, Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2017. 2017.
- [3] **Hershkovitz I, D.H., Minnikin DE, May H, Lee OY, Feldman M, et al.**, Tuberculosis origin: the Neolithic scenario. Tuberculosis (Edinb). 2015.
- [4] Dorothee Heemskerk & Maxine Caws, B.M., Jeremy Farrar, Tuberculosis in adult and children. SPRINGER BRIEFS IN PUBLIC HEALTH, 2015.
- [5] **J, C., Chrétien J**, La tuberculose parcours imagé. Vol. 1. 1998.
- [6] WHO, Tuberculosis : a global emergency. WHO report on the TB epidemic. 1994.
- [7] **OMS**, Plan mondial Halte à la Tuberculose 2011-2015 : Transformer la lutte vers l'élimination de la tuberculose, Tour d'horizon. 2010.
- [8] **Hirschel B**. Infections due to non tuberculosis mycobacteria. . 2000. Harrison's principles of internal medicine.
- [9] **TAMYM S**. Prévalence de la tuberculose à Tétouan entre 2007 et 2011. Thèse de médecine.Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohamed V, 2013. n° 162.
- [10] **Freney Jean, Francois Renaud et al**. Précis de bactériologie clinique. Paris Éd. ESKA Éd. Lacassagne cop., 2007.
- [11] **AJ Rodriguez-Morales**. **BACTERIA** : Mycobacterium bovis, in Encyclopedia of FoodSafety. 2014.
- [12] **FROTA C.C., H.D.M., BUXTON RS., RICKMAN L., HINDS J., KREMER K. VAN SOLLINGEN D., COLSTON M.J.**, Genome structure in the vole bacillus, Mycobacterium microti, a member of the Mycobacterium tuberculosis complex with a low virulence for humans Microbiology. 2008.
- [13] **Grosset J**. Bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis. 1990: p. 715 - 718.

- [14] **Bhamidi**, Mycobacterial Cell Wall Arabinogalactan. Bacterial Polysaccharides: Current Innovations and Future Trends. Caister Academic Press., 2009.
- [15] **Srinivasan Vijay, M.N.**, Jeess Sebastian, Parthasarathi Ajitkumar, Asymmetric cell division in Mycobacterium tuberculosis and its unique features. 2014. Arch Microbiol.
- [16] **David W. Dowdy, A.S.A., Emily A. Kendall, and Barun Mathema**, Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission. V I E W P O I N T S, 2015.
- [17] **Horsburgh CR Jr, R.E.**, Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. N. Engl. J. Med, 2011.
- [18] **Russell D, B.C.**, Tuberculosis : what we don't know can, and does, hurt us. 2010. 852-856.
- [19] **Wang S et al.** Evaluation of three nucleic acid amplification methods for direct detection of mycobacterium tuberculosis Complex in Respiratory Specimens. J Clin Microbiol., 1999.
- [20] **John Parmer, L.A., and Wanta Walton & al**, Tuberculosis: A New Screening Recommendation and an Expanded Approach to Elimination in the United States: A review of risk assessment, testing, and treatment. Am J Nurs., 2018.
- [21] **Coulon JP, P.E.e.a.**, Tuberculose : Encycl Méd Chir. . 2001: p. 47:10-22.
- [22] **Sofia Omar Viegas, S.G., Leguesse Massawo, Matos Alberto, Fabíola Couto Fernandes, Eliane Monteiro, David Couvin, José Maiane Matavele, Nalin Rastogi, Margarida Correia-Neves, Adelina Machado, Carla Carrilho, Ramona Groenheit, Gunilla Källenius and Tuija Koivula,** Mycobacterium tuberculosis causing tuberculous lymphadenitis in Maputo, Mozambique. BMC Microbiology, 2015.
- [23] **Schwoebel L. V, Hubert. B et Desenclos. J. C.** Quel dépistage conduire auprès des personnes en contact avec un cas de tuberculose Méd. Mal. Infect, 2002.

- [24] **HUCHON G.** Tuberculose pulmonaire : Comment diminuer les délais d'intervention thérapeutique. Méd. Mal. Infect. , 2002.
- [25] **Bellamy R, R.C., Corrah T, Mc Adam KP, Whittle HC, Hill AV.,** Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. N Engl J Med 2009.
- [26] **OMS, TUBERCULOSIS.** 2017.
- [27] **Bates MN, K.A., Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. ,** Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007.
- [28] **C. Raheison, P.L., D. Charpin.,** Exposition à la biomasse et impact respiratoire dans les pays en voie de développement: un risque émergent méconnu ? Revue des Maladies Respiratoires, 2012.
- [29] **Nnoaham KE, C.A.,** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008.
- [30] **WHO, WHO** endorses new rapid tuberculosis test: a major milestone for global tuberculosis diagnosis and care. 2010.
- [31] **Bibhuti Das, S.B.,** Incidence of Tuberculosis in Cervical Lymphadenopathy. A Clinico-Epidemiological Study. International Journal of Contemporary Medical Research, 2017.
- [32] **Amine Benjelloun ,&, Youssef Darouassi , Yasser Zakaria , Rachid Bouchentouf , Noureddine Errami.** Lymph nodes tuberculosis: a retrospective study on clinical and therapeutic features. PANAM Journal, 2015.
- [33] **J. Mazza-Staldera, L.N., J-P. Janssens,** Extrapulmonary tuberculosis. Revue des Maladies Respiratoires, 2012.
- [34] **Shafer RW & Al.** Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires, 2006.

- [35] **Direction des soins de santé de base.** Ministère de Santé de la république Tunisienne. Epidémiologie de la tuberculose en Tunisie. Programme National de lutte contre la Tuberculose. 2012.
- [36] **Uma H et Al.** Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries.*, 2012.
- [37] **Kong Y et al.** Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M. tuberculosis clinical isolates. *J Clin Microbiol.*, 2007.
- [38] **Kong Y, C.M., Zhang L, et al,** Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M.tuberculosis clinical isolates. . *J Clin Microbiol.*, 2007.
- [39] **Centre de l'épidémiologie et la lutte contre les maladies.** Emsemble pour un Maroc sans tuberculose. Exposé présenté par Pr Abderahmane el maaroufi à la journée modiale de lutte contre la tuberculose 2018. 2018.
- [40] **Direction de l'épidémiologie et la lutte contre la maladie (DELM).** Ministère de la Santé du royaume du Maroc. Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au maroc 2018-2021. 2018.
- [41] **OMS,** Les estimations de la charge de TB et de TB-MR sont calculées par l'OMS en consultation avec les pays. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/fr/>, 29/11/18.
- [42] **Abhijit Maji , R.M., Anupam Kumar Mondal, Dharendra Kumar, Divya Bajaj, Anshika Singhal, Gunjan Arora, Asani Bhaduri1, Andaleeb Sajid1, Sugandha Bhatia, Sompal Singh, Harshvardhan Singh, Vivek Rao, Debasis Dash, E Baby Shalini, Joy?Sarojini Michael, Anil Chaudhary, Rajesh S. Gokhale1 & Yogendra Singh,** Expression profiling of lymph nodes in tuberculosis patients reveal inflammatory milieu at site of infection. *SCIENTIFICS REPOTRTS*, 2015.

- [43] **Lahcen Y et al.** Tuberculose ganglionnaire : aspects diagnostiques et évolutifs à propos de 197 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014.
- [44] **Bennamane K et al.** La tuberculose ganglionnaire à propos de 20 cas: aspects clinique, thérapeutique et évolutif. . *Revue des Maladies Respiratoires*, 2014.
- [45] **Ghizlane Hamzaoui, L.A., Hafsa Sajjai, Hind Serhane, Nezha Moumen, Abdellah Ennezari, Abdelhaq Alaoui Yazidi,** Tuberculose ganglionnaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques, à propos de 357 cas. *PANAM Journal*, 2014.
- [46] **Ramakrishnan L.** Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. . *Nat Rev Immunol.* , 2012.
- [47] **Russell DG, C.P., Kim MJ, Allain S, Altare F,** Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat Immunol*, 2009.
- [48] **O'Garra A, R.P., McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP.** , The immune response in tuberculosis. . *Annu Rev Immunol*, 2013.
- [49] **Fraisse P.** Diagnosis of latent tuberculous infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects) *Revue des Maladies Respiratoires*, 2012.
- [50] **Herrmann JL, T.L., Nigou J, Giquel B, Puzo G, Lagrange PH, Neyrolles O.,** The role of human dendritic cells in tuberculosis: protector or non-protector? *Rev Mal Respir*, 2006.
- [51] **Otto Brändlia, G.P.h., Thierry Rochatc, Jean-Pierre Zellwegerd,** Clinique et diagnostic de la tuberculose. *Forum Med Suisse*, 2009.
- [52] **A.Moustarhfir Elidrissi,** La tuberculose ganglionnaire périphérique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017.
- [53] **Morad.S et al.** Profil étiologique et évolutif de la tuberculose extrapulmonaire. *Méd. Mal. Infect*, 2013.

- [54] **El bied B, A.H., Mokahli S, Aichane, A Bouayad Z, Bellekhal N**, La tuberculose ganglionnaire à propos de 240 cas,. Revue des Maladies Respiratoires, 2007.
- [55] **Davies, P.D.**, Tuberculosis Diagnosis. Elsevier Inc, 2017.
- [56] **Habiba, T.**, La tuberculose ganglionnaire cervicale : Etude rétrospective à propos de 150 cas. Thèse de médecine. , 2017.
- [57] **Hochedez P et al.** Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH, Pathologie Biologie. 2003.
- [58] **Ben M’hamed R et al.** La tuberculose ganglionnaire chez les enfants vaccinés : étude prospective à propos de 23 cas, . Thèse de médecine., 2013.
- [59] **Ndongo S, Ndiaye FS, Vickola JA, Sougou MS, Pouye A, Ka MM, Diop TM.** Profil étiologique des adénopathies cervicales en Médecine Interne : étude de 66 observations à Dakar. Med Trop, 2009.
- [60] **Ketata W, e.a.**, Les tuberculoses extrapulmonaires. Rev Pneumol Clin, 2014.
- [61] **Hochedez P, Z.V.**, Truffot C, Ansart S, Caumes É, TubianaR, et al., Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, bio-logiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. PatholBiol 2003.
- [62] **Hantous-Zannad S, Z.A., Néji H, Attia M, Baccouche I, Ben Miled-M’rad K. ,** Apport de l’imagerie dans la tuberculose thoracique. . Revue de pneumologie clinique. , 2015.
- [63] **Fockyee C, B.C., Daou S, Soussan M, Brauner M, Bouvry D, Brillet P-Y.,** Imagerie de la tuberculose pulmonaire. . EMC - radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale 2013.
- [64] **Dautzenberg, B.**, Tuberculose thoracique. La revue du praticien 2002.
- [65] **W.H.O.**, Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. 2009.

- [66] **Benmansour N et al.** Tuberculose ganglionnaire cervicale :place de la chirurgie. Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. , 2009.
- [67] **E. Bouvet et al.** Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Rev Mal Respir, 2003.
- [68] **R.Yahiaoui,** Comparaison du QuantiFERON-TB-Gold in-tube et de l'intradermoréaction à la tuberculine dans l'aide au diagnostic. Rev Mal Respir, 2017.
- [69] **C.Vincelet, Tuberculose et BCG :** mise en oeuvre de la recommandation vaccinale sur les territoires franciliens,. Rev épidémiol et santé Pub 2016.
- [70] **Mori T, S.M., Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. ,** Specific detection of tuberculosis infection: an interferon based assay using new antigens. . Am J Respir Crit Care Med Trop, 2009.
- [71] **Diel R, G.D.,** Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al., Interferon release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. . Eur Respir J, 2011.
- [72] **Jabri H, e.a.,** Les moyens diagnostiques de la tuberculose. . Rev Pneumol Clin, 2016.
- [73] **Kamana NK, W.A., Sachdeva RK, Kalra N, Rajawanshi A.,** Tuberculosis is the leading cause of lymphadenopathy in HIV infected persons in India: Results of a fine-needle aspiration analysis. Scand J Infect Dis, 2010.
- [74] **Jha BC el al.** Cervical tuberculous lymphadenopathy: Changing clinical pattern and concepts in management. Postgrad Med J, 2011.
- [75] **Cheng A, F.M.e.a.,** Rapid diagnosis of Mycobacterial cervical adenitis using auramine. . Otolaryngology Head and Neck Surgery 2003.
- [76] **C.Guimond,** Description des pratiques en matière de prise en charge de la tuberculose maladie. Rev Mal Resp 2016.

- [77] **Minion J, M.P., Ramsay A, Menzies D, Greenaway C.**, Comparison of LED and conventional fluorescent microscopy for detection of acid fast bacilli in a low incidence setting. . PLoS One, 2011.
- [78] **Benmansour N, O.A., Elalami MN**, Tuberculose ganglionnaire cervicale :Place de la chirurgie, . Journal Rev Laryngol Otol Rhinol., 2009.
- [79] **A, M.**, Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Rev Mal Respir, 2003.
- [80] **Kishore Reddy VC, A.S., Prasad CE, Srinivas A, Triveni B,Gokhale S, et al. ,** Mycobacterial culture of fine needle aspirate — a useful tool in diagnosing tuberculous lymphadenitis. Indian J Med Microbiol, 2008.
- [81] **Knox J, L.G., Wong JSJ, Trevan PG, Karunajeewa H. ,** Diagnosis of tuberculous lymphadenitis using fine needle aspiration biopsy. Intern Med J 2012.
- [82] **Piersimoni C, O.A., Benacchio L, Scarparo C. ,** Current perspectives on drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex: the automated non-radiometric systems. . J Clin Microbiol, 2007.
- [83] **Gravet A, S.N., Habermacher J, Moser A, Lohmann C,Schmitt F, et al.**, Culture and susceptibility testing of mycobacterial with Versa TREK. Pathol Biol 2011.
- [84] **Boehme C, N.P., Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F,et al. ,** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. N Engl J Med 2010.
- [85] **Tritar C et al.** Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire . La tunisie Medicale, 2014.
- [86] **Iwnetu R, v.d.H.J., Woldeamanuel Y, Asfaw M,Gebrekirstos C, Negussie Y, et al.**, Is tuberculous lymphadenitis over-diagnosed in Ethiopia? Comparative performance of diagnostic tests for mycobacterial lymphadenitis in a high-burden country. . Scand J Infect Dis, 2009.

- [87] **Boehme C, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, TahirliR, et al.** Feasibility, diagnostic accuracy and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicenter implementation study. . Lancet, 2011.
- [88] **Slim-Saidi L, M.-Z.E., Ghariani A, Tritar F. ,** Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. Rev Pneumol Clin, 2015.
- [89] **S.K.e.,** Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. . Cochrane Database Syst Rev 2013.
- [90] **ABBASSI, D.H.,** Prise en charge de la tuberculose ganglionnaire Culture, typage et antibiogramme. THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE Option : ORL et chirurgie cervico-faciale, 2013.
- [91] Prevention., C.f.D.C., Updated guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection — United States, 2010. Morb Mortal Weekly Report, 2010.
- [92] **Dr. Arrazola de Oñate Wouter, P.B.P.,** Prof. Colebunders Robert, Dr. Groenen Guido, Dr. Mouchet Françoise, Prof. Peleman Renaat Prof. Sergysels Roger, Dr. Van Bleyenbergh Pascal, Dr. Van Den Eeckout , Vandercam Bernard, Prof. Van Vooren Jean Paul, Dr. Wanlin Maryse., Diagnostic et traitement de la tuberculose, Manuel pratique destiné au corps médical. JP Van Vooren – FARES asbl, 2010.
- [93] **Melenotte C, e.a.,** Diagnostic des adénites infectieuses. Rev Med Interne, 2015.
- [94] **Reyt E et Righini C.** Adénopathies cervicales. . Encycl. Med Chir., 2006.
- [95] **Labrouhe C, Favre E et Bertrand JC.** Adénopathies cervicofaciales. Encycl Méd Chir. Stomatologie, 2000.
- [96] **M.Onzuka,** HmuS from Yersinia pseudotuberculosis is a non-canonical heme-degrading enzyme to acquire iron from heme, . Biochimica Biophysica Acta., 2017.

- [97] **JP Van Vooren.** Diagnostic et traitement de la tuberculose. Manuel pratiqueRecommandations destinées au corps médical. . Fares asbl, 2015.
- [98] **Hawkey CR, Yap T, Pereira J, et al.** Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIVuninfected patients with lymph node tuberculosis. . Clin Infect Dis 2005.
- [99] **Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al.** Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. . Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002.
- [100] **WHO.,** Treatment of tuberculosis, guidelines. 4th ed. 2010.
- [101] **Ben Amar J, e.a.,** Traitement de la tuberculose. . Rev Pneumol Clin, 2014.
- [102] **Khan FA, M.J., Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD,et al. ,** Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfectedpatients: a systematic review and meta-analysis. . Clin InfectDis 2010.
- [103] **Van Loen Hout-Rooyachers JH, L.R., Richter C, Verbeek ALM. ,** Shortening the duration of treatment for cervical tuberculosis lymphadebitis. . Eur Respir J. , 2000.
- [104] **Rawle F, N.k., David P. ,** cervical tuberculosis (Scofula) : A case report. . J Oral Maxillofac Surg, 62 2004.
- [105] **Fraisse P.** La tuberculose, le patient, le médecin et la société. Rev Mal Respir 2013.
- [106] **M. Abouda, F.Y., M. Triki, H. Kammoun,H. Khouani, M.R. Charf,** Prévention de la Tuberculose. Rev Pneumol Clin, 2015.
- [107] **Chouaïd C, A.F.,** Organisation de la lutte anti-tuberculeuse : la mobilisation des pneumologues. Rev MalRespir 2004.
- [108] **Alimuddin Z, R.M., Hafner et Von Reyn C. ,** Currentconcept: tuberculosis. . N Engl J Med 2013.
- [109] **Gradmann C.** Robert Koch and the white death: from tubercu-losis to tuberculin. . Microbes Infect 2006.

- [110] **Billya C, L.-B.D.**, Vaccin BCG et place de l'intradermoréaction en 2006. . Rev Med Interne 2007.
- [111] **Alimuddin Z, R.M., Hafner et Von Reyn C.** , Current concept : tuberculosis. . N Engl J Med 2013.
- [112] **Fraise P, G.t.d.I.S.**, Traitement des infections tuberculeuses latentes. . Rev Mal Respir, 2012.
- [113] **OMS**, Mise en œuvre de la stratégie pour mettre fin à la tuberculose : points essentiels. 2016.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
 - ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 02

سنة : 2019

داء السل العقدي اللمفاوية: التوصيف الوبائي، المقاربة التشخيصية، الرعاية الطبية والوقاية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيد خليل الله الرزازي
المزاد في 17 شتنبر 1993 بطوكيو

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : السل العقدي اللمفاوي؛ التتورس؛ العلاج الرباعي؛ السل

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة سكيمة الحمزاوي

مشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية