

Année: 2020

Thèse N°: 415

ASSOCIATION ENTRE LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :16/01/2020

PAR

Monsieur Sami MOKHLIS

Né le 02 Juillet 1994 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer broncho-pulmonaire, Tuberculose pulmonaire,
Association entre TP et CBP

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed ABID

Professeur de Pneumophtisiologie

Madame Hanane EL OUZZANI

Professeur de Pneumophtisiologie

Monsieur Adil ZEGMOUT

Professeur de Pneumophtisiologie

Madame Mouna SOUALHI

Professeur de Pneumophtisiologie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Co-Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* ***Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation- Doyen de 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_____

Décembre 1992

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

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

* Enseignants Militaires

Mars 1994

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

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)

* **Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

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

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

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
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 OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoubba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU 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.

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* 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 OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	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. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

DEDICACES

A ALLAH

*Le tout puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'a son prophète
Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui
nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

Je dédie cette thèse ...

À

FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À

SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.***

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

À TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

***Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service Santé***

*En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

***Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V
– Rabat***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Taoufiq AMEZIANE

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

BOULAHYA Abdellatif

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

Monsieur le Colonel Major ABDERRAZAK SABIR

Médecin Chef DE 3eme Hôpital de Laayoune

***En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération***

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à :

À mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mon cher frère

Tu sais que l'amour fraternel que je te porte est sans limites. Je te dédie ce travail en témoignage de cet amour et de la tendresse que j'ai à ton égard. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur.

A mon oncle Hassan

Je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien durant mes études universitaires. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

A toute ma famille, oncles, tantes et leurs conjoints(es), cousins et cousines maternels et paternels

Je vous remercie toutes et tous pour votre support, je vous en suis reconnaissante.

A mes très chers amis

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Professeur ABID Ahmed

Professeur de Pneumo-physiologie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marqué mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame EL OUAZZANI Hanane

Professeur de Pneumo-physiologie

Je suis très heureux de l'honneur que vous m'avez fait en témoignant un vif intérêt pour ce travail. Vous m'avez guidé en me conseillant et en consacrant une partie de votre temps précieux. Nous avons pris un grand plaisir à travailler avec vous, nous avons beaucoup appris à vos côtés et nous vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance pour tout cela.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A notre maître Co-Rapporteur de thèse

Monsieur ZEGMOUT Adil

Professeur de Pneumo-physiologie

Je suis très heureux de l'honneur que vous m'avez fait en témoignant un intérêt pour ce travail.

Vous m'avez réservé à chaque fois un accueil aimable et bienveillant. Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous. Veuillez trouver ici, cher maître, l'assurance de mon admiration et de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame Mouna SOUALHI

Professeur de Pneumo-physiologie

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de cet honorable jury. J'ai été impressionné par votre amabilité, et votre abnégation. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur SEKHSOKH Yassine
Professeur de Microbiologie

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.

Vos qualités professionnelles et humaines vous valent le respect de tous.

Vous êtes toujours au service des étudiants et de la médecine. Recevez cher maître l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande admiration.

A notre maître et juge de thèse

Madame CHADLI Mariama

Professeur de Microbiologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession. Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grande déférence.

A toute l'équipe du service de pneumologie de l'hôpital Militaire :

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.



***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Abréviations

ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
BAAR	: Bacille acido-alcool-résistant.
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin.
BK	: Bacille de Koch.
CBNPC	: Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules
CBP	: Cancer broncho-pulmonaire
CRP	: Protéine C réactive.
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IDR	: Intradermo-réaction à la tuberculine.
IGRA	: Interferon gamma releasing assay.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
ITK	: Tyrosine Kinase Inhibitor
NFS	: Numération formule sanguine.
PBP	: Ponction biopsie pleurale.
PCR	: Polymerase Chain reaction
PCR	: Polymerase chain reaction.
PNLT	: Programme national de lutte antituberculeuse.
RH	: Rifampicine, Isoniazide.
RHZE	: Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide, Ethambutol.
TB-MR	: Tuberculose multirésistante.
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tuberculose extra-pulmonaire.
TP	: Tuberculose pulmonaire.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VS	: Vitesse de sédimentation.



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1 : Incidence de TP dans les pays avec au moins 100 000 nouveaux cas en 2019	9
Figure 2 : Incidence de la TP en 2019.....	9
Figure 3 : Statistiques de la tuberculose pulmonaire au MAROC en 2019.....	11
Figure 4 : Estimations de la charge de la TP en 2019 au Maroc.....	11
Figure 5 : Incidence, cas notifiés selon la tranche d'âge et le sexe en 2019.....	12
Figure 6 : Incidence, nouveaux cas et rechutes, et l'incidence de la TP chez les sujets VIH positifs	13
Figure 7 : Équilibre physiopathologique lors de la tuberculose. HSR : hypersensibilité retardée; VIH: virus de l'immunodéficience humaine	15
Figure 8 : Formation et progression du granulome lors d'une infection à M. tuberculosis [35]	16
Figure 9 : Examen direct : cette photomicrographie montre des bacilles de M.tuberculosis repérés par la méthode de coloration de Ziehl-Neelsen	20
Figure 10 : Culture de Mycobacterium tuberculosis : colonies en 'chou-fleur'[88].....	22
Figure 11 : Technique d'injection et d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine [98]..	30
Figure 12 : Nombre de cas de cancer pulmonaire.....	38
Figure 13 : Répartition des incidences du CP selon la tranche d'âge	38
Figure 14 : incidence annuelle de l'association tuberculose néoplasie (2016-2019)	59
Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe.....	60
Figure 16 : Répartition des patients de notre série selon l'âge	61
Figure 17 : Répartition des patients selon la notion de tabagisme.....	62
Figure 18 : Répartition selon la présence d'ATCD de tuberculose	63
Figure 19 : Répartition selon les antécédents des patients	64
Figure 20 : Répartition selon les symptômes cliniques respiratoires et généraux	67
Figure 21 : Répartition selon le score de Performance Statut de l'OMS	67
Figure 22 : Répartition des cas selon le type de lésions radiologiques	70

Figure 23 : Radio pulmonaire de face montrant une opacité hétérogène périphérique au niveau du tiers inférieur du poumon gauche avec infiltrat hilo axillaire droit associée a un épanchement minime droit	70
Figure 24 : Répartition selon les lésions radiologiques associées.....	71
Figure 25 : Répartition selon la latéralité des lésions néoplasiques et tuberculeuses	72
Figure 26 : TDM thoracique montrant une masse de contours polylobés, segment ventral du LSD mesurant 32mm x 42mm, avec des nodules et micronodules satellites reposante sur la scissure, associée à un infiltrat nodulaire et micronodulaire du Fowler droit.	73
Figure 27 : Schéma montrant les différents moyens de diagnostic de la tuberculose dans notre étude.	76
Figure 28 : Répartition selon l'aspect endoscopique	77
Figure 29 : Moyens de confirmation du cancer du poumon.....	79
Figure 30 : Répartition des patients selon le stade du cancer	80
Figure 31 : Répartition selon la localisation des métastases.....	82
Figure 32 : Répartition selon les moyens thérapeutiques utilisés chez nos patients	83
Figure 33 : Effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses.....	84
Figure 34 : Schéma montrant le délai d'apparition entre la TP et le CP	86
Figure 35 : Espérance de vie des patients.....	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractères culturels et biochimiques des mycobactéries du groupe tuberculeux.....	26
Tableau 2 : comparaison des caractéristiques IGRA/IDR	32
Tableau 3 : régime thérapeutique des nouveaux cas de tuberculose au Maroc	35
Tableau 4 : Présentation et posologie des principaux antibacillaires.....	36
Tableau 5 : Les différentes combinaisons des antibacillaires	36
Tableau 6 : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du 18FDG TEPs dans le diagnostic de l'extension ganglionnaire médiastinale des cancers broncho-pulmonaires primitifs [100], [101].....	44
Tableau 7 : Répartition des patients selon le nombre de cas découvert chaque année	59
Tableau 8 : Répartition des patients selon le sexe	60
Tableau 9 : Répartition des patients de notre série selon l'âge.....	61
Tableau 10 : Répartition des patients selon la notion de tabagisme	62
Tableau 11 : Paramètres démographiques et Antécédents du groupe d'étude et des témoins.....	65
Tableau 12 : Répartition selon les symptômes cliniques respiratoires et généraux.....	66
Tableau 13 : Signes fonctionnels et généraux et données de l'examen clinique du groupe d'étude et des témoins.....	69
Tableau 14 : Caractéristiques radiologiques du groupe d'étude et le groupe témoins	74
Tableau 15 : Valeur de la CRP du groupe d'étude et témoin.....	75
Tableau 16 : Aspects endoscopiques entre le groupe témoin et le groupe d'étude	77
Tableau 17 : Moyens de confirmation du cancer broncho-pulmonaire	78
Tableau 18 : Répartition des cas selon le type histologique.....	79
Tableau 19 : Moyens de confirmation, types histologiques et stades des cancers pulmonaires du groupe témoin et du groupe d'étude.....	81
Tableau 20 : Présence de métastases chez le groupe d'étude et le groupe témoins	82
Tableau 21 : Moyens thérapeutiques et interactions médicamenteuses du groupe d'étude et du groupe témoins	85

Tableau 22 : Délais hospitalier, diagnostique et thérapeutique du groupe d'étude et du groupe témoins.....	87
Tableau 23 : Répartition selon l'évolution et l'espérance de vie.....	88
Tableau 24 : Evolution à court terme et à long terme chez le groupe d'étude et le groupe témoin	89
Tableau 25 : Facteurs associées à l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire.....	91
Tableau 26 : Facteurs pronostique de l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire.....	92
Tableau 27 : Tableau montrant le délai d'apparition du CP et de la TP dans les études anciennes	95
Tableau 28 : Comparaison avec les études antérieures selon le sexe	95
Tableau 29 : Comparaison avec les études antérieures en fonction de l'age	96
Tableau 30 : Comparaison en fonction de la notion de tabagisme	96
Tableau 31 : Répartition selon la notion de contagé tuberculeux en comparaison avec des études antérieures	97
Tableau 32 : Fréquence de l'association tuberculose diabète d'après certaines études nationales.....	98
Tableau 33 : Moyens de confirmation du diagnostic de tuberculose pulmonaire en comparaison avec les études antérieures	101
Tableau 34 : Traitement de référence en comparaison avec les anciennes études	103



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES ET RAPPELS	4
I. Physiopathologie	5
II. Tuberculose	7
A. Epidémiologie	7
1. À l'échelle mondiale	7
2. Situation Epidémiologique de la Tuberculose au Maroc	10
B. Pathogénie de la tuberculose	14
C. Clinique	17
D. Radiologie	18
E. Diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie	18
1. Prélèvements.....	18
2. Traitement des échantillons : décontamination et fluidification	19
3. La microscopie.....	19
4. La Culture.....	21
5. Systèmes de cultures non commercialisés.....	23
a. La technique Microscopic observation drugsuceptibility (MODS)	23
b. Test à la nitrate réductase : NRA	23
c. Méthodes colorimétriques (colorimetric redoxindicateur [CRI])	24
6. Identification des espèces mycobactériennes	24
a. Caractères biochimiques	24
b. Nouvelles méthodes antigénique par immunochromatographie	26
c. Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse	27
7. Techniques de biologie moléculaire	27
a. Test Xpert MTB/RIF®	27

b. Test d'hybridation inverse sur bandelettes (Le test Genotype MTBDR®plus, Hain LifeScience).....	28
F. Tests immunologiques	28
a. Intradérmoréaction à la tuberculine (IDR ou Tubertest).....	28
b. Tests sanguins (tests IFN-gamma) et le Quantiféron.....	31
c. Avantages des IGRAs	31
d. Limites des IGRAs.....	31
G. Histologie	32
H. Autres examens complémentaires	33
I. Traitement	33
III. Néoplasie	37
A. Epidémiologie	37
1. À l'échelle mondiale	37
2. Au Maroc	39
B. Anatomo-pathologie	39
C. Diagnostic clinique	40
1) Dépistage	40
2) Circonstances de découverte	40
D. Imagerie	43
E. Histologie	44
F. Bilan pré-thérapeutique	45
1. Bilan d'extension	45
a. Bilan d'extension des CNPC	45
b. Bilan d'extension des CPC	46
2. Bilan fonctionnel	47
G. Traitement	48
1. But du traitement	48

2. Stratégies thérapeutiques	48
3. Evaluation de la thérapeutique et suivi post thérapeutique	53
MATÉRIELS ET MÉTHODES	54
I-Présentation de l'étude.....	55
II- Méthodes d'études	56
III. Analyse statistique	57
RÉSULTATS	58
I. Incidence annuelle au service de pneumologie	59
II. Caractéristiques des patients	60
A. Répartition selon le sexe	60
B. Répartition selon l'âge	61
C. Antécédents	62
1. Habitudes toxiques	62
2. ATCD de néoplasie	62
3. ATCD de la tuberculose.....	63
4. Contage tuberculeux	63
D. Terrain des patients	63
1. Diabète	63
2. Autres tares	64
E. Comparaison des caractéristiques démographiques et des ATCD entre les groupes ...	64
III. Aspects cliniques.....	66
A. Symptômes cliniques	66
1. Signes respiratoires	66
2. Signes généraux	66
B. Examen clinique	67
C. Comparaison des caractéristiques démographiques et des ATCD entre les groupes ...	68
IV. Aspect radiologiques	69

A. Etude selon le type des lésions sur la radiographie thoracique	69
B. Aspects scannographiques du néoplasie pulmonaire	71
C. Etude selon la localisation des lésions radiologiques	72
D. Comparaison des caractéristiques radiologiques entre les groupes	74
V. Biologie	75
A. Hémogramme	75
B. CRP.....	75
C. Sérologie VIH.....	75
VI. Bactériologie	75
VII. Endoscopie	76
VIII. Histologie	78
A. Les moyens de confirmation diagnostique	78
1. La biopsie bronchique	78
2. La biopsie scanno-guidée	78
3. La biopsie d'un élément périphérique (ADP cervicale, plèvre...)	78
B. Histologie	79
C. Stade du cancer	80
D. Comparaison des groupes selon l'histologie	80
IX. Bilan d'extension	81
X. Aspect thérapeutique	83
A. Traitement des cancers broncho-pulmonaires	83
B. Traitement de la tuberculose pulmonaire	84
C. Interactions médicamenteuses et complications	84
D. Comparaison de l'aspect thérapeutique entre les groupes	85
XI. Délai de prise en charge médicale	85
A. Délai de diagnostic	85
B. Délai thérapeutique	86

C. Délai hospitalier	86
D. Comparaison des délais de prise en charge entre les groupes.....	87
XII. Evolution – Pronostic	87
1. évolution à court terme	87
2. évolution à long terme	88
3. Comparaison de l'évolution entre les groupes.....	89
XIII. Analyse statistique	90
A. Facteurs associées à l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire	90
B. Facteurs pronostique de l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire	92
DISCUSSION	93
I. Aspect épidémiologique.....	94
A. Incidence de l'association TP/CBP	94
B. Délai d'apparition entre TP et CP	94
II. Aspect démographique	95
A. Etude selon le sexe	95
B. Etude selon l'âge	96
III. Aspect clinique	96
A. Les antécédents	96
1. Tabagisme	96
2. ATCD de tuberculose et de la notion de contagé tuberculeux	97
3. Diabète	98
B. Symptômes cliniques	98
1. Signes respiratoires	98
2. Signes généraux	99
IV. Aspect radiologique	99

V. Aspect biologique	100
VI. Aspect bactériologique.....	101
VII. Aspect endoscopique	101
VIII. Aspect histologique	102
IX. Aspect thérapeutique.....	103
X. Conséquences de l'association TP et CP	104
A. Interactions médicamenteuses	104
B. Conséquences sur la durée de séjour	105
C. Conséquences sur le délai de diagnostic	105
D. Conséquences sur l'instauration du traitement	106
E. Conséquences sur la mortalité	106
XI. Discussion de la méthode.....	106
A. Les forces de l'étude.....	106
B. Les limites de l'étude	107
CONCLUSION	108
RESUMES	110
ANNEXES	114

INTRODUCTION

Le cancer du poumon (CP) représente un problème majeur de santé publique. C'est la principale cause de décès liés au cancer dans le monde, avec 1,3 million de décès par an [1], [2]. La tuberculose pulmonaire (TP) est une autre cause de morbidité et de mortalité, en particulier dans les pays en développement [3].

Le CP et TP ont une relation complexe. La tuberculose a longtemps été suspectée d'augmenter le risque de cancer pulmonaire tandis que le cancer et ses traitements sont des facteurs susceptibles de favoriser la réactivation d'une tuberculose.

L'augmentation des carcinomes pulmonaires chez les patients atteints de tuberculose est liée à l'immunosuppression induite par l'infection. Il a été suggéré que l'inflammation et la fibrose pulmonaire causées par la tuberculose peuvent induire des dommages génétiques, qui augmentent le risque de cancer pulmonaire [4]–[7].

Les personnes immunodéprimées présentent un risque plus élevé de développer une tuberculose active. La néoplasie ou la chimiothérapie sont à l'origine de cette immunosuppression, entraînant ainsi une augmentation du risque de réactivation de la tuberculose chez les patients avec des tumeurs solides [8]–[11]. Dans une grande méta-analyse [[8], [12], le taux de développement de la maladie active a été multiplié par 9 chez les patients atteints des hémopathies malignes, des tumeurs solides du cou et du poumon par rapport aux patients ne présentant pas de malignité.

La coexistence simultanée ou séquentielle de la tuberculose pulmonaire et du cancer pulmonaire chez le même patient a été signalé dans diverses séries de cas et de plusieurs études cas-témoins [8], [13]–[21]. L'association entre ces deux maladies est importante, car les deux sont assez répandues et ont un impact majeur sur la santé publique.

L'association entre la tuberculose et le cancer pulmonaire varie selon les pays, les groupes ethniques et aussi les différentes régions [16]. Donc, il est important de connaître les caractéristiques de cette association dans notre pays.

La prise en charge thérapeutiques des patients ayant une association tuberculose et néoplasie pulmonaire est particulière et compliquée. Le traitement à visée anti-tumorale peut être difficile en association avec les antibacillaires en raison d'une majoration de la toxicité, d'une fréquence élevée des complications et des interactions médicamenteuses en particulier avec la Rifampicine [8], [22].

Nous nous proposons d'analyser de manière rétrospective les caractéristiques de l'association séquentielle ou simultanée de la tuberculose pulmonaire et les cancers pulmonaires primitifs.

Ainsi, notre étude avait comme buts :

L'objectif principal :

Le but de notre travail étant d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs à partir d'une série de 14 cas ayant une association de tuberculose pulmonaire et un cancer pulmonaire colligés dans le service de pneumologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Les objectifs secondaires :

- Connaissance de l'incidence de l'association tuberculose et néoplasie pulmonaire
- Connaître les facteurs associés et les facteurs pronostiques liés à l'association entre tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire
- Dégager les difficultés de la prise en charge basée surtout sur la prolongation des délais diagnostics et des délais de l'instauration du traitement.
- Recueillir les informations sur la morbidité et la mortalité des patients
- Connaissance de la fréquence et la gestion des interactions médicamenteuse et des complications liées aux traitements engendrées.



***GENERALITES
ET RAPPELS***

I. Physiopathologie :

L'association tuberculose et cancer broncho-pulmonaire peut survenir dans différentes situations. Il peut s'agir d'un développement simultané des deux maladies, ou bien du développement de cancer au sein d'une lésion tuberculeuse ancienne, comme il peut s'agir d'une infection tuberculeuse secondaire chez un patient atteint par un cancer.

Il est bien connu que les patients atteints de cancer sont plus exposés au développement de TBC que la population générale. Ceci s'explique principalement par l'effet immunosuppresseur secondaire aux traitements systémiques anti cancéreux, ou bien par le dysfonctionnement du système immunitaire associé à certaines pathologies tumorales

Les mécanismes physiopathologiques de cette relation n'ont pas été entièrement élucidés. Cependant, il y a de nombreuses preuves précliniques et cliniques suggérant que les réactions inflammatoires chroniques favorisent le développement et la progression du cancer à travers différents mécanismes.

Certaines hypothèses relient les dommages subis par l'ADN de l'épithélium pulmonaire à l'implication des radicaux libres et le maintien d'un réseau de cytokine pro-inflammatoire et immunosuppreur [6], [23], [24]. La réponse inflammatoire intense contre les mycobactéries a la capacité de générer des lésions tissulaires. Les symptômes respiratoires peuvent durer des mois avant le diagnostic clinique de la tuberculose et le traitement implique au moins 6 à 9 mois. Pendant cette période prolongée, il a été démontré que le mycobacterium tuberculosis induit la libération de médiateurs inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF), INF- γ , IL-1, IL-2 et IL-12 [25], [26]. Ce qui explique comment l'inflammation peut être conçue comme un initiateur ou un promoteur du cancer.

De même, il a été prouvé de façon expérimentale que le Mycobacterium tuberculosis (MT) est capable d'induire des altérations de l'ADN par la production d'oxyde nitrique et des dérivés réactifs d'oxygène [27]–[30]. Des études récentes ont montré que MT induit la synthèse de BCL-2, inhibant ainsi les phénomènes d'apoptose cellulaire [31]. D'autres études expérimentales ont mis en évidence la production de facteur de croissance vasculaire endothéliale par les cellules mononuclées mises en incubation avec une protéine purifiée dérivant de la tuberculine [32].

En outre, le processus de réparation tissulaire est caractérisé par des niveaux d'activités élevés des fibroblastes. La fibrose produite peut être impliquée dans le développement du CP, et ce à travers la production de TGF- β , IL-4, IL-10, IL-3 et IL-13 [6], [25].

Certaines observations suggèrent l'existence d'une relation entre la Tb pulmonaire et les mutations de l'EGFR chez les patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire. Toutefois, la pathophysiologie détaillée reste à étudier. Tous ces facteurs montrent bien que la tuberculose favorise les phénomènes de cancérogenèse.

II. Tuberculose :

A. Epidémiologie :

1. À l'échelle mondiale :[33]

La tuberculose est l'une des premières causes mondiales de mortalité par maladie infectieuse. Au niveau mondial, en 2019, on estime que 10,0 millions de personnes (fourchette de 8,9 à 11,0 millions) sont tombées malades de tuberculose. Ainsi qu'il y a eu 1,2 million de décès (fourchette, 1,1-1,3 million) dus à cette infection parmi les personnes séronégatives, et 208 000 décès (fourchette, 177 000-242 000) parmi les personnes séropositives.[33]

La tuberculose touche les personnes des deux sexes et de tout âge, mais la charge la plus élevée se situait chez les hommes adultes, et représentaient 56% de l'ensemble des cas de tuberculose en 2019 ; en outre, les femmes adultes représentaient 32% et les enfants 12% des cas. Parmi tous les cas de tuberculose, 8,2 % étaient des personnes vivant avec le VIH.

Géographiquement, en 2019, la plupart des cas de tuberculose étaient, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), situé dans les régions de l'Asie du Sud-Est (44%), l'Afrique (25 %) et l'Europe occidentale Pacifique (18%), avec des parts plus faibles dans la Méditerranée orientale (8,2%), l'Amérique (2,9 %) et le reste de l'Europe (2,5 %). [33]

Huit pays représentaient les deux tiers du total mondial : L'Inde (26%), Indonésie (8,5%), la Chine (8,4%), Philippines (6,0%), Pakistan (5,7%), le Nigeria (4,4%), le Bangladesh (3,6%) et Afrique du Sud (3,6 %).[33]

La stratégie de l'OMS pour mettre fin à cette épidémie mondiale de tuberculose d'ici 2030 comprend les objectifs suivants :

- Une réduction de 90 % des décès dus à la tuberculose et
- Réduction de 80% de l'incidence de la tuberculose (nouveaux cas et rechutes par 100 000 habitants par an) entre 2015 et 2030 ; les étapes de 2020 sont des réductions de 35 % et 20 %, respectivement.

Actuellement, de nombreuses régions à forte prévalence de tuberculose ne sont pas en voie d'atteindre les objectifs fixés par l'OMS à la fin 2020.

Globalement, la réduction de l'incidence de la tuberculose entre 2015 et 2019 était de 9% (de 130 à 142 nouveaux cas pour 100 000 habitants), moins de la moitié de l'objectif de 2020.

De manière plus positive, la région européenne a déjà atteint cet objectif, avec une réduction de 21% entre 2015 et 2019, et la région africaine a fait d'énormes progrès, avec une réduction de 16 %. Au total, 78 pays sont en bonne voie pour atteindre l'objectif de 20 % en 2020.[33]

Parmi les 30 pays à forte charge de tuberculose, sept ont déjà atteint l'objectif (Cambodge, Éthiopie, Kenya, Namibie, la Fédération de Russie, l'Afrique du Sud et la République unie de Tanzanie) et trois autres sont en bonne voie pour le faire (Lesotho, Myanmar et Zimbabwe). [33]

La réduction globale du nombre de décès dus à la tuberculose entre 2015 et 2019 était de 14 %. La région européenne de l'OMS est en bonne voie pour atteindre l'objectif de 2020, avec une réduction de 31% de 2015 à 2019, et la région africaine a fait une bonne progression, en réalisant une réduction de 19%. Au total, 46 pays sont en bonne voie pour atteindre l'objectif de 35 % d'ici 2020 la réduction des décès dus à la tuberculose. [33]

Estimated TB incidence in 2019, for countries with at least 100 000 incident cases

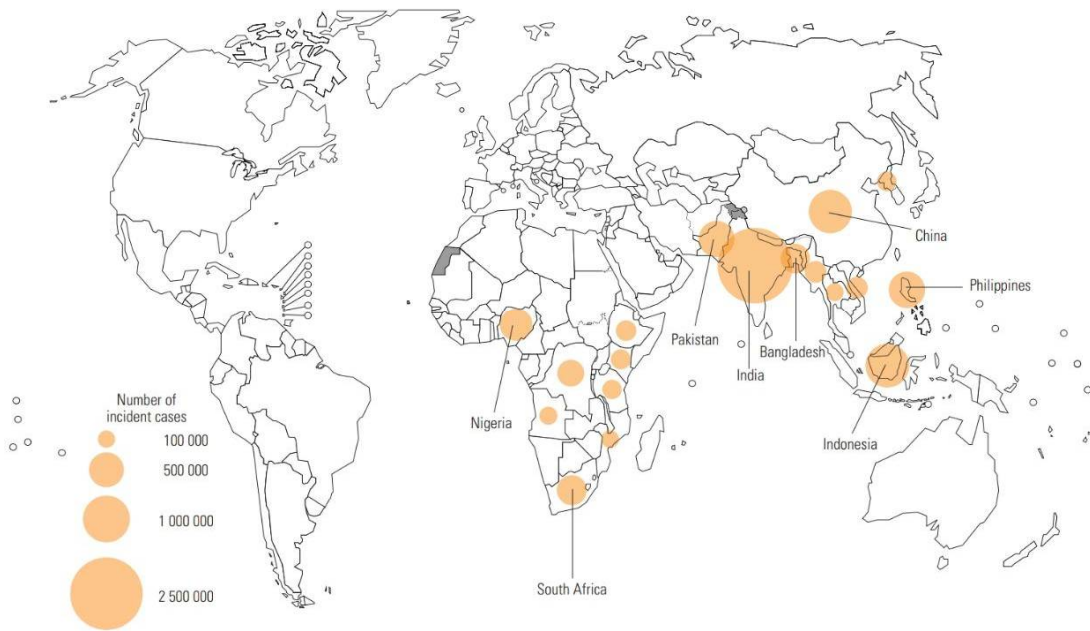


Figure 1 : Incidence de TP dans les pays avec au moins 100 000 nouveaux cas en 2019

Estimated TB incidence rates, 2019

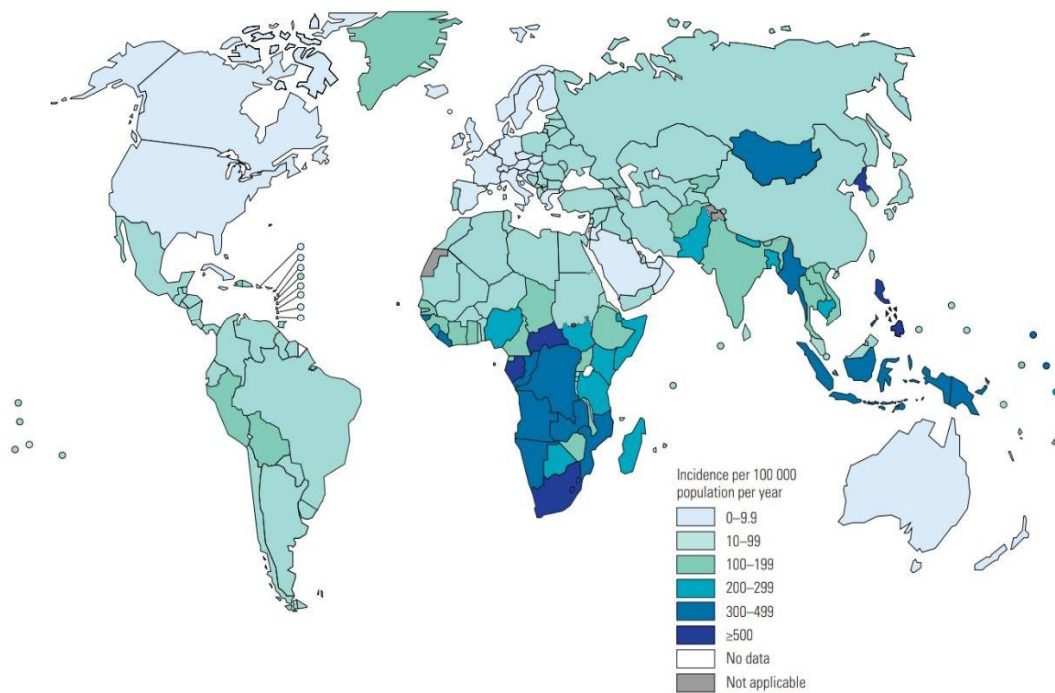


Figure 2: Incidence de la TP en 2019

2. Situation Epidémiologique de la Tuberculose au Maroc: [34]

En 2019, un total de 35000 cas de tuberculose, toutes formes confondues, a été notifié, soit une incidence de 97 cas pour 100 000 habitants. Le nombre de décès par TB était de 2974 cas. La proportion de la forme pulmonaire (TP) était la plus élevée en 2019, avec 52% des cas, contre 48% des cas de tuberculose extra-pulmonaire avec prédominance de la forme ganglionnaire et de la forme pleurale.[34]

En 2019, le pourcentage des tuberculoses confirmées bactériologiquement était de 86% des cas notifiés, alors qu'il était seulement 14% des tuberculoses diagnostiquées cliniquement. Dans les deux tiers des cas, la tuberculose touche des adultes jeunes entre 15 et 44 ans.[34]

En 2019, 57% des cas enregistrés concernaient des hommes, contre 36% pour les femmes, et 7% concernant les enfants de moins de 14 ans.

58 % des cas de la tuberculose notifiée sont concentrés dans 5 régions (Grand Casablanca, Tanger-Tétouan, Rabat- Salé-Zemmour-Zaër, Gharb- Chrarda-Beni-Hssen et Fès- Boulemane). L'incidence dans ces zones dépassant la moyenne nationale [34].

Selon la distribution géographique, il y a une prédominance des cas notifiés en milieu urbain, et surtout les quartiers défavorisés des grandes villes.

Selon le rapport de l'OMS de 2019, la TB-MR est estimée au Maroc à 1% (0,42-1,7%) des nouveaux cas, et 21% (18% - 23%) des cas déjà traités pour tuberculose. En 2019, 610 patients ont développé une tuberculose multirésistante ou ultrarésistante (soit 1.7 cas pour 100.000 habitants). [34]

Notification des cas de tuberculose, 2019

Total des nouveaux cas et rechutes	30 762
- % testés en utilisant un test de diagnostic rapide lors du diagnostic	9.5%
- % dont le statut VIH est connu	43%
- % pulmonaires	52%
- % confirmés bactériologiquement ^	86%
- % enfants âgés de 0 à 14 ans	7%
- % femmes	36%
- % hommes	57%
Total des cas déclarés	31 536

Figure 3: Statistiques de la tuberculose pulmonaire au MAROC en 2019

Estimations de la charge de TB*, 2019

	Nombre	(Taux pour 100 000 habitants)
Incidence totale de la TB	35 000 (30 000-41 000)	97 (83-112)
Incidence de la TB chez les VIH positives	450 (130-950)	1.2 (0.36-2.6)
Incidence de TB-MR/RR**	610 (330-970)	1.7 (0.89-2.7)
Mortalité de la TB chez les VIH négatives	2 900 (1 800-4 300)	7.9 (4.8-12)
Mortalité de la TB chez les VIH positives	74 (21-160)	0.2 (0.06-0.44)

Figure 4: Estimations de la charge de la TP en 2019 au Maroc

Incidence, Cas notifiés selon le tranche d'âge et le sexe, 2019

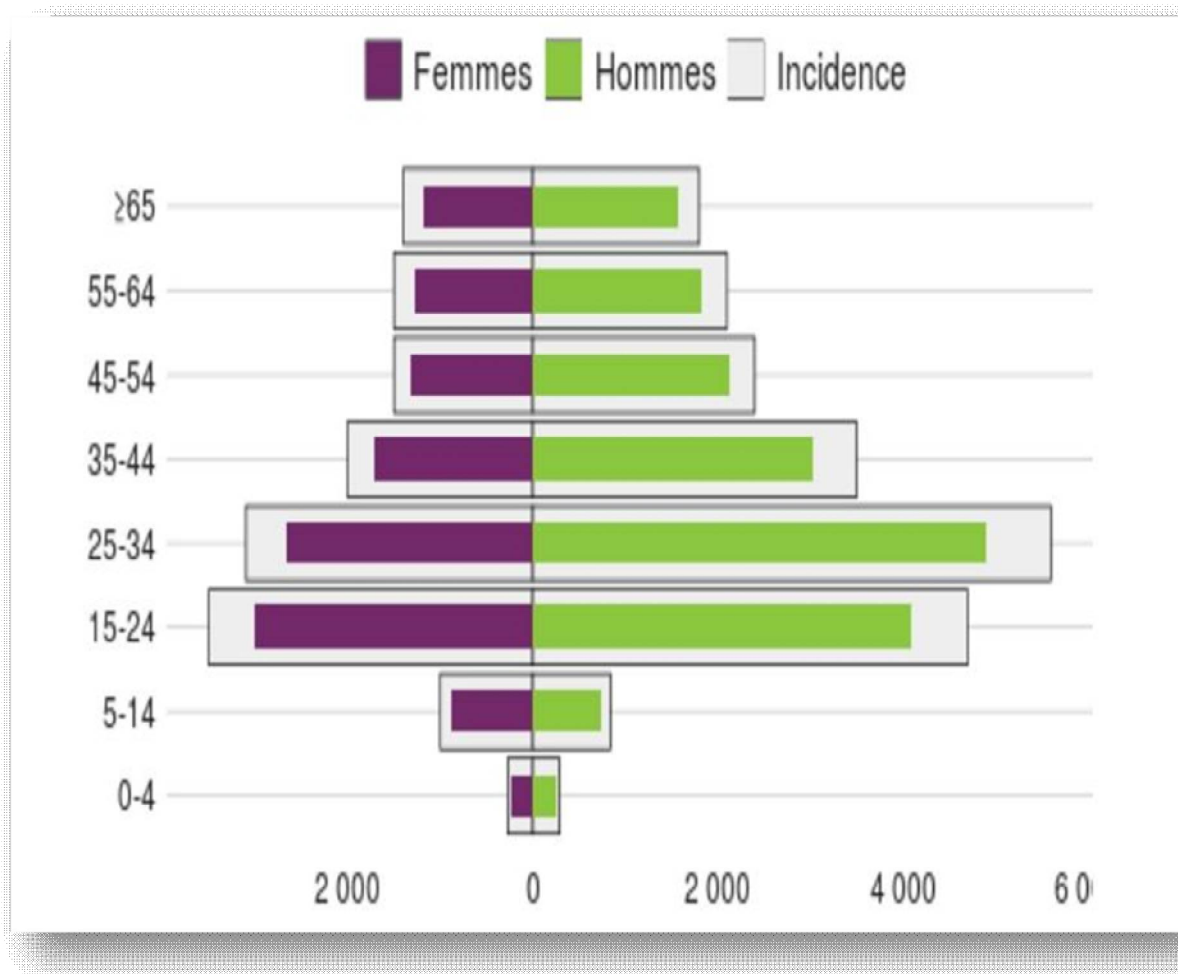


Figure 5: Incidence, cas notifiés selon la tranche d'âge et le sexe en 2019

Incidence, Nouveaux cas de TB et rechutes déclarés, Incidence de la TB chez les VIH positives

(Taux pour 100 000 habitants par an)

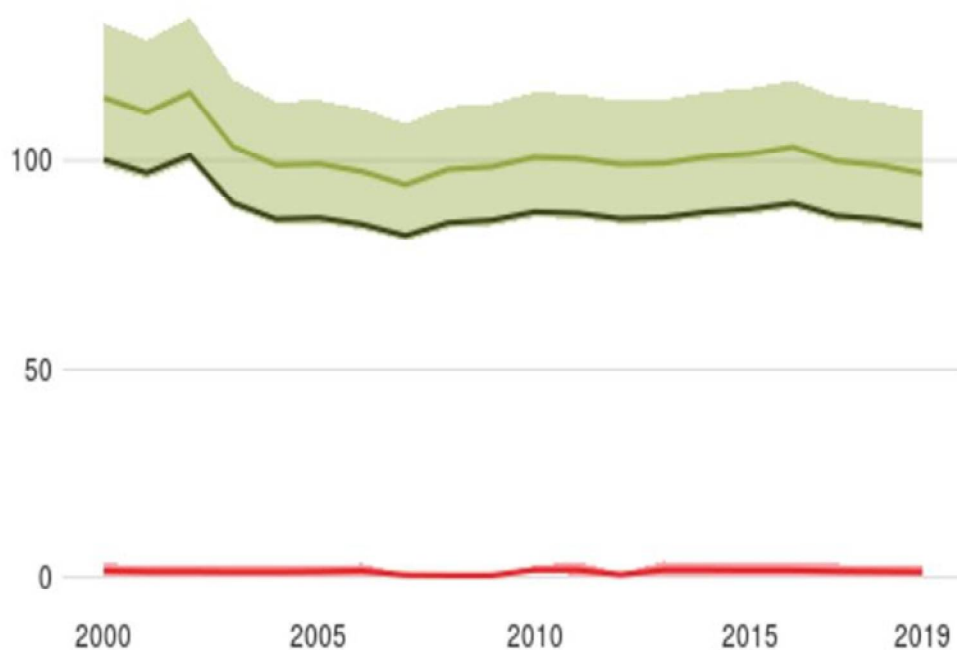


Figure 6: Incidence, nouveaux cas et rechutes, et l'incidence de la TP chez les sujets VIH positifs

B. Pathogénie de la tuberculose :

La transmission est aérienne interhumaine. Certaines espèces du groupe de la tuberculose (*M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii*) sont principalement isolées chez des espèces animales variées (ovins, caprins, mammifères marins, campagnoles) et peuvent être à l'origine d'une transmission aérienne zoonotique. Les caractéristiques cliniques et histologiques de la tuberculose sont la résultante de la virulence du bacille et des mécanismes de défense de l'hôte. Ces mécanismes sont le résultat d'une coopération cellulaire qui entraîne une protection de type cellulaire (formation du granulome, nécrose tissulaire). À la suite du premier contact, les macrophages sont capables de détruire les bacilles. Les bacilles se multiplient ensuite dans les macrophages alvéolaires et le ganglion primaire (primo-infection). L'hôte réagit à cette primo-infection en initiant une réponse immunitaire innée immédiate et une immunité cellulaire spécifique adaptative en quelques semaines. Dans la majorité des cas, l'infection s'arrête à ce stade. Si la mise en place de l'immunité adaptative est trop longue, une dissémination dans l'organisme des macrophages infectés par voie sanguine et lymphatique va provoquer le développement de lésions secondaires pulmonaires (nodules, tuberculomes et cavernes) ou extra-pulmonaires (ganglionnaires, ostéo-articulaires [mal de Pott], rénales, péricardiques, péritonites, méningites, organes hématopoïétiques) (figure 7).

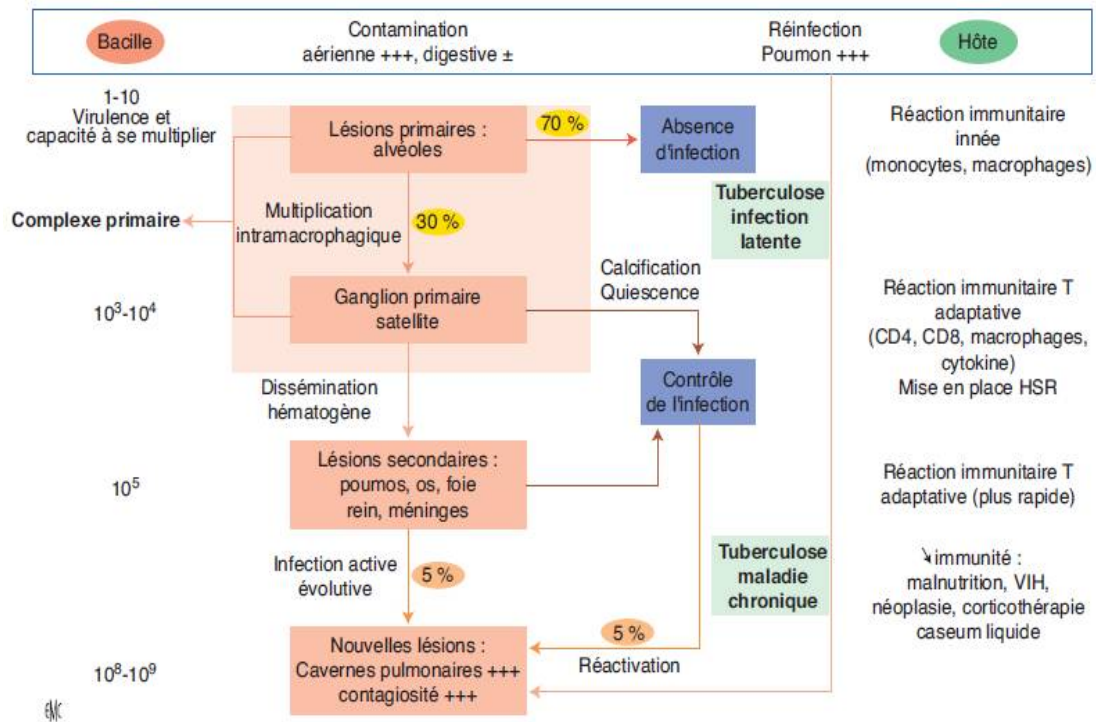


Figure 7 : Équilibre physiopathologique lors de la tuberculose. HSR : hypersensibilité retardée; VIH: virus de l'immunodéficience humaine

L'activation du macrophage est une conséquence de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T. Le macrophage activé acquiert des propriétés traduites par une augmentation de l'activité métabolique. Par exemple, la production de *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) favorise la nécrose. Il est à l'origine de la caséification au centre du granulome et de la mise en place de systèmes antimicrobiens (dérivés toxiques de l'oxygène, système de captation du fer, etc.).

Dans les lésions, la multiplication bacillaire provoque un appel des monocytes circulants qui permettent dans un premier temps l'extension du foyer infectieux. Les lymphocytes T cytotoxiques tuent les macrophages infectés qui sont à l'origine de la nécrose, qui est circonscrite par d'autres macrophages et lymphocytes (*T helper*). Ce phénomène concourt à la formation de tubercules ou granulomes dont le centre est constitué de nécrose (ou caséum), de macrophages en voie de lyse contenant des bacilles, de cellules giganto-épithélioïdes et de lymphocytes à la périphérie (figure 8). Si l'immunité cellulaire se met en place rapidement, le caséum devient solide puis se calcifie. Dans certaines circonstances

encore mal élucidées, le caséum est ramolli, ce qui entraîne la formation de la caverne qui contient 10^9 bacilles et sera responsable de la dissémination de la maladie par voie bronchogène.

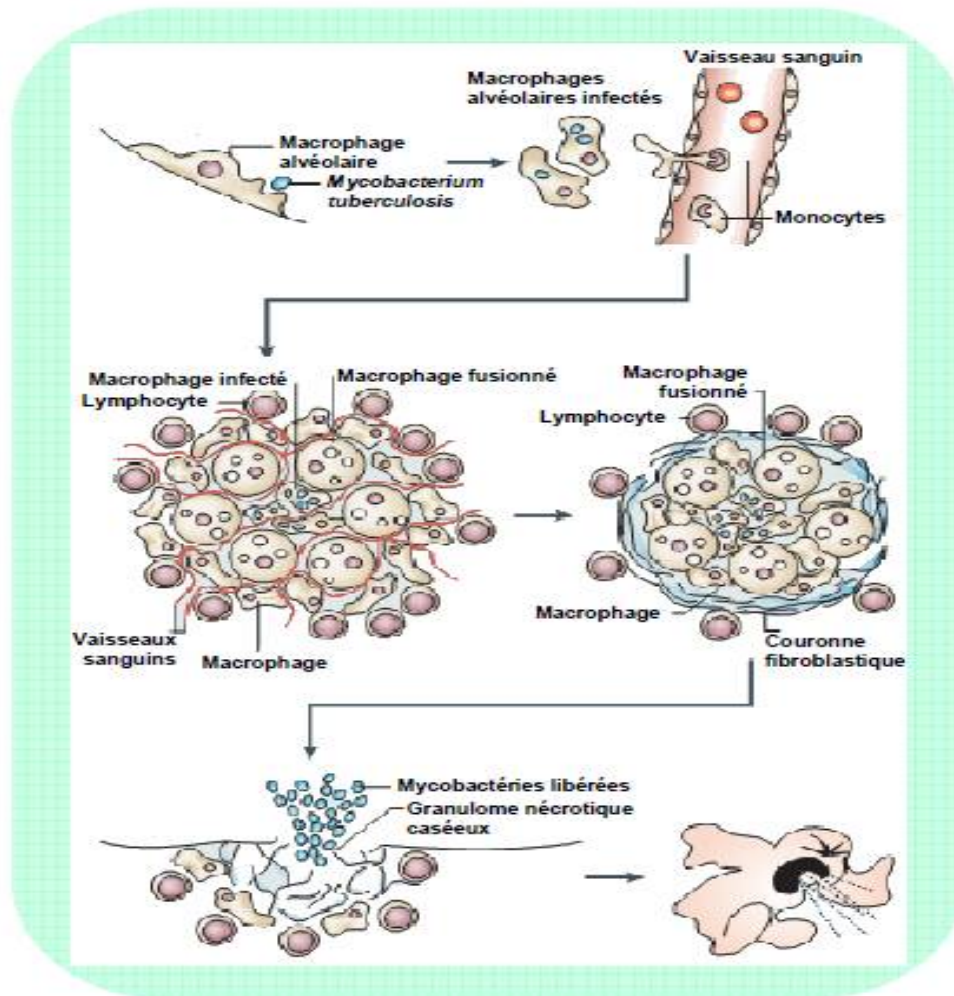


Figure 8 : Formation et progression du granulome lors d'une infection à *M. tuberculosis* [35]

C. Clinique :

Les signes cliniquement s'installent progressivement et ils persistent souvent plus de 3 semaines. Ces symptômes sont souvent non spécifiques occasionnant un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage.

Les signes généraux sont souvent présents associant anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre et sueurs nocturnes et une stagnation ou retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant. La fièvre peut prendre un aspect oscillant avec des frissons dans certaines formes sévères. Classiquement, une altération de l'état général est souvent observée, mais elle est généralement négligée par les patients. L'amaigrissement est un élément de gravité et il est important de l'évaluer. L'anorexie est fréquemment retrouvée dans les formes évoluées.

La toux peut persister plus de 2 semaines, elle peut être sèche ou le plus souvent accompagnée d'expectorations purulente ou muco-purulente. Les douleurs thoraciques sont présentes dans le cadre des épanchements pleuraux. Les hémoptysies restent un signe alarmant, d'abondance variable qui peut se réduire à quelques expectorations hémoptoïques. La dyspnée se voit dans les formes évoluées de la maladie ou en cas d'atteinte pleurale.

L'examen clinique est le plus souvent pauvre dans la tuberculose pulmonaire, ce qui contraste avec l'importance des symptômes fonctionnels et des lésions radiologiques. Des signes cliniques extra-respiratoires peuvent s'y associer et dépendent de la localisation de la maladie.

La tuberculose pulmonaire peut être diagnostiquée dans un contexte aigu, à l'occasion d'une complication (hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax) ou d'une infection broncho-pulmonaire aiguë.

Enfin la tuberculose pulmonaire peut être découverte fortuitement lors d'une radiographie faite lors d'une embauche ou dans le cadre d'un dépistage autour d'un cas.

D. Radiologie :

La réalisation de la radiographie pulmonaire est systématique devant toute suspicion clinique de tuberculose pulmonaire. Elle permet une orientation avant de réaliser les examens microbiologiques.

Elle joue un rôle primordial dans le diagnostic, le traitement et le suivi de la tuberculose, les aspects radiologiques peuvent très évocateurs de la tuberculose comme ils peuvent rechercher d'éventuelles complications même avec des présentations inhabituelles [36], [37].

Lors de l'atteinte pulmonaire, la radiographie thoracique montr des images typiques associant des cavitations, des opacités nodulaires plus ou moins confluentes et des infiltrations péri-broncho-vasculaires[38].

Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur [39].

Une infection ancienne peut être exprimée par une rétraction des zones atteintes, ou par des calcifications. Chez les personnes âgées, des aspects radiologiques atypiques peuvent être observés, la localisation lobaire inférieure est fréquente. L'aspect de miliaire nécessite pour être vues, un cliché de bonne qualité [40]–[42].

E. Diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie

1. Prélèvements

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, les prélèvements peuvent intéressés les liquides de ponction pleurale, péritonéale, péricardique, articulaire,, lombaire et ganglionnaire, l'hémoculture, les 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.

La mise en évidence du bacille de Koch nécessite des techniques dont la sensibilité et la spécificité ne cessent de s'améliorer 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.

2. Traitement des échantillons : décontamination et fluidification :

Les échantillons font l'objet ou non d'une étape de fluidification-homogénéisation-décontamination en fonction du caractère polymicrobien ou monomicrobien. Cette étape a pour but d'éliminer la flore commensale qui envahirait les milieux de culture (bactéries à croissance lente).

Différentes techniques de fluidification peuvent être utilisées. La méthode de Kubica est la technique la plus fréquemment utilisée, elle combine l'action mucolytique et fluidifiante de la N-acétyl-L-cystéine (libération des bactéries du mucus) à l'action décontaminante (élimination de la flore commensale) d'une solution de soude en présence de citrate de sodium. Le produit de décontamination est concentré par centrifugation pour confectionner deux lames en vue de la coloration pour l'examen direct et pour réaliser la mise en culture sur milieux solides (Löwenstein, Coletsos) et liquides. Une fraction est souvent conservée dans le but d'une amplification génique qui peut être réalisée secondairement (examen direct positif, situations cliniques particulières).

3. La microscopie:

La mise en évidence des Bk sur microscope optique se fait après préparation spéciale par la coloration de Ziehl-Nelsen à la fuschine. Le BK paraît sous forme de bâtonnet rouge (Figure 9). L'examen direct (ED) au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2 heures. Il est peu coûteux, sa sensibilité est bonne surtout pour les formes bacillifères et permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire (–, +, ++, +++). L'examen direct est peu contributif dans les formes extra-pulmonaires, chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements), et les patients co-infectés par le VIH. La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible, le caractère d'acido-alcool résistante étant commun à toutes les mycobactéries.



Figure 9: Examen direct : cette photomicrographie montre des bacilles de M.tuberculosis repérés par la méthode de coloration de Ziehl-Neelsen

La microscopie à fluorescence utilisant la coloration à l'auramine, ou coloration de Dugommier, présente une meilleure sensibilité que la coloration de Ziehl avec un gain de 10%. Elle permet une lecture plus rapide et une économie de temps non négligeable dans les laboratoires à grand débit. Le coût élevé des microscopes à fluorescence utilisant des lampes à vapeur de mercure a limité dans le passé la généralisation de cette technique et son utilisation dans les régions où la tuberculose est endémique [43].

L'avènement de nouvelles technologies dans ce domaine a permis de contourner ce problème. Le remplacement des lampes à mercure par le système *Light Emetting Diode*(LED) a facilité le développement et la généralisation de la microscopie à fluorescence. Par rapport aux microscopes à fluorescence conventionnels, les microscopes LED sont moins coûteux, nécessitent moins d'énergie et sont capables de fonctionner sur piles. Les ampoules ont une demi-vie très longue de 50 000 heures et ne présentent pas le risque de libérer des produits potentiellement toxiques en cas de bris. De plus, la lecture microscopique ne nécessite pas le recours à l'obscurité (chambre noire) [43]–[45].

Selon les données de L'OMS, la microscopie LED (M-LED) a montré une sensibilité et une spécificité respectivement de 84 % et 97 % quand la culture est prise comme référence. Comparée au ZN, une augmentation statistiquement significative de la sensibilité de 6 % est rapportée sans perte notable de spécificité. Elle est de 5 % par rapport à la microscopie à fluorescence conventionnelle avec un gain de spécificité de 1 % [44].

Toutes ces caractéristiques permettent l'utilisation de la M-LED dans les pays à ressources limitées comme alternative à la coloration de ZN dans tous les programmes de lutte antituberculeuse moyennant une formation adéquate des microscopistes. D'autre part, l'instauration d'un système de contrôle de qualité dans les laboratoires de microscopie a permis d'améliorer ce diagnostic et d'alléger le nombre de prélèvements à examiner par patients. Ainsi, en 2007, l'OMS recommandait 2 prélèvements 2 jours successifs (*spot morning*) au lieu de 3 et depuis 2009, 2 prélèvements successifs le même jour (*spot-spot*) [46].

4. La Culture:

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité est de 60 à 90%, meilleure que celle de la microscopie et des méthodes moléculaires [42]. Elle permet de confirmer les cas, de porter le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées. Elle renseigne également sur la viabilité du germe.

Le milieu solide :

La culture sur milieu de Lowenstein-Jensen (LJ) a l'inconvénient de sa lenteur. Les colonies sont détectées en moyenne en 3 à 4 semaines, mais parfois en 6 semaines ou plus si le prélèvement est paucibacillaires (Figure 10).

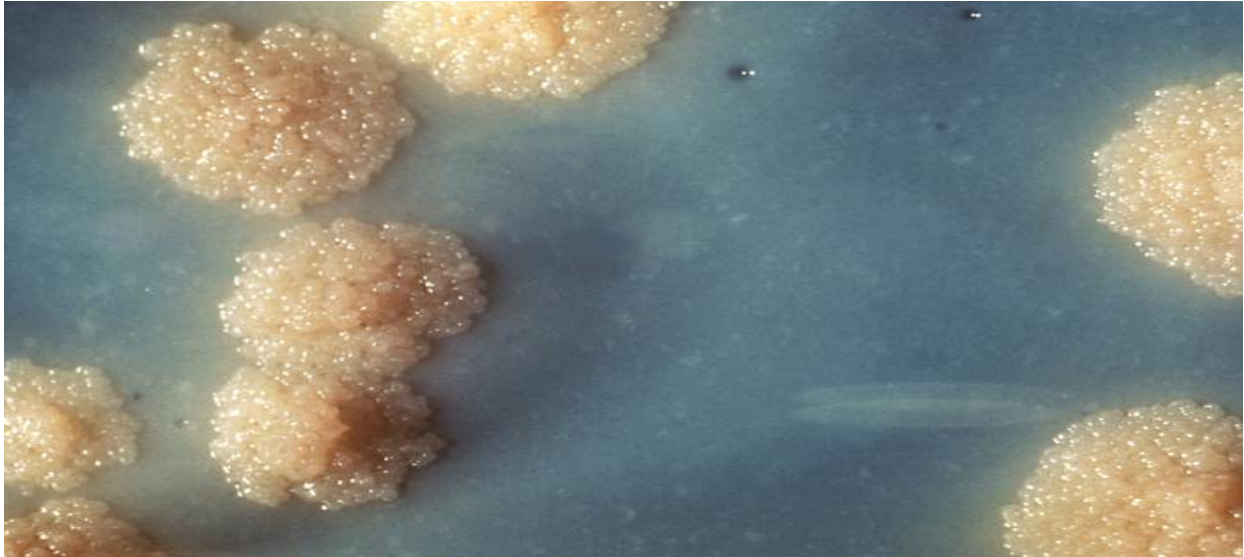


Figure 10: Culture de *Mycobacterium tuberculosis* : colonies en 'chou-fleur'[88]

Le milieu liquide :

Les cultures en milieu liquide se sont développées ces dernières années et ont permis de raccourcir les délais diagnostiques en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative [47]. Plusieurs systèmes sont commercialisés et diffèrent par leur principe physicochimique de détection de la croissance bactérienne :

- *Méthode *Mycobacterium growth indicator tube (MGIT)** : La méthode (MGIT) est une technique manuelle et automatisable (Bactec 960 TB). Le système de détection repose sur la présence d'un sel de ruthénium dont la fluorescence augmente lorsque la concentration en oxygène dissout (induite par la multiplication des bacilles) diminue. L'automate effectue des mesures automatisées de la croissance bactérienne. Le système Bactec 960 a remplacé le système Bactec 460 avec les mêmes performances tout en évitant l'utilisation de produits radioactifs [48], [49].

- *Méthode *BacT/Alert** : Il s'agit d'une technique automatisée dont le principe repose sur l'acidification du milieu provoquée par le métabolisme bactérien, qui entraîne un virage de l'indicateur coloré contenu dans une pastille au fond du flacon.

- *Méthode Versa TREK (TREK diagnostic system)* : Cette méthode automatisée détecte la croissance bactérienne grâce à des capteurs de pression [50]. 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.

- Ces systèmes en milieu liquide ont une sensibilité d'environ 10 % supérieure aux milieux solides. Cependant, la meilleure performance de la culture réside dans la combinaison des milieux solides et liquides, la croissance des souches variant d'un milieu à l'autre [47], [51]. Ces systèmes présentent également l'avantage de pouvoir tester beaucoup plus rapidement la sensibilité aux antituberculeux de première ligne à savoir la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol, et le pyrazinamide.

5. Systèmes de cultures non commercialisés

Des méthodes non commercialisées dérivées des cultures en milieu solide ou liquide sont décrites et permettent, à un moindre coût, de pallier la lenteur des cultures et antibiogrammes classiques. Quelques techniques sont décrites ci-dessous :

a. La technique Microscopic observation drugsuceptibility (MODS)

La MODS a pour principe l'observation microscopique de la croissance de *M. tuberculosis* en présence des différents antibacillaires à tester. Les colonies apparaissent sous forme de cordes en milieu liquide. Une étude au Pérou portant sur 3760 échantillons pulmonaires a retrouvé une excellente sensibilité de 97,8 % comparativement à la culture en milieu solide et liquide qui était respectivement de 84 % et 89 %. La spécificité était de 99,6 % et le délai moyen de positivité de 7 jours versus 13 jours en milieu liquide et 26 jours pour le LJ[52], [53]. Cette technique a l'avantage de son cout faible et la rapidité des résultats (délai moyen des résultats est de 7j)

b. Test à la nitrate réductase : NRA

Le *M. tuberculosis* possède la propriété de réduire les nitrates en nitrites par une NRA. La croissance est détectée rapidement en milieu solide ou en milieu liquide par une réaction colorimétrique, avant l'observation par le microscope des colonies. La sensibilité aux

antibacillaires est faite selon le même principe. C'est une méthode simple et rapide, ne nécessitant pas d'équipement particulier et qui peut être réalisée sur les cultures ou directement sur les échantillons cliniques à microscopie positive [44] ; les résultats sont obtenus en 10 à 14 jours [45].

c. Méthodes colorimétriques (colorimetric redoxindicateur [CRI])

Il s'agit d'une culture liquide en microplaque. Le principe de la détection de la croissance bactérienne repose sur le virage d'un indicateur coloré (diméthylthiazol-diphényl-tétrazolium (MTT) ou la résazurine). Les tests de sensibilité sont réalisés seulement à partir des cultures et retrouvent une sensibilité et une spécificité comparables aux tests classiques quant à la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide [56], [57]. Une étude comparant les tests de sensibilité par les méthodes NRA et CRI à la méthode des proportions a retrouvé une sensibilité de 98 % et une spécificité de 99 % pour la rifampicine alors que pour l'isoniazide la sensibilité est de 97 % et la spécificité de 98 % [57]. Toutes ces techniques nécessitent une formation adéquate du personnel et des conditions de sécurité de niveau 3 quand il s'agit de milieux liquides.

6. Identification des espèces mycobactériennes :

Le complexe *tuberculosis* doit être différencié des autres mycobactéries atypiques ; leur prise en charge fait appel à des protocoles thérapeutiques différents. L'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis* se fait classiquement par la détermination des caractères biochimiques ou culturels nécessitant plusieurs semaines d'incubation. Actuellement, cette différenciation peut se faire par des tests plus rapides comme les méthodes antigéniques ou moléculaires.

a. Caractères biochimiques :

Les différents caractères sont traditionnellement utilisés pour l'identification d'une espèce mycobactérienne à partir d'une culture positive, ils permettent de différencier les mycobactéries du complexe tuberculeux des mycobactéries atypiques et d'identifier les espèces du groupe tuberculeux.

Catalase : L'activité catalasique des mycobactéries est mise en évidence à 22 et à 68°C. toutes les mycobactéries ont une activité catalase positive à 22°C. A 68°C, elle est positive pour *Mycobacterium kansasii*. La catalase est thermosensible *Mycobacterium tuberculosis*, *africanum* et *bovis*.

Test à la Niacine: *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium microti* excrètent l'acide nicotinique dans le milieu de culture

Réduction des nitrates en nitrites : Une colonie, mise en suspension dans de l'eau distillée, est incubée en présence de nitrate de sodium pendant 2 heures à 37°C. Après addition d'acide chlorhydrique, de sulfanilamide et d'éthylène diamine, une coloration rose ou rouge apparaît en cas de réaction positive, c'est-à dire en présence de nitrites.

Sensibilité au TCH : On observe la croissance bactérienne en présence d'hydroxyde de l'acide thiophène-2carboxylique sur un milieu de Loewenstein-Jensen, à une concentration de 2 ug/ml, La souche est considérée comme résistante si la croissance sur milieu TCH est supérieure à 1% par rapport à une culture témoin sans TCH. La résistance à l'isoniazide entraîne celle au TCH.

Les caractères cultureux et biochimiques qui permettent l'identification des mycobactéries tuberculeuses est résumé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractères cultureux et biochimiques des mycobactéries du groupe tuberculeux

	Mycobacterium tuberculosis	Mycobacterium africanum	Mycobacterium bovis
Culture sur LJ. Aspect des colonies	Chou-fleur Grosses colonies Rugueuses	Plates Petites colonies Lises	Bombées Petites colonies Lisses
Délai de culture	15 à 30 jours	30 à 60 jours	15 à 30 jours
Type respiratoire	Aérobie	Microaérophile	Microaérophile
Catalase thermolabile	+	+	+
Niacine	+	+/-	-
Nitrate	+	+/-	-
TCH 2 µg/ml	R	R/S	S
D- Cyclosérine 30 µg/ml	S	S	S

b. Nouvelles méthodes antigénique par immunochromatographie :

- Le premier test permet l'identification du complexe tuberculosis hors BCG dès la positivité de la culture en milieu solide ou liquide (la détection est faite sur kit unitaire en 15 minutes) [58]. Le principe repose sur la détection de l'antigène MPT64 qui est une protéine sécrétée par les mycobactéries du complexe tuberculosis et incriminée dans la virulence. La sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 99 % [58].

- Le deuxième test peut être réalisé directement sur les urines du patient suspect de tuberculose. La détection repose sur la recherche d'un composant majoritaire de la paroi bactérienne qui est la lipoarabinomannane (LAM),. Ce test a l'avantage d'être peu coûteux, de réalisation rapide et facile. Il peut être utilisé dans les pays en voie de développement à forte incidence de co-infection tuberculose-VIH. Dans cette indication présente une valeur prédictive positive (VPP) de 80 % [59].

c. Identification des mycobactéries par spectrométrie de masse

Actuellement, la spectrométrie de masse de type matrix assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) est utilisée pour accélérer et faciliter l'identification des espèces bactériennes. Il est en cours de développement pour les mycobactéries et permet l'identification à partir des cultures du complexe tuberculosis et la majorité des mycobactéries atypiques [60], [61]. En comparaison avec l'identification à partir du milieu liquide, celle effectuée à partir d'un milieu solide semble supérieure. Les auteurs observent 97 % d'identification correcte à partir de milieu solide contre 77 % à partir de milieu liquide. Certains composants du milieu liquide peuvent interférer sur la qualité des spectres conduisant à une inoculation bactérienne trop faible [60]. Les colonies sont prétraitées par choc thermique ou par de l'éthanol [61]. La spectrométrie de masse MALDI-TOF a été récemment couplée à une analyse de polymorphismes génétiques en permettant à la fois la différenciation des mycobactéries du complexe tuberculosis mais aussi de renseigner à des fins épidémiologiques l'appartenance à un groupe phylogénétique [62].

7. Techniques de biologie moléculaire :

a. Test Xpert MTB/RIF®

Le test Xpert MTB/RIF® est un test moléculaire unitaire qui permet la détection dans les prélèvements cliniques des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe tuberculosis et leur éventuelle résistance à la rifampicine en deux heures. Il est réalisé sur la plateforme GenXpert® (Cepheid). Ce test automatisé semi-quantitatif de PCR en temps réel permet de réaliser, à la demande et dans une seule cartouche, les différentes étapes 45 d'extraction, purification, amplification d'ADN, hybridation des sondes et détection multiplex. L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène *rpoB*, qui code la sous unité α de l'ARN polymérase et qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine.

Le Genxpert permet une évaluation rapide et fiable de la charge bactérienne au-dessus d'un seuil de 100 bactéries/échantillon, ce résultat a été montré par une étude qui a été réalisé sur des dilutions en série des suspensions préparées à partir de souches de référence du

complexe tuberculosis [63]. Ce qui permet d'avoir un diagnostic rapide de tuberculose en moins de 2 heures en cas de forte suspicion de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, même sur des prélèvements microscopiques négatifs [64]. L'étape de lavage intégrée dans la cartouche permet de ne garder que les organismes intacts (sans distinction entre organismes viables et non viables), Contrairement aux autres techniques de PCR [65]. Les études récentes sur l'évaluation de la performance diagnostique de ce test ont montré que la sensibilité par rapport à la culture était de plus de 98 % pour les prélèvements à microscopie positive mais de 68 % pour les prélèvements à microscopie négative [66].

La sensibilité du GenXpert est inférieure à la culture, donc il ne permet pas d'exclure une tuberculose sur un prélèvement pauci-bacillaire en cas résultat négatif.

En ce qui concerne la résistance à la rifampicine, la sensibilité et la spécificité du test Xpert MTB/RIF dépassent 98 %, dans les pays à faible prévalence de tuberculose multirésistante. Un antibiogramme soit être systématiquement réaliser en raison de la faible VPP de la résistance à la rifampicine [66]. Cependant, cette technique a l'avantage d'être simple, rapide, sensible et spécifique pour les prélèvements pulmonaires à microscopie positive, permettant une prise en charge adéquate et accélérée des patients en termes d'isolement, mais aussi de traitement antibacillaire [67].

b. Test d'hybridation inverse sur bandelettes (Le test Genotype MTBDR®plus, Hain LifeScience)

Ces tests correspondent à une amplification multiplex d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes et sont utilisées en routine pour l'identification des mycobactéries, mais aussi pour la détection de la résistance aux antituberculeux..

F. Tests immunologiques :

a. Intradérmoréaction à la tuberculine (IDR ou Tubertest)

Elle peut être affectée par les modalités de pratique ou le produit utilisé [68] . La variation interopérateur pour la lecture est évaluée à moins de 3 mm [69], [70] . Compte tenu d'une variation intra-sujet de 3 mm environ [71], une variation d'au moins 6 mm a été retenue comme significative [72] .On exprime les résultats en millimètres et non de façon qualitative

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

On parlera de " virage tuberculinique" 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.

La sensibilité et la spécificité de l'IDR à la tuberculinique sont peu satisfaisantes. Un résultat positif est un élément de présomption en faveur d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie. [73].

Le test tuberculinique peut apparaître faussement positif sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse en cas d'infection par des mycobactéries non tuberculeuses ou vaccination par le BCG [74], [75] :

A l'inverse, l'IDR peut être faussement négative dans les cas suivants [76]:

- Erreur technique du test comme en cas d'utilisation de tuberculine altérée, d'injection trop profonde, d'une lecture très tardive au-delà de 72h, mais également en cas de sous-estimation du diamètre d'induration.
- Utilisation de l'IDR durant la phase pré-allergique (moins de deux mois après contamination ou administration du BCG) [77].
- certaines pathologies entraînant une anergie tuberculinique : infection bactérienne sévère ou infection virale (rougeole, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe), les hémopathie maligne, en cas de traitement par les immunosuppresseur, les corticothérapie au long cours ou les chimiothérapie anti-cancéreuse, en cas d'immunodépression (infection par le VIH, malnutrition...) [77], [78].
- l'âge avancé : la réactivité à la tuberculine diminue avec l'âge. Au-delà de 70 ans, une IDR négative peut s'observer dans 30 à 40 % des cas.

Pour toutes ces raisons, le résultat du test doit toujours être interprété en fonction du contexte particulier du sujet testé[77], [78].



Figure 11: Technique d'injection et d'interprétation d'une intradermoréaction à la tuberculine [98]

b. Tests sanguins (tests IFN-gamma) et le Quantiféron:

Interferon-gamma release assays (IGRA), mesurent les réponses spécifiques du *Mycobacterium tuberculosis*, et sont principalement utilisés pour l'évaluation de l'infection tuberculeuse latente. Les IGRA commercialisés ne sont pas affectés par la vaccination préalable contre le bacille *Mycobacterium bovis* Calmette-Guérin (BCG), ce qui constitue un avantage important par rapport au test cutané à la tuberculine (TST) [79]–[81].

Les IGRA commerciaux sont le T-SPOT.TB (T-SPOT), qui mesure le nombre d'interféron- γ (IFN- γ) produit par les cellules mononucléaires du sang périphérique, et le QuantiFERON-TB Gold (QFT), qui mesure l'IFN- γ produit dans l'hémoculture [79], [82]. Les deux tests utilisent des antigènes similaires spécifiques du mycobactérium tuberculosis.

Selon les instructions du fabricant, les résultats du QFT sont interprétés comme positifs ou négatifs en utilisant 0,35 UI/ml comme seuil, mais cette dichotomie représente un sujet de débat [83]–[85].

c. Avantages des IGRAs

Hormis les bonnes performances diagnostiques de ces tests, les IGRAs ont d'autres avantages, que l'IDR ne possède pas. Ils n'engendrent pas de réactions cutanées indésirables, la réalisation du prélèvement est très facile (simple ponction veineuse), et ils ne sont pas soumis à la variation inter-opérateur, comme c'est le cas pour l'IDR. Les résultats sont obtenus plus rapidement que l'IDR (24 – 48h).

d. Limites des IGRAs

Tout comme l'IDR, en cas de positivité, ces tests ne différencient pas la tuberculose maladie de l'infection tuberculeuse latente [72], [86], la tuberculose ancienne de la tuberculose récente, la forme pulmonaire des formes extra pulmonaires, l'infection traitée de l'infection non traitée,

Comme pour l'IDR, les IGRAs ne sont pas des marqueurs précoces par rapport au contage, on peut retenir un délai minimum de trois mois après le contact pour réaliser ces tests, le temps que la mémoire immunitaire soit mise en place, avant ce délai, le test risque d'être faussement négatif.

De même, le délai d'acheminement entre le recueil du sang périphérique et la prise en charge du prélèvement par le laboratoire est assez restreint, par exemple, il a été démontré (en particulier avec le T-SPOT) que l'incubation des cellules devait être réalisée en moins de 24 heures après le prélèvement [87].

Le coût des tests sanguins peut à priori représenter un frein important à leur utilisation, et à la réalisation d'études, principalement dans les pays en voie de développement.

Tableau 2: comparaison des caractéristiques IGRA/IDR

	IGRA	IDR
Performances	Meilleure spécificité	Meilleure sensibilité
Influence du BCG	Non	Oui
Influence des mycobactéries atypiques	<i>M. marinum, M. kansasii, M. szulgai</i>	Toutes
Lecture	Quantiferon : non lecteur dépendant T-SPOT.TB : lecteur dépendant	Lecteur dépendant
Nombre de visites	1	2
Coût	>40 euros	<5 euros
Contrôle interne	Oui	Non
Effet booster	Non	Oui
Distinction tuberculose latente/maladie	Non	Non

G. Histologie :

Elle a un grand intérêt dans le diagnostic de TEP en montrant les lésions à savoir les granulomes épithéliodes et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse. Il faut toujours associer la culture du fragment biopsique en mettant un fragment dans l'eau distillé ou sérum salé en plus du fragment dans le formol pour l'examen histo-pathologique.

H. Autres examens complémentaires :

Le bilan biologique permet une évaluation de terrain et pré-thérapeutique.

- La NFS peut montrer une leuco-neutropénie ou une anémie inflammatoire.
- La VS et la CRP sont souvent modérément élevées.
- La sérologie VIH doit être réalisée systématique.

I. Traitement :

Traitement antibacillaire :

Les antibacillaires essentiels utilisés dans traitement de la tuberculose au Maroc sont : Isoniazide (H), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E).

➤ Isoniazide

L'isoniazide possède une activité bactéricide. Il inhibe la synthèse de l'acide mycolique et attaque la paroi des micro-organismes. Il est rapidement absorbé par voie orale, métabolisé par le foie par acétylation et éliminé par voie urinaire. La demi-vie est d'une heure chez l'acétyleur rapide et 6 heures chez l'acétyleur lent. Il diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les épanchements séreux, traverse la barrière placentaire et il est présent dans le lait maternel.

➤ Rifampicine

Elle a une activité bactéricide et stérilisante. Elle inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes. L'absorption se fait par voie digestive, le pic plasmatique est atteint généralement en 1-2 heures, la demi-vie plasmatique est estimée à 2-4 heures. Elle est rapidement métabolisée par le foie en désacétylrifampicine. L'excrétion est assurée dans la bile et les urines. Elle traverse la barrière foeto-placentaire, diffuse dans le LCR et elle est présente dans le lait maternel.

➤ Pyrazimamide

Ce dérivé de la nicotamide possède une action bactéricide. Son activité intéresse essentiellement les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement. La résistance secondaire apparaît rapidement mais la résistance primaire et croisée avec les 'autre antituberculeux est très rare. Il est absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en 2 heures, sa demi-vie plasmatique est de 9-11 heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). Il est métabolisé dans le foie et éliminé dans les urines.

➤ Ethambutol

Il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Son action se fait par interférence avec l'Acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux. Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est de 5 microgrammes/ml deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est 6-8 heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). L'Ethambutol est métabolisé en partie par le foie et est éliminé surtout par le rein. La diffusion dans le LCR est minime (sauf en cas de méningite), il diffuse également dans les épanchements et traverse la barrière foeto-placentaire.

La définition des cas de tuberculose permet d'adopter une des stratégies thérapeutiques standardisée pour classer cliniquement et épidémiologiquement les cas. La tuberculose est ainsi classée selon la localisation (pulmonaire ou extra-pulmonaire), la bactériologie (TB confirmée bactériologiquement ou TB diagnostiquée cliniquement), les antécédents de traitement antituberculeux (nouveau cas ou les cas antérieurement traités) et le statut sérologique vis-à-vis du virus de l'immunodéficience humaine.

Les présentations combinées sont recommandées par l'OMS parce qu'elles facilitent l'administration du traitement et le respect de la posologie prescrite. Elles permettent surtout d'éviter le risque d'une monothérapie qui peut générer une résistance secondaire aux antibacillaires.

Les schémas thérapeutiques dépendent des définitions des cas (voir tableau) mais ils comprennent deux phases distinctes :

- Phase initiale : elle dure deux mois et permet de détruire rapidement les bacilles du *M. tuberculosis*. Elle sert à prévenir l'apparition des bacilles résistants et à faire disparaître la contagiosité.
- une phase d'entretien : de durée variable selon la situation clinique. Durant cette phase, la stérilisation des lésions prévient ainsi les rechutes (Tableau 3)

Tableau 3: régime thérapeutique des nouveaux cas de tuberculose au Maroc

	Phase initiale	Phase de continuation
TP	2 (RHZE)	4 (RH)
TEP		
TB méningée/ neuro-méningée	2 (RHZE)	7 (RH)
TB ostéo-articulaires		
TB pulmonaires étendues		

Autres traitements pharmacologiques :

- corticothérapie : elle est discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique, surtout chez l'enfant.
- vitamine B6 : indiquée chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH) dans le but de prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide.
- compléments alimentaires : en cas de dénutrition

Tableau 4: Présentation et posologie des principaux antibacillaires

Médicaments	Posologie	Posologie moy	Dose maximale	Présentation
Isoniazide	4-6 mg	5 mg/kg/j	300 mg/j	Cp 50, 150 mg
Rifampicine	8-12 mg	10 mg/kg/j	600 mg/j	Gel 150, 300 mg Sirop 100 mg
Pyrazinamide	20-30 mg	25 mg/kg/j	2000 mg/j	Cp 400 mg
Ethambutol	15-20 mg adultes	15 mg adulte	1500 mg/j	Cp 400 mg

Tableau 5: Les différentes combinaisons des antibacillaires

Médicaments	Présentation	Dosage
Rifimpicine+isoniazide (RH)	Cp Cp granulé	300 mg + 150 mg 150 mg + 75mg 60 mg +30 mg
Rifimpicine+isoniazide +Pyrazinamide (RHZ)	Cp Cp granulé	150 mg + 75 mg +400 mg 60 mg + 30 mg +150 mg
Rifimpicine+isoniazide +Pyrazinamide + Ethambutol(RHZE)	Cp	150 mg + 75 mg +400 mg +275 mg

III. Néoplasie :

A. Epidémiologie :

1. À l'échelle mondiale :

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, et son incidence a augmenté au cours des trois dernières décennies. Selon les dernières estimations de GLOBOCAN 2018, le cancer du poumon est la tumeur maligne la plus diagnostiquée (2,1 millions de nouveaux cas, soit 11,6 % du total des cas de cancer en 2018). La mortalité par cancer du poumon représente 18,4 % du total des décès par cancer (soit 1,8 million de décès) en 2018.

En général, les hommes ont un risque plus élevé de développer un cancer du poumon que les femmes. Cependant, ce rapport de risque commence à diminuer depuis le milieu des années 1990 dans la plupart des pays développés, avec une fréquence de plus en plus élevée des cancers pulmonaires chez les femmes probablement dû à l'augmentation de la prévalence du tabagisme chez les femmes.

Le tabagisme, les antécédents familiaux de malignité, l'exposition au radon, à l'amiante, à l'arsenic, aux polluants atmosphériques ou aux agents cancérigènes professionnels représentent les facteurs de risque typiques du cancer du poumon

Le tabagisme représente le principal facteur de risque, ce qui a été prouvé par de nombreuses études historiques, tant au niveau de la population [88], [89] qu'au niveau biologique [88], [90]. Plus de 80 % des étiologies du cancer du poumon pourraient être attribuée au tabagisme. La relation de cause à effet entre le tabagisme et l'apparition du cancer du poumon est une relation dose-réponse [88], [91].

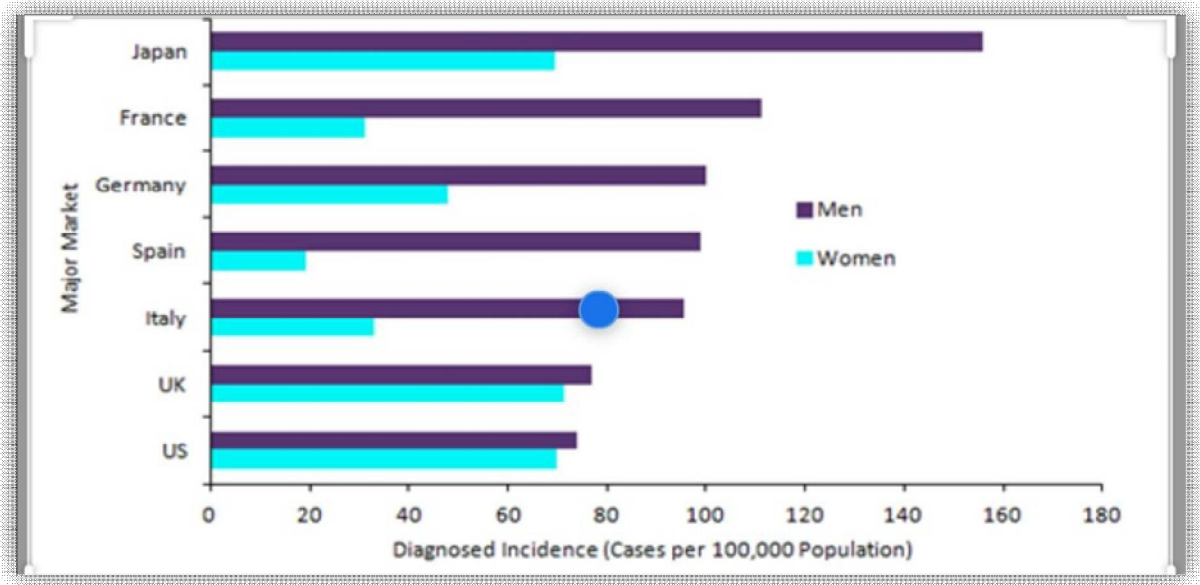


Figure 12: Nombre de cas de cancer pulmonaire

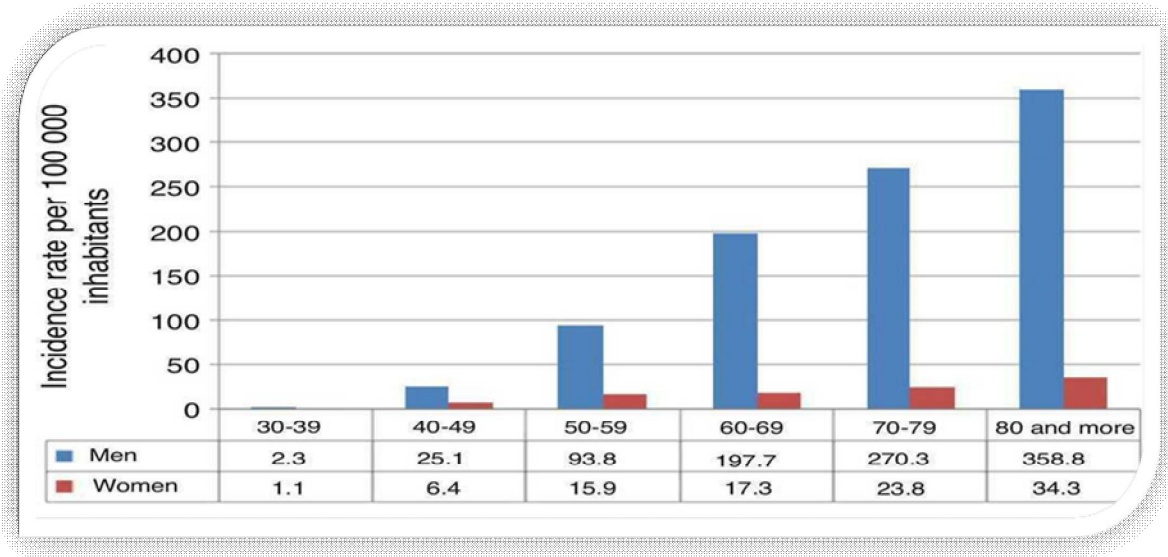


Figure 13: Répartition des incidences du CP selon la tranche d'âge

2. Au Maroc :

Au Maroc, le cancer en général et celui du poumon en particulier constituent actuellement un des problèmes majeurs de santé publique. La prévalence du tabagisme a augmenté chez les adultes, passant de 17,2 % à 18,5% entre 2000 et 2006. Les taux les plus élevés pour les hommes ont été relevés dans les 30-39 ans (42,0%), tandis que pour les femmes, les taux les plus élevés concernent la tranche d'âge des 20-29 ans (4,7%) [92], [93].

En effet, l'Organisation Mondiale de Santé (O.M.S.) estime que le nombre annuel de nouveaux cas de cancer pulmonaire au Maroc est de 2161 alors que 2006 personnes en meurent chaque année dans le pays [94], [95].

Il faut noter cependant que tous les chiffres diffusés concernant l'incidence et la mortalité du cancer au Maroc ne sont que des estimations et qu'il n'existe pas encore de registres régionaux des cancers, d'où l'utilité des études épidémiologiques concernant cette problématique.

B. Anatomicopathologie :

Le diagnostic de certitude du cancer repose sur les données de l'anatomicopathologie. Les prélèvements à visée histologique doivent être préférés par rapport à l'analyse cytologique. Dans les formes peu différenciées, une analyse histochimique peut aider à la précision du diagnostic.

Les cancers bronchiques sont répartis en:

- carcinomes à petites cellules (CPC) (15 à 20 % des cancers) ; ils expriment les marqueurs neuro—endocrines (CD56, synaptophysine et chromogranine) ainsi que le TTF1 dans près de 90 % des cas;
- carcinomes non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85 %), eux-mêmes répartis en adénocarcinomes (aujourd'hui les plus fréquents et marqués dans 80 % des cas par TTF1 mais aussi la cytokératine 7 et la mucine), en carcinomes épidermoïdes (marqués par CK5-6), et en carcinomes à grandes cellules.

Chez les patients ayant CBNPC et non épidermoïde localement avancé ou métastatique, du matériel tumoral doit être adressé à la biologie moléculaire à la recherche de la mutation du gène EGFR. L'individualisation rapide de nouvelles mutations susceptibles de diriger la croissance tumorale, comme récemment la translocation EML4-ALK, nécessitent des prélèvements de grande taille et augmentent le nombre des analyses nécessaires qui permettront d'envisager le traitement ciblé sur l'anomalie en cause.

C. Diagnostic clinique:

1) Dépistage

Une étude américaine (national lung cancer screening trial) comparant, chez des sujets de 55 à 75 ans ayant fumé 30 paquets-années et dont le tabagisme est encore actif ou sevré durant les 15 dernières années, un dépistage par radiographie pulmonaire ou par scanner spiralé faiblement irradiant (low dose) a montré, dans le groupe scanner, non seulement une réduction de la mortalité spécifique (par cancer bronchique) de 20 %, mais également de la mortalité globale de 6,7 %. Malgré ces conclusions très favorables, la prévention par la lutte anti-tabagique reste un élément plus important que le dépistage.

2) Circonstances de découverte :

• Découverte fortuite :

Plus de 75 % des CBP sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique du fait, d'une part, de l'absence de nocicepteurs dans les bronches ou le poumon et, d'autre part, de l'absence de spécificité des symptômes révélateurs de CBP. Dans environ 40 % des cas, le CBP est diagnostiqué de façon fortuite par la réalisation d'une imagerie thoracique en l'absence de signe clinique évocateur.

• Signes généraux :

Par définition, ces symptômes ne sont pas spécifiques et sont fréquents au diagnostic de tout cancer. Une altération de l'état général isolée (asthénie, anorexie, amaigrissement) doit faire évoquer un cancer. Ces symptômes sont des facteurs pronostiques de la maladie et doivent être recherchés et quantifiés. Plusieurs échelles ont été développées pour mesurer l'asthénie, dont le performance status ou l'indice de Karnovsky [96].

Par ailleurs, l'amaigrissement doit être quantifié en pourcentage de perte de poids par rapport au poids de base et avec le calcul de l'indice de masse corporelle. Une fièvre ou une fébricule peuvent également être présentes au moment du diagnostic, principalement rapportée à une infection broncho-pulmonaire ou un syndrome paranéoplasique [96].

• **Signes thoraciques :**

✓ **Respiratoires :**

Les symptômes respiratoires sont souvent présents au diagnostic et inquiètent rarement le patient, d'autant qu'ils sont souvent à tort rapportés au tabagisme. Ainsi, la dyspnée est rarement révélatrice. En cas d'obstruction bronchique proximale, elle peut s'accompagner d'un wheezing (sifflement localisé inspiratoire) [96].

La toux est souvent révélatrice. Le diagnostic de CBP doit être évoqué devant une toux d'apparition ou d'aggravation récente, inexplicée, et rebelle au traitement. Pourtant, elle est souvent négligée par les fumeurs dont la toux est habituelle. Des expectorations peuvent également accompagner le diagnostic de CBP. Il s'agit généralement d'une bronchorrhée (sécrétions abondantes, propres, fluides) [96].

Rarement (dans moins de 10 % des cas), une hémoptysie est observée. Devant toute hémoptysie, même minime, un bilan doit être entrepris avec scanner thoracique injecté et fibroscopie bronchique. Enfin, dans environ un quart des cas, un tableau d'infection respiratoire basse (pneumopathie ou bronchite) est retrouvé. Il s'agit d'infections régressant mal sous antibiotiques, récidivantes (souvent dans le même territoire). Toute pneumopathie chez un patient tabagique doit interroger sur un éventuel facteur favorisant, en particulier la présence d'un CBP [96].

✓ **Par envahissement locorégional**

Des symptômes en rapport avec l'envahissement thoracique locorégional (au médiastin ou à la paroi thoracique) de la tumeur peuvent être observés au diagnostic de CBP. Les douleurs thoraciques doivent faire rechercher un envahissement pleural ou pariétal. Elles sont de siège et d'heure variables et souvent intenses. Elles peuvent s'accompagner d'une pleurésie en cas d'envahissement de la plèvre viscérale [96].

Le risque de maladie thrombo-embolique est plus fréquent en cas de CBP. En cas de douleur thoracique brutale, la recherche d'embolie pulmonaire est systématique. Par ailleurs, la tumeur elle-même ou des adénopathies médiastinales peuvent envahir tous les organes du médiastin. Ainsi, le CBP peut être révélé par une dysphonie (en cas d'atteinte du nerf récurrent), une dysphagie (par compression de l'œsophage), un hoquet (par atteinte du nerf phrénique ou du diaphragme), un syndrome cave supérieur (circulation veineuse collatérale, œdème du visage, du cou voire des membres supérieurs, toux, dyspnée,) ou une symptomatologie cardiaque ou péricardique (tamponnade, arythmie) [96].

Dans certains cas plus rares, une tumeur peut se développer au niveau de la partie apicale du poumon, entraînant ainsi l'envahissement de la paroi thoracique, du ganglion sympathique stellaire et du plexus brachial et est donc à l'origine du syndrome de Pancoast-Tobias. La tumeur apicale s'accompagne alors d'une lyse costale, d'une névralgie cervico-brachiale C8-D1 et d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner (myosis, ptosis, enophtalmie) [96].

• **Signes en rapport avec des métastases à distance :**

Ils sont liés à l'atteinte métastatique. En effet, le cerveau, les poumons, l'os, le foie et les surrénales constituent les sites métastatiques les plus fréquents. En outre, des douleurs osseuses (6-25%) ou des signes neurologiques (céphalées, crise convulsive, signe de localisation, etc) représentent les symptômes extra-thoraciques conduisant le plus fréquemment au diagnostic de CBP [96].

• **Syndromes paranéoplasiques :**

Il existe un grand nombre de syndromes paranéoplasiques. Ceux-ci accompagnent les CBP dans environ 10% des cas. Les formes paranéoplasiques les plus fréquentes sont la maladie thromboembolique, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique qui associe un hippocratisme digital et des arthralgies inflammatoires des grosses articulations, l'hypercalcémie sans métastase osseuse, le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), le syndrome de Cushing et le syndrome de Lambert-Eaton. Ce dernier consiste en une atteinte présynaptique de la jonction neuromusculaire d'origine auto-immune et se manifeste par une fatigabilité musculaire proximale améliorée par les contractions volontaires répétitives [96].

D. Imagerie :

• Radiographie du thorax et tomodensitométrie (TDM) thoracique

Le scanner thoracique est l'examen de référence pour préciser la localisation, la taille, l'extension locale de la tumeur. Il permet également de décrire la taille, la localisation des ganglions anormaux, sans pour autant prédire leurs caractères néoplasiques. En effet, plus leur taille est grande, plus le caractère néoplasique est probable : les ganglions infra-centimétriques sont suspects de malignité. La radiographie thoracique ne permet de voir que les lésions évidentes, les pleurésies, ou les lyses costales et doit toujours être complétée en cas d'anomalie par un scanner thoracique [96].

• IRM thoracique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique peut être utile lorsqu'il y a un doute sur une extension pariétale (atteinte de la gouttière costo-vertébrale, atteinte des trous de conjugaison, ou de l'espace péri-dural, de l'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse, de l'extension diaphragmatique) [96].

• La tomographie à émission de positon (TEP) au 18-FDG couplée au scanner

TEP-TDM utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluorine 18 (18FDG) est l'examen de référence dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaire potentiellement accessibles à un traitement locorégional. La TEP permet de détecter les zones d'activité métabolique élevée en rapport avec la lésion tumorale [97]–[99]. Il a une meilleure sensibilité pour le bilan d'extension ganglionnaire, et pour le bilan d'extension métastatique en particulier osseux

Le TEP-TDM à une VPN forte, en revanche la VPP est assez médiocre (Tableau 6). Cela s'explique par les faux positifs liés à des phénomènes inflammatoires ou à des maladies granulomateuses. Les faux négatifs sont nombreuses, la petite taille, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie, la nécrose massive et certains types tumoraux à faible métabolisme tels que les carcinomes bronchiolo-alvéolaires ou les carcinoïdes [98], [99].

Cependant, Il est recommandé de contrôler systématiquement les sites ganglionnaires positifs au TEP-TDM. Cette confirmation peut être obtenue par cytoponction échoguidée (echo-endoscopie ou endoscopie endo-oesophagienne) ou par médiastinoscopie en cas de négativité de ces techniques.

Tableau 6 : Sensibilité, spécificité, VPP et VPN du 18FDG TEPsan dans le diagnostic de l'extension ganglionnaire médiastinale des cancers broncho-pulmonaires primitifs [100], [101]

	Extrêmes (%)	Globale (%)
Sensibilité	40-100	74
Spécificité	43-100	85
Valeur prédictive positive	40-100	-
Valeur prédictive négative	71-100	-

• Imagerie cérébrale

La fréquence élevée des métastases cérébrales incite à recommander une imagerie cérébrale systématique (10% de patients lors du diagnostic). L'IRM est plus sensible que le scanner cérébral injecté et sera donc préférée, et permet de découvrir des métastases occultes chez 17% des tumeurs > 3cm, opérable par ailleurs [96].

E. Histologie :

Afin de confirmer le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire, on peut prélever la tumeur bronchique ou pulmonaire, un site métastatique (biopsie cutanée, hépatique ou surrénalienne, etc...) ou un ganglion suspect (médiastinal, hilair, ou sus-claviculaire, etc...). C'est l'examen le plus simple, qui présente le moins de risque de complication avec le plus de chance de rapporter du matériel tumoral, qui sera pratiqué [96], [102].

La fibroscopie bronchique est l'examen le plus fréquemment pratiqué. Elle permet de vérifier l'arbre bronchique et de réaliser des prélèvements selon la présentation clinique et radiologique : biopsies bronchiques, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire voire biopsies transbronchiques. En cas de tumeur proximale, la rentabilité est de l'ordre de 90 % [102].

L'écho-endoscopie transbronchique ou transœsophagienne permet de réaliser des ponctions transbronchiques à l'aiguille, en particulier au niveau des ganglions hilaires ou médiastinaux (selon la technique choisie), pour confirmer ou infirmer l'extension ganglionnaire. Ces examens « mini invasifs », réalisables sous sédation légère, ont remplacé en première intention la médiastinoscopie [96].

En cas de tumeur périphérique, la ponction biopsie transpariétale sous scanner est une alternative diagnostique, qui peut être envisagée pour des tumeurs de plus d'un centimètre avec une sensibilité de plus de 90%. Le pneumothorax (15% des cas) nécessitant un drainage (7% des biopsies), et l'hémoptysie (1%) représentent les principaux risques liés à cette technique [103]

L'exploration chirurgicale par thoracotomie ou videothoracoscopie peut conduire au diagnostic dans le cas où les techniques précédentes n'ont pas été concluantes ou en cas de nodule isolé suspect.

Les adénopathies médiastinales et hilaires peuvent être prélevées par des techniques miniinvasives (ponction sous-carénale à l'aveugle au cours de l'endoscopie bronchique souple, ponction transoesophagienne échoguidée, ponction transbronchique échoguidée, la médiastinoscopie cervicale ou la thoracotomie [102].

F. Bilan pré-thérapeutique :

1. Bilan d'extension:

a. Bilan d'extension des CNPC :

L'objectif du bilan d'extension est de déterminer le statut T/N/M dont va dépendre la stratégie thérapeutique (voir annexe 2)

• tumeurs" potentiellement accessible à un traitement loco-régional

- Evaluation du T : repose sur le scanner. Il dépend de la taille de la tumeur et de l'envahissement des structures médiastinales et de la paroi [104], [105]. La fibroscopie bronchique aide en cas de chirurgie envisagée à préciser les limites de la résection à envisager (biopsie des éperons proximaux)

- Evaluation du N : Le scanner thoracique, à lui seul, est insuffisant pour évaluer le statut N, sa sensibilité est de l'ordre de 55%, la spécificité est de 80%, VPP de 60% et VPN de 80% [106]. Le TEP-scan au 18 FDG est recommandée pour l'exploration des aires ganglionnaires médiastinales avec une sensibilité proche de 60% et une spécificité de 90% [106]. Cependant, il est conseillé d'obtenir une preuve histologique en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire. Celle-ci peut être obtenue par médiastinoscopie cervicale (qui reste l'examen de référence), ou de plus en plus souvent, par des techniques peu invasives (transbronchiques ou transoesophagiennes). La spécificité proche de 100% des techniques endoscopiques permet de ne pas poursuivre les investigations en cas de positivité.

- Evaluation du M : Le bilan à distance doit exclure la présence de métastases ce qui autorise le traitement locorégional. Il inclue une imagerie cérébrale systématique (IRM ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste) ; le TEP-scan permet l'exploration extra-cérébrale [107]. Si la découverte d'une lésion hypermétabolique doit faire changer la stratégie thérapeutique, une preuve histologique doit être obtenue.

• Tumeurs non accessible à un traitement loco-régional :

Le TEP-TDM n'a pas d'indication. La recherche de tous les sites métastatiques en cas de maladie métastatique multiple évidente au scanner n'est pas nécessaire et seront guidés par la cliniques et les symptômes évocateurs.

b. Bilan d'extension des CPC :

L'objectif est de connaître les stades de la maladie selon la classification TNM. Cependant, la classification classiquement utilisée est la classification du Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALSG) qui distingue les formes localisée pouvant être incluses dans un champ d'irradiation des formes disséminées.

Le bilan d'extension doit inclure un scanner thoraco-abdominale, une IRM ou TDM cérébrale et une scintigraphie osseuse. Le bilan peut s'arrêter dès la découverte du premier site métastatique. La poursuite des explorations à la recherche d'autres sites métastatiques n'est justifiée que par l'existence de symptômes évocateurs pour un éventuel traitement symptomatique. Aucune étude randomiser n'a évalué les performances du TEP-TDM dans les

CPC. Mais les séries prospectives concluent à une excellente sensibilité du TEP-scan, il aide à définir les champs d'irradiation et sera capable de modifier la stratégie thérapeutique dans 25% des cas.

2. Bilan fonctionnel :[108]

✓ *Évaluation de l'état général*

Elle représente un élément clé et fondamental pour la décision d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) mais aussi pour la décision de chimiothérapie. Il est évalué par plusieurs échelles dont le Performance Status de l'OMS ou ECOG avec une échelle de 0 à 5 (Voir annexe). L'index de Karnofsky (échelle de 100-0) est aussi utilisé.

Pour les personnes âgées, une évaluation gériatrique est souhaitable. Cependant, l'âge ne contre indique par la chirurgie, l'appréciation de l'opérabilité étant beaucoup plus liée à l'existence d'une tare viscérale, artérielle notamment.

✓ *Etat nutritionnel*

Il doit être systématiquement évalué (perte de poids, pré-albuminémie, albuminémie, calcul de l'IMC) Une perte de poids au moins égale à 5% du poids du corps initial en 1 mois ou 10% en 6 mois est un critère de mauvais pronostic.

✓ *Paramètres cardio-respiratoires*

Les comorbidités cardiovasculaires doivent être recherchées systématiquement. En fonction de la sévérité de l'atteinte cardiovasculaire, un bilan spécialisé peut être demandé comprenant: ECG, échographie cardiaque, épreuve d'effort, doppler artériel des membres inférieurs et/ou des vaisseaux du cou, voire coronarographie

La clinique recherche une insuffisance respiratoire, une BPCO, et permet l'évaluation de la classe fonctionnelle de la dyspnée. Dans tous les cas où un acte chirurgical paraît possible, des épreuves fonctionnelles respiratoires (au minimum une spirométrie et une mesure de la DLCO) sont réalisées. Une épreuve d'effort est nécessaire si VEMS et/ou DLCO < 80% des valeurs théoriques. En outre, la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion permet d'explorer la fonctionnalité du poumon chez des patients dont la fonction respiratoire est limitée. Si une radiothérapie thoracique est envisagée, il est alors nécessaire d'évaluer la fonction respiratoire.

Les recommandations de l'ERS et de l'ACCP proposent des arbres décisionnels basés sur les résultats du VEMS et de la DLCO (voir annexe 4)

G. Traitement:

1. But du traitement [109]

Selon les cas, le traitement du cancer pulmonaire a pour objectif de :

- ❖ Enlever la tumeur ou les métastases.
- ❖ Réduire le risque de récurrence.
- ❖ Ralentir le développement tumoral ou métastatique.
- ❖ Prévenir et traiter les symptômes et les complications de la maladie afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible.

2. Stratégies thérapeutiques :

Les stratégies thérapeutiques sont élaborées selon le stade de la maladie et reposent sur les recommandations et référentiels suivants [110]–[113]. Une mise en œuvre ne peut s'envisager qu'après une discussion multidisciplinaire (RCP des plans cancer) et une consultation d'annonce.

➤ *Cancer du poumon non à petites cellules*

**Stade I :*

La chirurgie est le traitement de référence. Elle s'effectue dans des centres autorisés (seuils d'activité, revue de mortalité et de survie). En association à la résection pulmonaire, un curage ganglionnaire médiastinal est systématique. Le bilan d'opérabilité ventilatoire et cardiovasculaire est une étape essentielle, compte tenu des comorbidités fréquemment rencontrées chez les patients atteints de CNPC : bronchite chronique, emphysème, coronaropathie, artérite, etc. Les techniques chirurgicales progressent vers des abords thoraciques et des résections plus limitées (vidéochirurgie, segmentectomie, bronchoplastie, chirurgie robotisée etc.). Ces évolutions ont pour buts d'épargner le parenchyme pulmonaire, sans concéder sur l'objectif de résections complètes, diminuer les douleurs postopératoires et réduire la durée d'hospitalisation. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, la

radiothérapie stéréotaxique donne des résultats supérieurs à ceux de la radiothérapie conformationnelle.

**Stade II :*

La chirurgie associée à la chimiothérapie adjuvante constitue le traitement de référence. La chimiothérapie néoadjuvante représente une alternative à la chimiothérapie adjuvante. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie est possible.

**Stade III – résecable*

Pour les tumeurs au stade III résecables (propagation médiastinale ipsilatérale [N2], tumeur [T3] impliquant la paroi thoracique, le diaphragme ou la plèvre, ou tumeur de l'apex [Pancoast]), la chirurgie seule n'est pas un traitement optimal en raison de métastase occulte. Une chimiothérapie néoadjuvante (d'induction) appliquée à la suite ou en même temps que la radiothérapie avant la chirurgie améliore la survie par rapport à la chirurgie seule ou la chirurgie plus radiothérapie postopératoire [114], [115]. Toutefois, la radiochimiothérapie concomitante provoque une œsophagite significative, ce qui n'est pas le cas quand chimiothérapie et radiothérapie se suivent.

**Stade III – non résecable :*

Une tumeur au stade IIIA ou IIIB peut être inopérable. Une radiothérapie thoracique (dose totale de 60Gy) soulage les symptômes locaux, mais a peu d'effet sur les taux de survie à 5 ans, si elle n'est pas combinée avec une chimiothérapie d'induction (par exemple vinblastine + cisplatine pendant deux cures), ce qui améliore la survie médiane de 9,7 à 13,8 mois, et le taux de survie à 5 ans de 7 à 19% par rapport à la radiothérapie seule.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie plutôt que le traitement séquentiel peut améliorer la survie chez les patients atteints de CBNPC localement avancé, mais augmente de cinq fois les effets secondaires, notamment le risque d'œsophagite. Pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie, on évalue actuellement divers modes de fractionnement. Une irradiation en 3D permet d'appliquer des doses plus élevées de rayonnement sur la tumeur primitive et sur les ganglions lymphatiques régionaux sans augmenter la toxicité.

**Stade IV :*

L'histologie ainsi que les éventuelles anomalies reconnues en biologie moléculaire, l'indice d'activité du malade et ses éventuelles comorbidités constituent les éléments essentiels pour le choix thérapeutique. La séparation des cancers en épidermoïdes versus non épidermoïdes est devenue un élément important du choix thérapeutique.

– Dans la majorité des cas, le traitement repose sur une chimiothérapie conventionnelle sous la forme d'un doublet à base de platine. La durée du traitement d'induction est de quatre à six cycles, sans dépasser 6 cycles. En l'absence de contre-indication (insuffisance rénale ou cardiaque, etc...), le cisplatine doit être préféré au carboplatine. Le médicament associé au sel de platine est choisi parmi les molécules dites de 3e génération : vinorelbine (Navelbine®), gemcitabine (Gemzar®), pémétrexed (Alimta®), docétaxel (Taxotère®), paclitaxel (Taxol®). À l'issue du traitement d'induction, un traitement de maintenance sans sel de platine, soit avec le médicament déjà associé au platine pendant l'induction (maintenance dite « de continuation » ou maintenance vraie), soit avec un autre médicament (switch maintenance) peut être discuté chez les patients en bon état général et dont la tumeur est stable ou en réponse. Le traitement de maintenance est alors poursuivi jusqu'à apparition d'une toxicité ou progression de la maladie. Les sujets âgés bénéficient d'un schéma associant le carboplatine et le paclitaxel. L'âge n'est pas une contre-indication au traitement. Une monothérapie ou des soins de confort peuvent être indiqués chez les malades en mauvais état général.

- Pour les patients dont la tumeur présente une altération moléculaire (mutation d'EGFR, réarrangement de ALK ou ROS1, mutation de BRAF), une thérapie ciblée spécifique est recommandée [116], [117]. En fonction des anomalies et des traitements ciblés, on peut atteindre des taux de réponse jusqu'à 80 % chez ces malades. La survie médiane est supérieure à 2 ans.

- Contre les mutations activatrices d'EGFR (généralement délétion exon 19 ou mutation ponctuelle L858R de l'exon 21), deux ITK de première génération (gefitinib et erlotinib), un ITK de deuxième génération (afatinib) et un ITK de troisième génération (osimertinib) [116]. En cas de progression sous ITK pour les patients avec une mutation d'EGFR, survenant le plus souvent 9 à 12 mois après l'initiation du traitement, plusieurs mécanismes de

résistance sont connus. Pour identifier le mécanisme de résistance, une nouvelle biopsie tumorale ou une analyse du sang du patient est réalisée lors de la progression. En fonction du mécanisme de résistance identifié, le traitement proposé reposera soit sur un autre ITK, soit sur une chimiothérapie.

- Contre les réarrangements d'ALK, le crizotinib (ITK de 1^{re} génération), le ceritinib (ITK de 2^e génération) et l'alectinib (ITK de 3^e génération) ont l'AMM. Comme sous ITK EGFR, après plusieurs mois voire années, une progression survient en rapport avec des mécanismes de résistance. Se discute alors la prescription d'autres ITK ou d'une chimiothérapie.

- Le bevacizumab (un médicament anti-angiogénèse) en combinaison avec le paclitaxel plus carboplatine a augmenté de manière significative le taux de réponse globale, de survie sans progression et de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde de stade avancé [118].

- Les patients avec une métastase unique peuvent parfois bénéficier d'une résection de celle-ci. Par exemple, la résection d'une métastase cérébrale solitaire suivie d'une irradiation encéphalique totale peut être potentiellement curative, avec un taux de survie à 5 ans supérieur à 20 %.

- Les patients atteints de CBNPC métastatique peuvent bénéficier d'une radiothérapie palliative visant des lésions spécifiques qui provoquent une obstruction bronchique, un syndrome de la veine cave supérieure, des douleurs osseuses, des masses cérébrales ou une compression de la moelle épinière. Des soins palliatifs précoces favorisent la qualité de vie et le moral ainsi que la survie chez les patients atteints de CBNPC métastatique [119].

➤ *Cancer bronchique à petites cellules*

La pierre angulaire du traitement du CBPC est la chimiothérapie; en effet, ce cancer se caractérise par sa propension à croître rapidement et à disséminer à distance. Malheureusement, le traitement du CBPC a peu changé au cours de la dernière décennie.

**Stade limité*

Chez 30 à 40% des patients atteints de CBPC, le stade est limité. Le traitement comprend généralement de la chimiothérapie et de la radiothérapie, et la chirurgie n'est indiquée que chez environ 5% des patients, à savoir ceux qui ont un nodule solitaire pulmonaire périphérique et qui, en stadification clinique, n'ont pas de signe d'atteinte ganglionnaire médiastinale.

Après ablation chirurgicale du nodule, les patients sans ganglions médiastinaux retrouvés à l'intervention n'ont besoin que d'une chimiothérapie postopératoire avec l'étoposide et le cisplatine. Le taux de survie à 5 ans chez des patients sans atteinte ganglionnaire médiastinale est de 30 à 60 %. Si les ganglions contiennent des métastases, l'irradiation thoracique est recommandée en plus de la chimiothérapie.

Pour la plupart des patients atteints d'un CBPC à un stade limité, une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie semble être plus efficace que la thérapie séquentielle.

Aux États-Unis, la combinaison étoposide et cisplatine plus radiothérapie concomitante (une irradiation deux fois par jour avec une dose totale de 45 Gy) est le traitement de choix et procure un taux de survie à 5 ans de 26 % comparativement à 16 % lorsque la même dose de rayonnement est administrée une fois par jour.

Chez les patients qui répondent complètement au traitement, une irradiation crânienne prophylactique (24 à 36 Gy) réduit le risque de métastase cérébrale et offre un avantage de survie de 5 %, mais expose au risque de susciter des troubles cognitifs, en particulier chez les personnes âgées.

**Stade étendu*

Pour un CBPC à un stade avancé, la chimiothérapie est le traitement de choix. Aux États-Unis, l'étoposide plus cisplatine ou carboplatine est couramment utilisé. Le carboplatine provoque beaucoup moins de nausées et de vomissements et de neurotoxicité. La chimiothérapie consiste en quatre à six cures espacées de 3 semaines. Actuellement, on ne dispose d'aucune donnée probante qui indiquerait qu'une chimiothérapie d'entretien ou qu'une thérapie moléculaire ciblée augmenterait le taux de survie.

3. Evaluation de la thérapeutique et suivi post thérapeutique[120]

*En cas de CPNPC :

Le protocole de surveillance est conditionné par l'étendue de la maladie et la stratégie thérapeutique.

Il n'y a pas de consensus sur les modalités pratiques de la surveillance postopératoire. Un suivi semestriel est généralement proposé, comprenant au moins un examen clinique, une radiographie du thorax, et peut être complété selon les procédures habituelles d'un scanner thoracique, d'une endoscopie bronchique et d'une EFR.

Un suivi d'au moins 5 ans est généralement effectué.



L'arrêt du tabac est impératif



Pour les patients qui n'ont pas subi d'intervention chirurgicale, l'évaluation porte à la fois sur l'efficacité et la tolérance du traitement :

- ❖ Suivi de l'évolution des différentes cibles tumorales (comprenant au moins un scanner thoracique avec des coupes du haut de l'abdomen, et des examens centrés sur d'autres endroits), environ tous les 2-3 mois.
- ❖ Examen clinique plus approfondi.
- ❖ Suivi biologique dans le cadre de la surveillance de la chimiothérapie : fonction rénale et numération sanguine (hémoglobine, PNN, lymphocytes, plaquettes), et suivi des complications du cancer (hypercalcémie, hyponatrémie, etc.).

*En cas de CPPC :

La survie médiane pour les formes limitées de CPNPC est de 16 à 20 mois (mais 5 à 10 % de survie à 5 ans) contre 8 à 12 mois pour les formes métastatiques (1 à 3 mois si pas de traitement).

Après le traitement, il n'existe pas de protocole de surveillance validé. Cependant, au moins un examen clinique et un scanner thoracique tous les 3 mois ainsi qu'une évaluation de prolongation (systématique pour certains ou au moins douteuse pour d'autres) peuvent être recommandés.



***MATÉRIELS
ET MÉTHODES***

I-Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de pneumologie de l'Hôpital Militaire D'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de cinq ans allant du janvier 2016 au décembre 2019.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Age > 18 ans
- Les patients ayant une association concomitante ou séquentielle d'une tuberculose pulmonaire et de néoplasie pulmonaire primitive.

Les critères d'exclusion étaient :

- Tumeurs pulmonaires secondaires et métastases au niveau des poumons d'une tumeur extra-pulmonaire.
- Tuberculose pulmonaire diagnostiquée cliniquement, sans confirmation bactériologique.
- Tableau radio-clinique évocateur d'une tuberculose extra-pulmonaire
- Les dossiers incomplets ne permettant pas une analyse suffisante ont été exclus de notre étude.

Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire était portée par la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants sur différents échantillons (expectorations, tubage gastrique ou liquide d'aspiration bronchique...etc) recherchés par examen direct au microscope optique, par la réalisation d'un Genexpert détectant le mycobacterium tuberculosis ou par son isolement sur culture en milieu liquide (BACTEC MGIT 960) ou en milieu solide (lowenstein-Jensen).

Le diagnostic de néoplasie était porté par la présence d'un résultat histologique concluant des biopsies obtenus par différents moyens (fibroscopie bronchique, biopsie pulmonaire scanno-guidée ou biopsie d'un site métastatique périphérique...). Un résultat concluant était la présence d'un aspect anatomo-pathologique compatible avec un carcinome pulmonaire à petite cellules ou un carcinome pulmonaire non à petite cellules.

II- Méthodes d'études

Différents paramètres ont été recueillis à partir des dossiers médicaux pour chaque patient (annexe I), dont :

- Les caractéristiques démographiques
- Les antécédents : seront notés les antécédents d'infection par la tuberculose, la notion de contagement tuberculeux, les habitudes toxiques et les tares associées.
- Les paramètres cliniques, radiologiques et bactériologiques permettant d'évoquer le diagnostic de tuberculose pulmonaire
- Les paramètres cliniques, radiologique, endoscopique et histologiques permettant le diagnostic de néoplasie pulmonaire

L'état de santé était évalué par le score performans statut de l'OMS : c'est une classification du niveau d'activité du patient importante à établir dès que le diagnostic est posé. C'est un indicateur pronostique en dehors de la survie et c'est un élément important du choix du traitement. Il comporte 5 grades :

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité.
- 3 : Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise > 50 % du temps.
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence.
- Délai entre :
 - o Délai diagnostic : Délai entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation du diagnostic
 - o Délai thérapeutique : Délai entre la confirmation du diagnostic et l'instauration du traitement

- Délai hospitalier : Délai entre l'entrée et la sortie du service hospitalier
- Données thérapeutiques : seront notés les différents traitements reçus, la durée du traitement et la présence des interactions médicamenteuses ou des effets secondaires.
- Données évolutives y compris l'évolution à court terme et à long terme

Un échantillon de 14 patients ayant développé une association concomitante de tuberculose pulmonaire et néoplasie pulmonaire a été comparé à un groupe témoin de 28 patients ayant développé une néoplasie pulmonaire diagnostiquée et traitée au niveau de service de pneumologie de l'HMIMV de Rabat mais n'ayant pas présenté une tuberculose pulmonaire durant la période d'étude de 4 ans. Ce groupe témoin a été apparié selon l'âge, le sexe, les ATCD, le poids et l'IMC.

Pour chaque cas d'une association tuberculose et néoplasie pulmonaire, deux témoins étaient inclus.

III. Analyse statistique :

Les caractéristiques de la population étaient comparées entre les deux groupes au moyen d'une analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne +/- écart type en cas de distribution normale ou en médiane et quartiles en cas de distribution asymétrique. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage.

La comparaison de variables quantitatives s'est faite au moyen du test de Student ou de Mann-Whitney. L'analyse des variables qualitatives s'est faite au moyen du test de Chi 2 ou de Fisher.

Les données étaient analysées à l'aide de SPSS 20.0. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

I. Incidence annuelle au service de pneumologie:

Durant la période de notre étude, l'incidence annuelle moyenne était de 3.5 nouveau cas/an avec un nombre maximal au cours de l'année 2017 avec 5 des 14 cas étudiés entre 2016 et 2019 (Tableau 7). La prévalence durant la période d'étude était de 14/1000 nouveau cas de cancer.

Tableau 7: Répartition des patients selon le nombre de cas découvert chaque année

Année	Nombre de cas
2016	4
2017	5
2018	2
2019	3

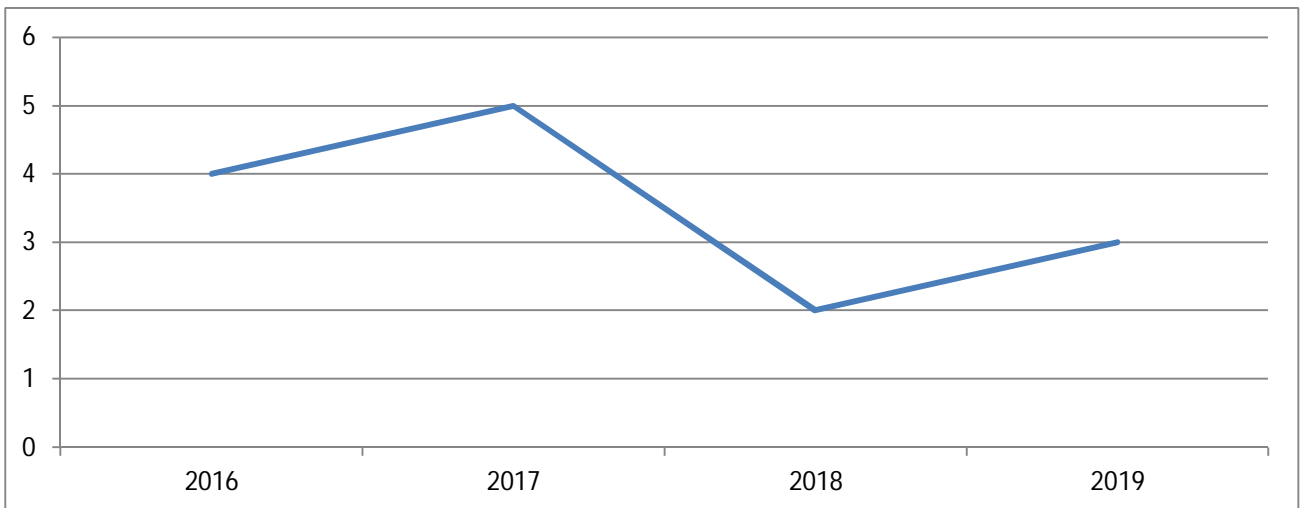


Figure 14: incidence annuelle de l'association tuberculose néoplasie (2016-2019)

II. Caractéristiques des patients :

A. Répartition selon le sexe :

Notre série comportait 42 patients dont 37 hommes (soit 88.1%) et 5 femmes (soit 11.9%). (Figure 15)

Tableau 8: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	37	88.1%
Féminin	5	11.9%

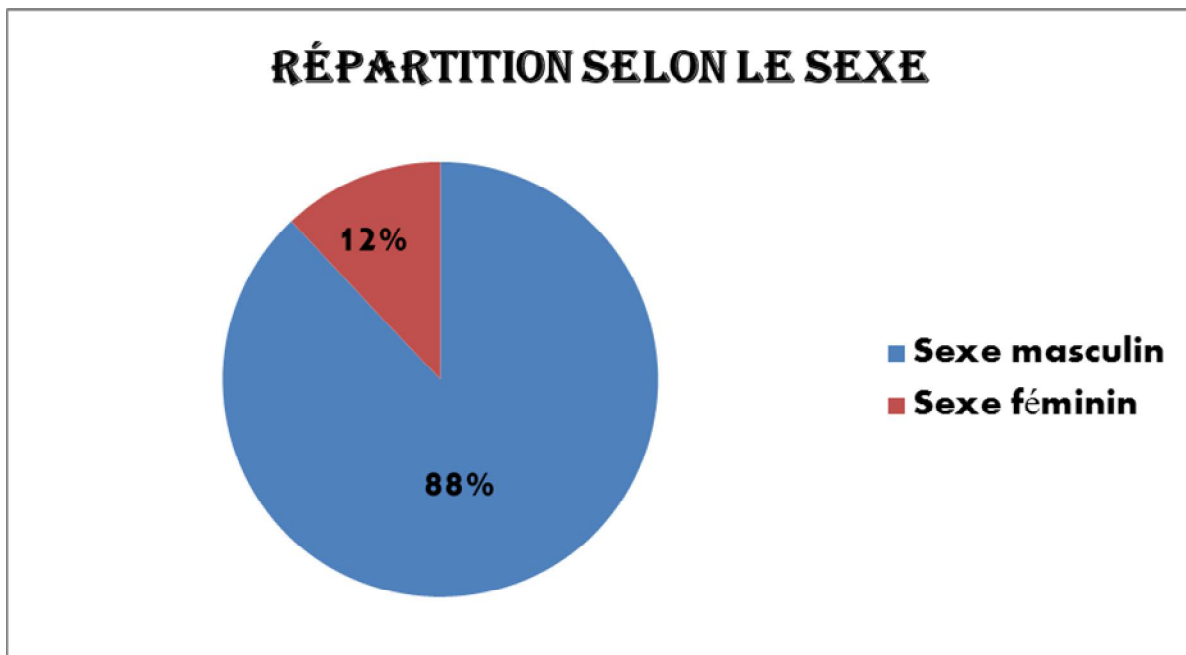


Figure 15: Répartition des patients selon le sexe

B. Répartition selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen était de (59,5+/-8.12 ans), avec un minimum de 40 ans et un maximum de 71 ans.

La tranche d'âge la plus fréquente était chez les patients ayant un âge compris entre (55-65 ans) soit 21 patients, 12 patients avaient un âge compris entre 65-75 ans, 7 entre 45-55 ans et 2 patients avec un âge inférieur à 45 ans. (Figure 16)

Tableau 9: Répartition des patients de notre série selon l'âge

Age	Pourcentage
<45 ans	4.7%
Entre 45 et 55 ans	16.7%
Entre 55 et 65 ans	50%
Entre 65 et 75 ans	28.6%

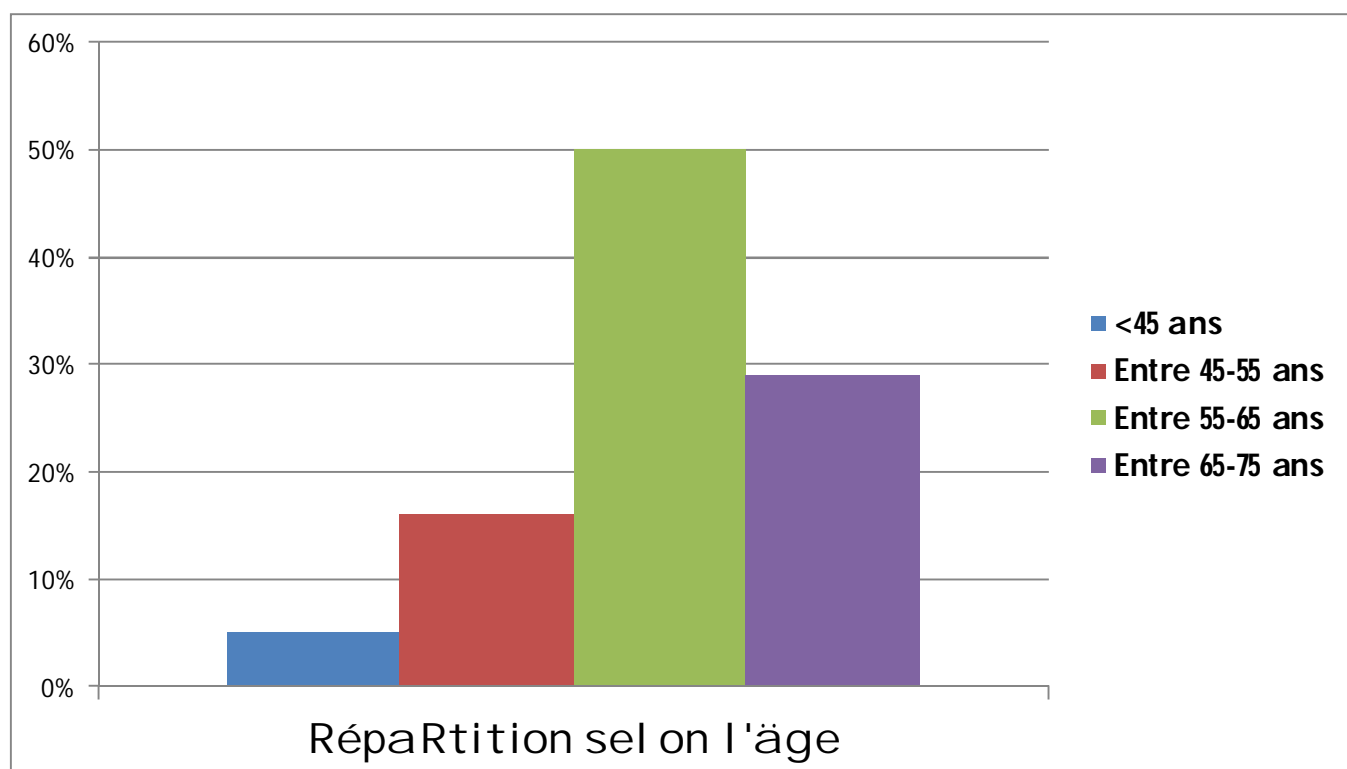


Figure 16: Répartition des patients de notre série selon l'âge

C. Antécédents :

1. Habitudes toxiques :

Dans notre étude, 34 des 42 patients rapportaient une notion de tabagisme chronique, 20 parmi eux rapportaient une notion de sevrage alors que les 14 autres étaient des fumeurs actifs. (Tableau 10)

Tableau 10: Répartition des patients selon la notion de tabagisme

Notion de tabagisme	Pourcentage
Oui	81%
Non	19%

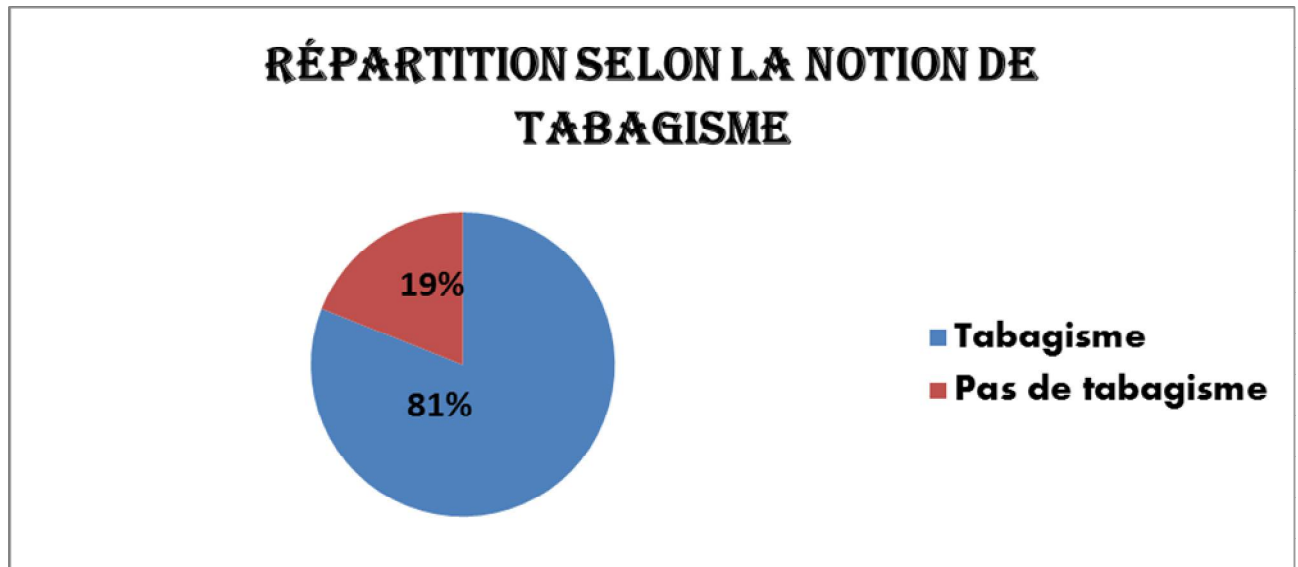


Figure 17: Répartition des patients selon la notion de tabagisme

2. ATCD de néoplasie :

Dans notre série, aucun patient n'avait des antécédents de néoplasie parmi les 42 cas étudiés.

3. ATCD de la tuberculose

Dans notre série , 2 patients rapportaient des antécédents de tuberculose pulmonaire soit un pourcentage de 14.3%. (Figure 18)

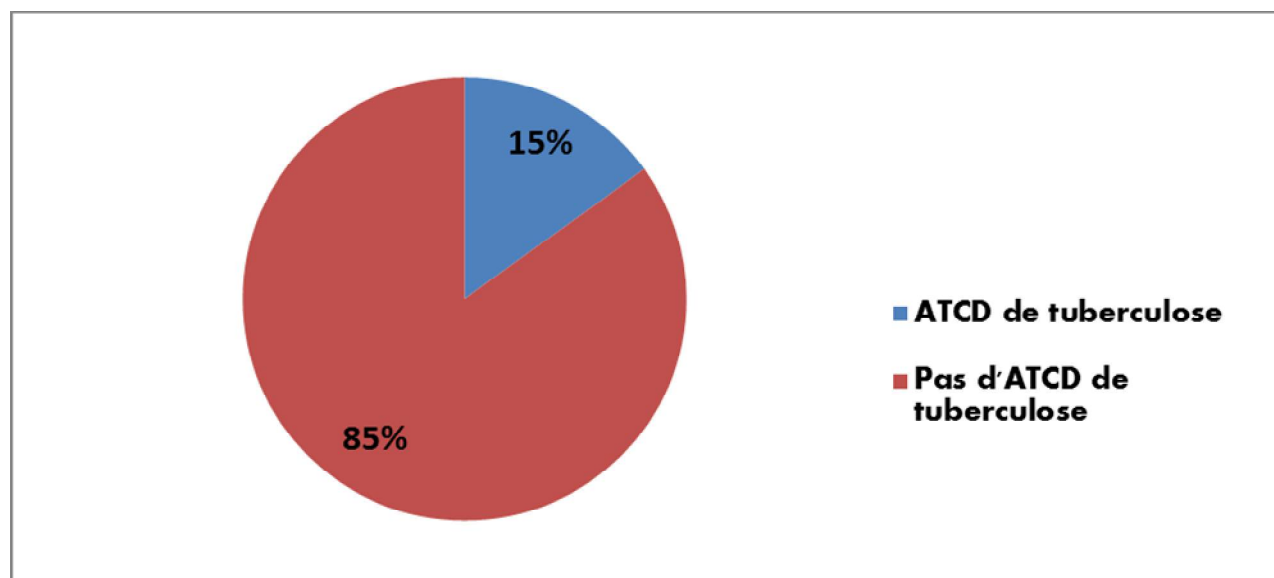


Figure 18: Répartition selon la présence d'ATCD de tuberculose

4. Contage tuberculeux :

Dans notre série, la notion de contage tuberculeux était retrouvée chez 1 seul patient soit un pourcentage de 7.1%.

D. Terrain des patients :

1. Diabète :

Dans notre étude, le diabète était l'ATCD le plus retrouvé, 6 sur 42 patients (soit 14.2%). Dans le groupe ayant l'association tuberculose pulmonaire et néoplasie, le diabète était présent chez 4 patients (soit 28.5%), et chez les témoins chez 2 patients (soit 7.1%).

2. Autres tares :

Dans notre série, 5 patients étaient suivis pour une hypertension artérielle (soit 11.9%), 2 étaient suivis pour une cardiopathie (soit 4.8%), 2 autres avaient des antécédents de sarcoïdose (soit 4.8%) et 2 avaient des ATCD de BPCO (soit 4.8%), alors que 2 étaient suivis pour épilepsie (soit 4.8%). (Figure 19)

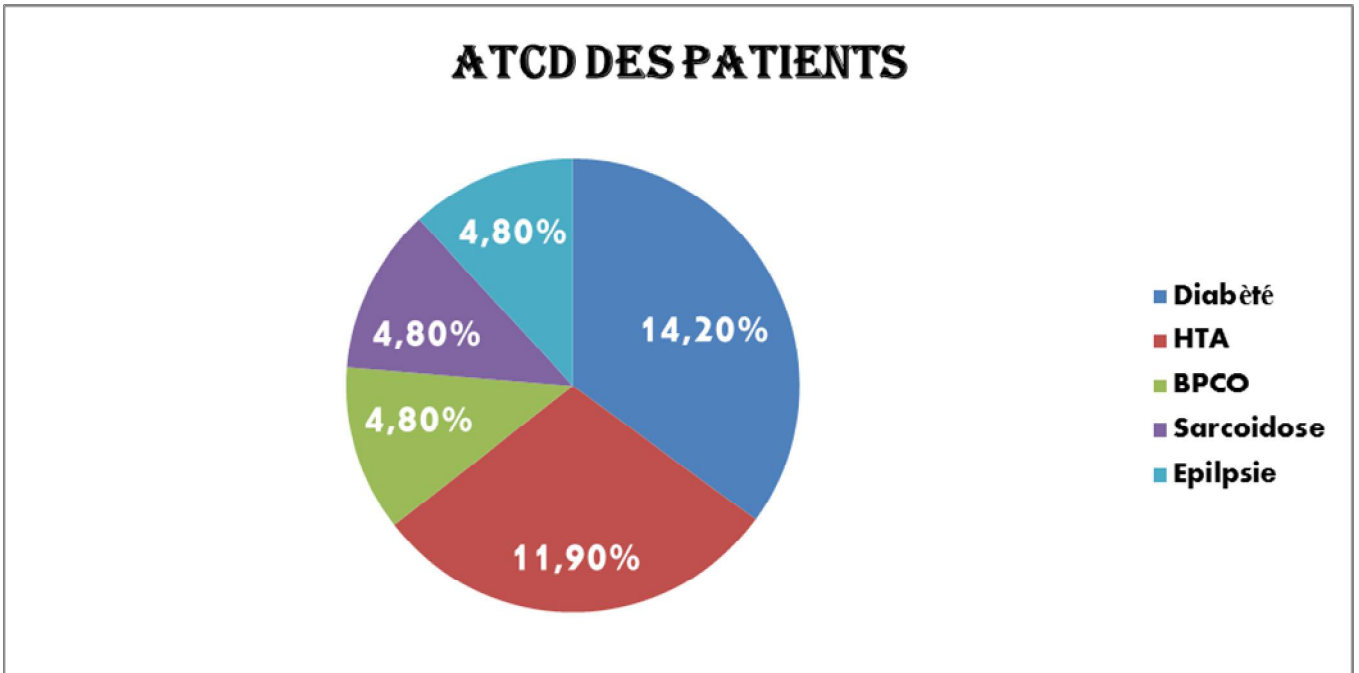


Figure 19: Répartition selon les antécédents des patients

E. Comparaison des caractéristiques démographiques et des ATCD entre les groupes :(Tableau 11)

Un appariement du groupe d'étude et des témoins était établi selon l'âge, le sexe, les antécédents, le poids et l'IMC.

Les critères démographiques étaient comparables entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la moyenne d'âge ($P=0.198$), du sexe ($P=0.31$), de la moyenne du poids ($P=0.198$) et de la moyenne de l'IMC ($P=0.198$) entre le groupe des patients ayant l'association tuberculose et néoplasie pulmonaire et le groupe témoins.

De même, les antécédents étaient également comparables. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la fréquence de tabagisme (P=0.69), des ATCD de la tuberculose (P=1.00), de la notion du contagio tuberculeux (P=0.33), des ATCD de diabète (P=0.15) et des autres antécédents entre le groupe des patients ayant l'association tuberculose et néoplasie pulmonaire et le groupe témoins.

Tableau 11: Paramètres démographiques et Antécédents du groupe d'étude et des témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Age (ans) [#]	59.50 ± 8.20	59.54 ± 8.24	0.98
Sexe [§]			
- Homme	11 (78.6%)	26 (92.9%)	0.31
- Femme	3 (21.4%)	2 (7.1%)	
Tabagisme [§]			
- Oui	12 (85.7)	22 (78.6%)	0.69
- Non	2 (14.3%)	6 (21.4%)	
ATCD [§]			
- Tuberculose	2 (14.3%)	5 (17.9%)	1.00
- Contagio tuberculeux	1 (7.1%)	0 (0%)	0.33
- Diabète	4 (28.6%)	2 (7.1%)	0.15
- Autres			
Poids (Kg) [#]	67.38 ± 12.9	62.75 ± 8.9	0.24
IMC (Kg/m ²) [#]	26.32 ± 5.0	22.96 ± 6.4	0.23

exprimée en moyenne ± écart-type

§ exprimée en effectif (pourcentage)

III. Aspects cliniques

A. Symptômes cliniques :

1. Signes respiratoires :

Les signes d'appel les plus fréquents étaient : la douleur thoracique persistante avec un pourcentage de 47.6% (soit 20 des 42 patients étudiés), ensuite, la dyspnée chez 13 patients (soit 31%), la toux dans et l'expectoration (respectivement 28.6% et 21.4%). Alors que l'hémoptysie n'était retrouvée que chez 7 patients soit 16.7%. (Tableau 12)

2. Signes généraux :

Les signes généraux étaient marqués par l'amaigrissement (66.7%), l'anorexie (59.5%), les sueurs nocturnes (40.5%) et la fièvre (28.6%).

Tableau 12: Répartition selon les symptômes cliniques respiratoires et généraux

Catégories	Symptômes	Effectif	Pourcentage
Signes fonctionnelles respiratoires	Douleur thoracique	20	47.6%
	Dyspnée	13	31%
	Toux	12	28.6%
	Expectorations	9	21.4%
	Hémoptysie	7	16.7%
Signes généraux	Fièvre	12	28.6%
	Sueurs nocturne	17	40.5%
	Amaigrissement	28	66.7%
	Anorexie	25	59.5%

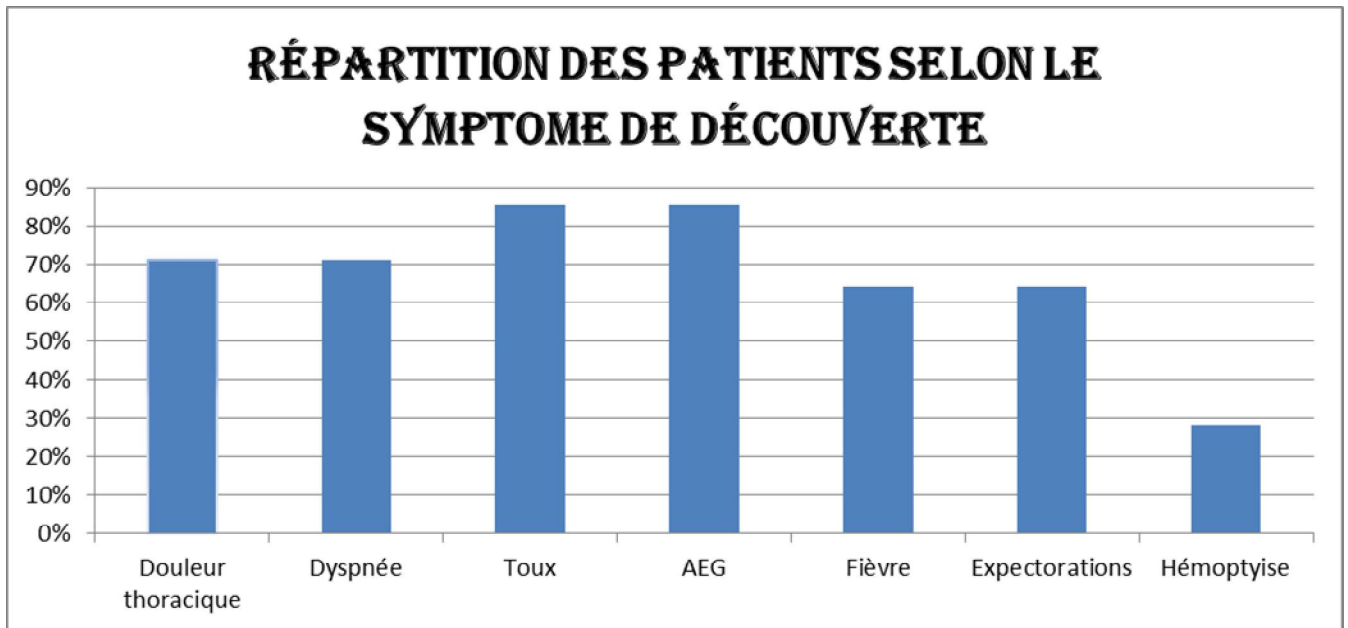


Figure 20: Répartition selon les symptômes cliniques respiratoires et généraux

B. Examen clinique

• L'état général de nos patients était évalué selon le score de Performance Statut de l'OMS qui varie de entre 0 et 4. Dans notre étude, le PS 3 était le score le plus fréquemment retrouvé chez 20 patients sur 42 étudiés (soit 47.7%), suivi par le PS 4 retrouvé chez 12 patients (soit 28.5%), et finalement le PS 2 retrouvé chez 10 patients (soit 24.8%).(Figure 21)

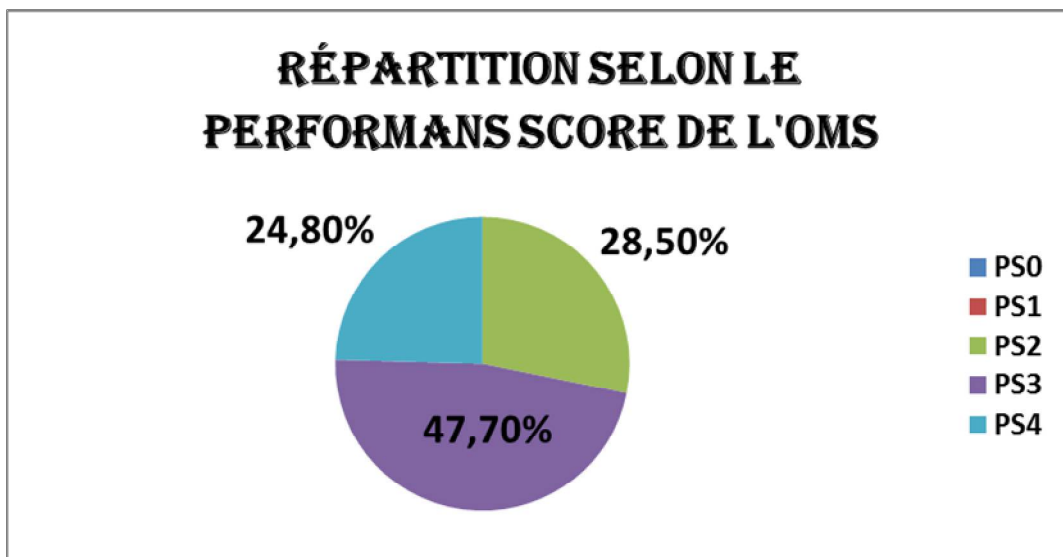


Figure 21: Répartition selon le score de Performance Statut de l'OMS

- A L'examen physique de nos patients, nous avons retrouvé un syndrome de condensation dans 20% des cas, un syndrome d'épanchement liquidien dans 11.4% des cas, des râles ronflants dans 7.1% et des adénopathies périphériques dans 8% des cas. L'examen physique était normal dans 53.5%

- La température moyenne de l'ensemble de la cohorte était de 37.4°.

C. Comparaison des caractéristiques démographiques et des ATCD entre les groupes : (Tableau 13)

Les signes cliniques à savoir, la douleur thoracique, la dyspnée, la toux et les expectorations, étaient plus présents et majorés chez le groupe des patients ayant l'association TB/CBP par rapport aux témoins, cette différence est statistiquement significative. Cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'hémoptysie ($p=0.153$).

Concernant les signes généraux, il existait une différence statistiquement significative de la fréquence de la fièvre ($p=0.001$), des sueurs nocturnes ($p=0.004$).et de l'anorexie ($p=0.014$) entre le groupe d'étude et les témoins.

Cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la fréquence de l'altération de l'état générale ayant été définie par un PS > 2 entre les groupes ($p=0.089$)

Tableau 13: Signes fonctionnels et généraux et données de l'examen clinique du groupe d'étude et des témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Signe fonctionnelles[§]			
Douleur thoracique	10 (71.4%)	10 (35.7%)	0.029
Dyspnée	10 (71.4%)	3 (10.7%)	<0.001
Toux	12 (85.7%)	0 (0%)	<0.001
Expectoration	9 (64.3%)	0 (0%)	<0.001
Hémoptysie	4 (28.6%)	3 (10.7%)	0.197
Signes généraux[§]			
Sueurs nocturnes	-10 (71.4%)	7 (25%)	0.004
Fièvre	-9 (64.3%)	-3 (10.7%)	0.001
Amaigrissement	-12 (85.7%)	-16 (57.1%)	0.089
Anorexie	-12 (85.7%)	-13 (46.4%)	0.014
Examen clinique[§]			
- Altération de l'état générale	12 (85.7%)	16 (57.1%)	0.089

§ exprimée en effectif (pourcentage)

IV. Aspect radiologiques :

A. Etude selon le type des lésions sur la radiographie thoracique :

La radiographie thoracique avait montré des opacités nodulaires chez 28 patients (soit 66.7%), suivies par des lésions à type d'excavations présentes chez 5 patients (soit 11.9%) ainsi que les infiltrats présents chez le même nombre de patients. Les pleurésies étaient présents chez 4 patients soit 9.5%. (Figure 22)

Les lésions radiologiques étaient apicale dans 64.3% des cas, basale dans 24% des cas, hilare dans 11.6% des cas et axillaire dans 2.4% des cas. Elles étaient diffuses dans 11.9%.

Les lésions radiologiques occupaient le lobe supérieur chez 27 patients soit 64.3%, le lobe moyen chez 5 patients soit 11.9% et le lobe inférieur chez 9 patients soit 21.4%.

Types de lésions radiologiques

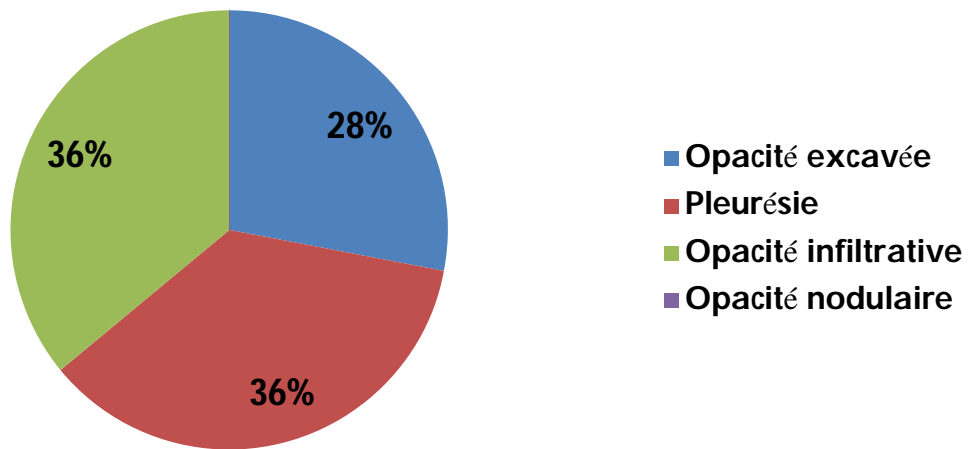


Figure 22: Répartition des cas selon le type de lésions radiologiques



Figure 23 : Radio pulmonaire de face montrant une opacité hétérogène périphérique au niveau du tiers inférieur du poumon gauche avec infiltrat hilo axillaire droit associée à un épanchement minime droit

B. Aspects scannographiques du néoplasie pulmonaire :

Dans notre série de cas, tous nos patients avaient bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique ou thoraco-abdomino-pelvienne.

La taille moyenne des tumeurs était de 7.5+/-1.75 cm. Ces dernières étaient associées à des ADP médiastinales homolatérales chez 10 patients (soit 23.8%), sous carinaires chez 7 patients (16.7%) et à des ADP médiastinales controlatérales chez 25 patients (soit 59.5 %). Un envahissement cervical était retrouvé chez 9 patients (soit 21.4%). L'envahissement vasculaire était présent chez 10 patients (soit 23.8%). (Figure 24)

En outre, des lésions associées étaient retrouvées, à savoir des lésions pleurales chez 4 patients (soit 9.5%), osseuses chez 8 patients (soit 19%), et abdominales chez 17 patients (soit 40%). Par ailleurs, une image sous forme d'atélectasie était retrouvée chez 2 patients (soit 4.7%).

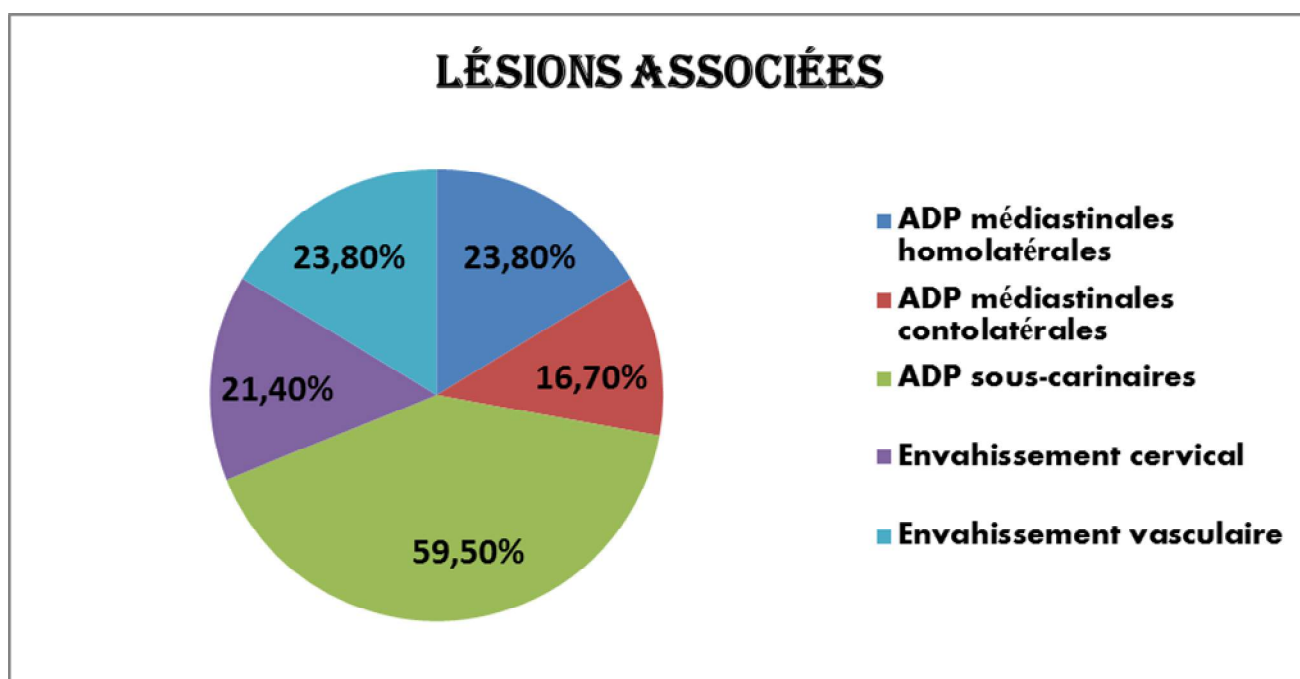


Figure 24: Répartition selon les lésions radiologiques associées

C. Etude selon la localisation des lésions radiologiques :

Dans notre étude, les lésions radiologiques étaient unilatérales chez 36 patients, ce qui représente 88.1% des cas, et bilatérales chez les 5 autres patients soit 11.9% des cas. Les lésions étaient gauches chez 12 patients soit 28.6%, droites chez 24 patients soit 57.1%

Les lésions tumorales étaient homolatérales aux lésions tuberculeuses chez 12 patients sur 14 (soit 85.7%) et controlatérales chez deux patients, soit 14.3%. (Figure 25)

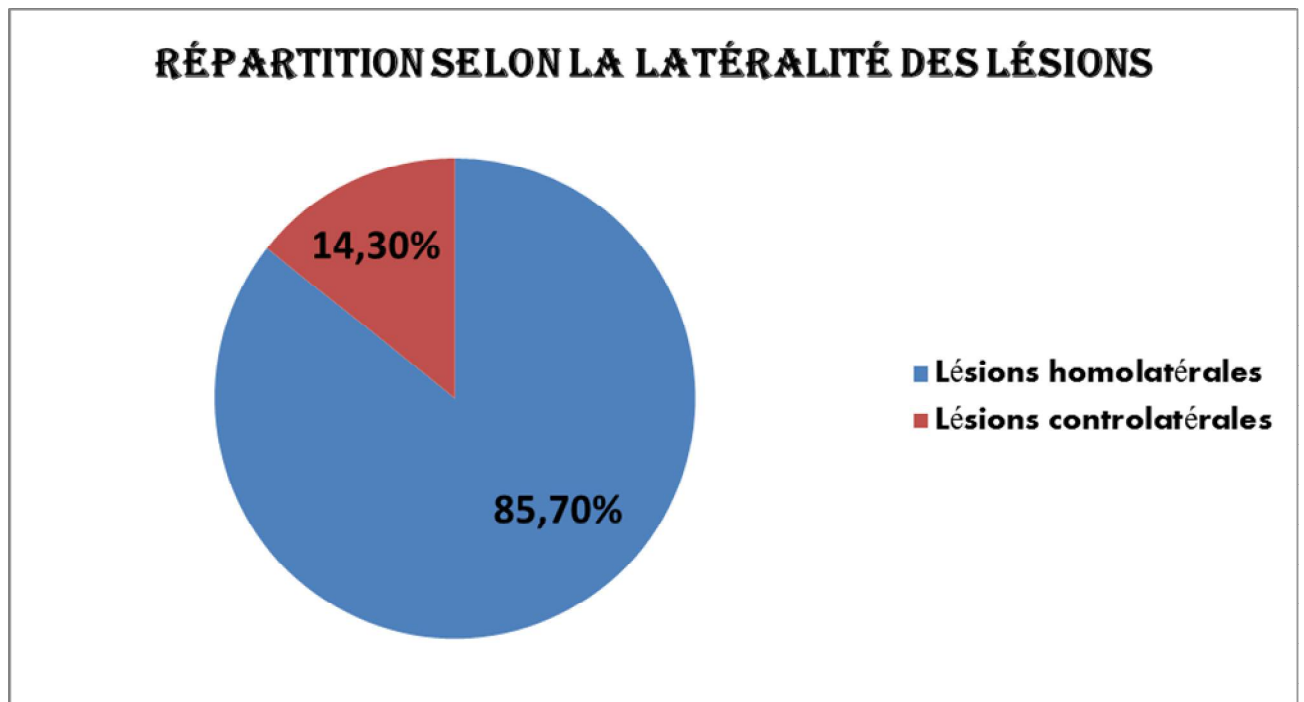


Figure 25: Répartition selon la latéralité des lésions néoplasiques et tuberculeuses

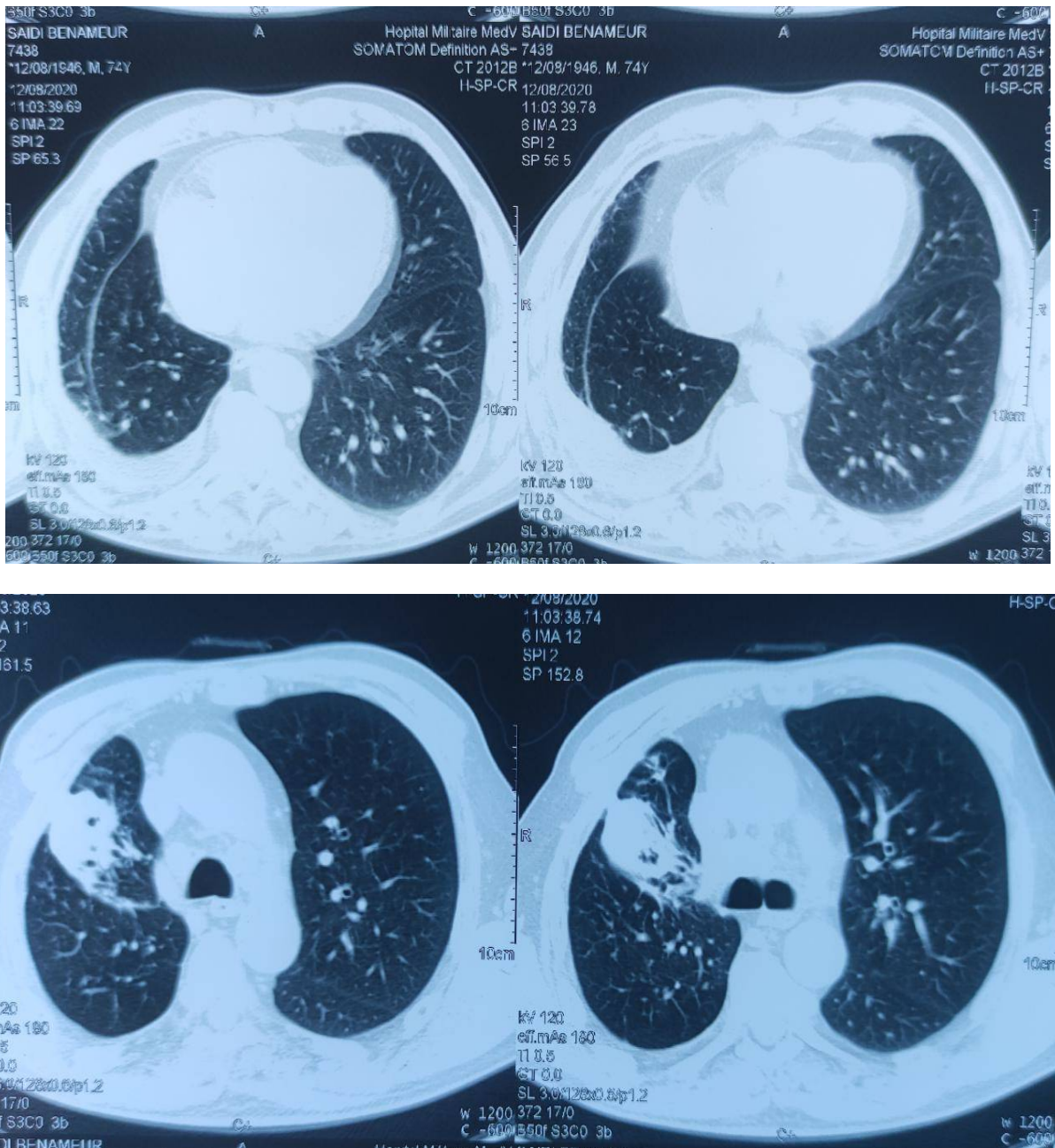


Figure 26 : TDM thoracique montrant une masse de contours polylobés, segment ventral du LSD mesurant 32mm x 42mm, avec des nodules et micronodules satellites reposante sur la scissure, associée à un infiltrat nodulaire et micronodulaire du Fowler droit.

D. Comparaison des caractéristiques radiologiques entre les groupes : (Tableau 14)

Il existait une différence statistiquement significative selon le type des lésions radiologiques. On notait une fréquence élevée des excavations et des opacités infiltratives chez les personnes ayant une association TP et CP, alors que les lésions à type d'opacités nodulaires et les pleurésies étaient plus fréquentes chez le groupe des témoins ($p < 0.001$).

De même il existait une différence statistiquement significative ($p < 0.001$) de la fréquence des localisations radiologiques bilatérales (plus fréquente dans le groupe d'étude) par rapport aux localisations unilatérales que ça soit à gauche ou à droite. Par ailleurs, le siège et le lobe n'avaient pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes.

Tableau 14 : Caractéristiques radiologiques du groupe d'étude et le groupe témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	<i>P</i>
Types de lésions §			
- Opacité excavée	5 (35.7%)	0 (0%)	<0.001
- Opacité infiltrative	5 (35.7%)	0 (0%)	
- Opacité nodulaire	4 (28.6%)	24 (85.7%)	
- Pleurésie	0 (0%)	4 (14.3%)	
Localisations §			
- Gauche	8 (57.1%)	4 (14.8%)	<0.001
- Droite	2 (14.3%)	22 (81.5%)	
- Bilatérale	4 (28.6%)	1 (3.7%)	
Siège §			
- Apical	10 (71.4%)	17 (63%)	0.324
- Basal	3 (21.4%)	5 (18.5%)	
- Axillaire	1 (7.1%)	0 (0%)	
- Hilaire	0 (0%)	4 (14.8%)	
Lobe §			
- Lobe Sup	10 (71.4%)	17 (63%)	0.954
- Lobe médian	0 (0%)	5 (18.5%)	
- Lobe Inf	4 (28.6%)	5 (18.5%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

V. Biologie :

A. Hémogramme :

Dans notre série de cas, le taux moyen de GB était de 7500 éléments/mm³ avec un taux moyen de lymphocytes à 3300 éléments/mm³. En outre, une anémie était présente chez 4 patients (soit 28.4%).

B. CRP

La CRP moyenne de l'ensemble des patients était de 82.7+/- 31.3 mg/l.

Une valeur de CRP > 100 mg/l était présente chez tous les patients qui avaient une association TP/CBP, et seulement chez 10 patients dans le groupe des témoins soit 35.7%. La différence était statistiquement significative avec un p=0.002. (Tableau 15)

Tableau 15: Valeur de la CRP du groupe d'étude et témoin

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
CRP < 100 [§]	14 (100%)	10 (35.7%)	0.002
CRP > 100	0 (0%)	18 (64.3%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

C. Sérologie VIH

La sérologie VIH était réalisée systématiquement après diagnostic de la tuberculose pulmonaire et étaient négatives chez tous les patients

VI. Bactériologie :

Dans notre série de cas, le diagnostic de tuberculose pulmonaire était confirmé suite à la positivité de BK dans les expectorations à l'examen direct 11 des 14 patients (soit 78.5%), par recherche de BK dans le liquide d'aspiration bronchique chez 2 patients soit 14.3%, et par GeneXpert chez 1 seul patient soit 7.1%. (Figure 27)

Toutes les cultures avaient détecté le mycobactérium tuberculosis après une incubation moyenne de 22+/- 5 jours.

MOYENS DE CONFIRMATION DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

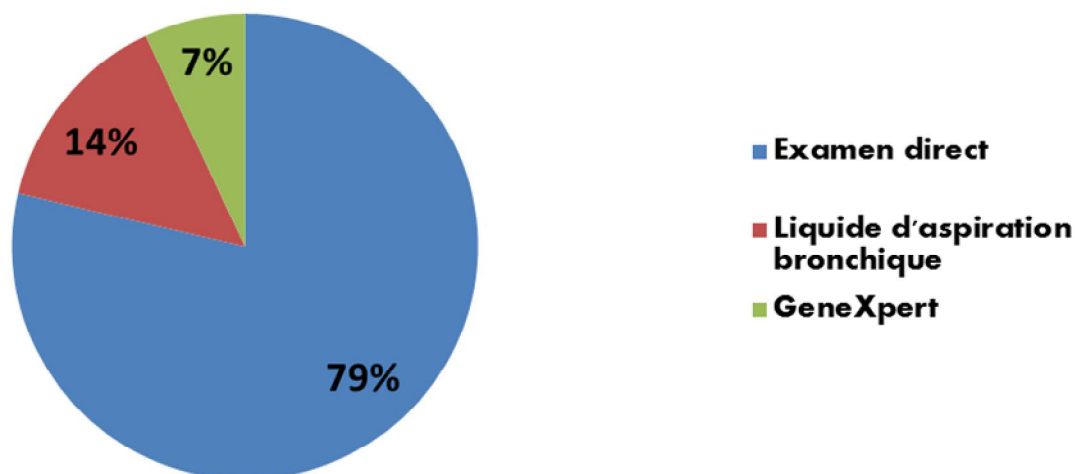


Figure 27: Schéma montrant les différents moyens de diagnostic de la tuberculose dans notre étude

VII. Endoscopie :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez tous les patients. Elle avait mis en évidence un épaissement des éperons chez 14 patients soit 33.3%, suivie d'un aspect inflammatoire de la muqueuse bronchique chez 11 patients soit 26.2%, une infiltration chez 8 patients (soit 19%), une tumeur bourgeonnante était présente chez 6 patients soit 14.3%. L'endoscopie bronchique était normale chez 3 patients soit 7.1%. (Tableau 16).

Il existait une différence statistiquement significative ($p=0.001$) selon l'aspect endoscopique observé. Avec fréquence de l'aspect inflammatoire et l'aspect normal dans le groupe d'association TP/CBP et une fréquence des épaissements, des infiltrations et des tumeurs bourgeonnante chez les témoins.

Tableau 16 : Aspects endoscopiques entre le groupe témoin et le groupe d'étude

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Aspect normal §	3 (21.4%)	0 (0%)	0.001
Inflammation §	7 (50%)	4 (14.3%)	
Epaississement §	4 (28.6%)	10 (35.7%)	
Infiltration §	0 (0%)	8 (28.6%)	
Bourgeon §	0 (0%)	6 (21.4%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

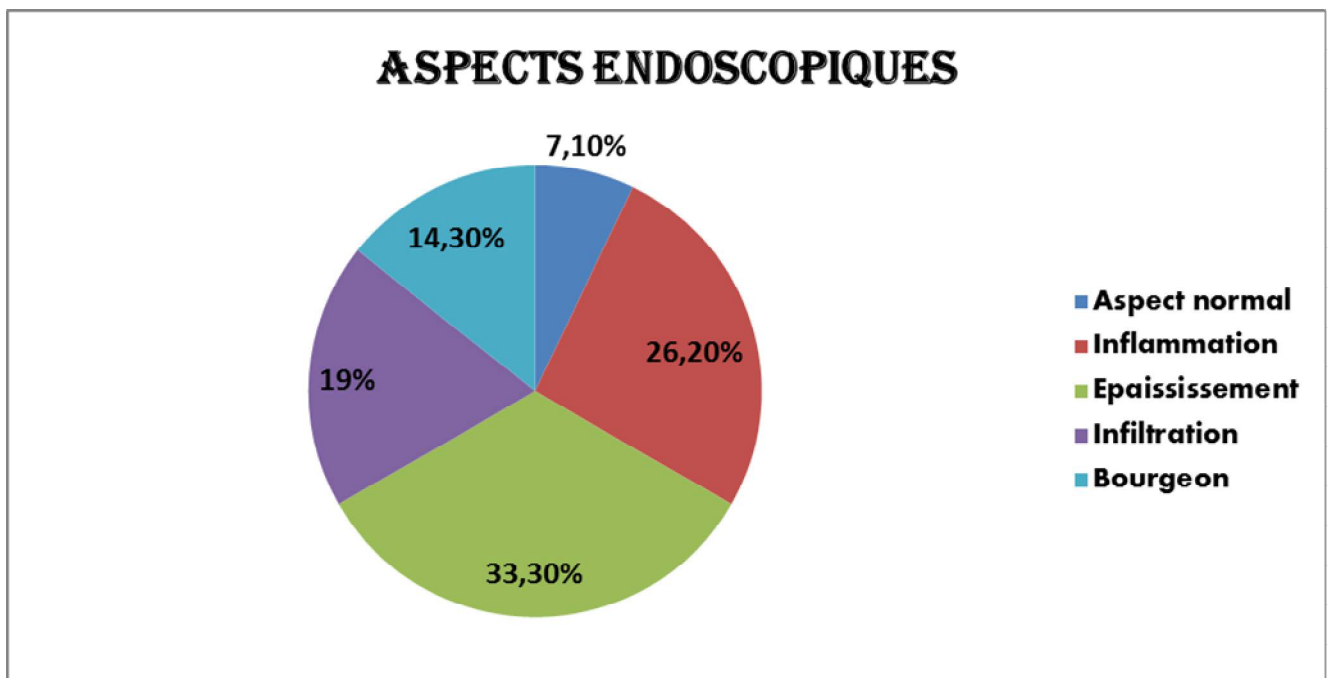


Figure 28 : Répartition selon l'aspect endoscopique

VIII. Histologie :

A. Les moyens de confirmation diagnostique : (Tableau 17)

Dans notre étude, le diagnostic de cancer pulmonaire était confirmé par le moyen de trois méthodes :

1. La biopsie bronchique :

Dans notre série de cas, la biopsie bronchique avait confirmé le diagnostic de néoplasie pulmonaire chez 21 des 42 patients étudiés soit 50% des cas.

2. La biopsie scanno-guidée :

Dans notre étude, le diagnostic était porté par le moyen d'une biopsie scanno-guidée chez 14 patients soit 33.3% des cas étudiés.

3. La biopsie d'un élément périphérique (ADP cervicale, plèvre...)

Dans notre série de cas, le diagnostic de cancer pulmonaire était confirmé par une biopsie d'un élément périphérique chez 7 patients (soit 16.7%). La biopsie d'ADP cervicale était concluante chez 4 patients (soit 9.5%), alors que la biopsie pleurale avait confirmé le diagnostic chez 3 patients (soit 7.2%).

Tableau 17 : Moyens de confirmation du cancer broncho-pulmonaire

Examen de confirmation	Pourcentage
Fibroscopie bronchique+biopsie	42.8%
Biopsie scanno-guidée	50%
Biopsie d'une ADP cervicale	7.2%

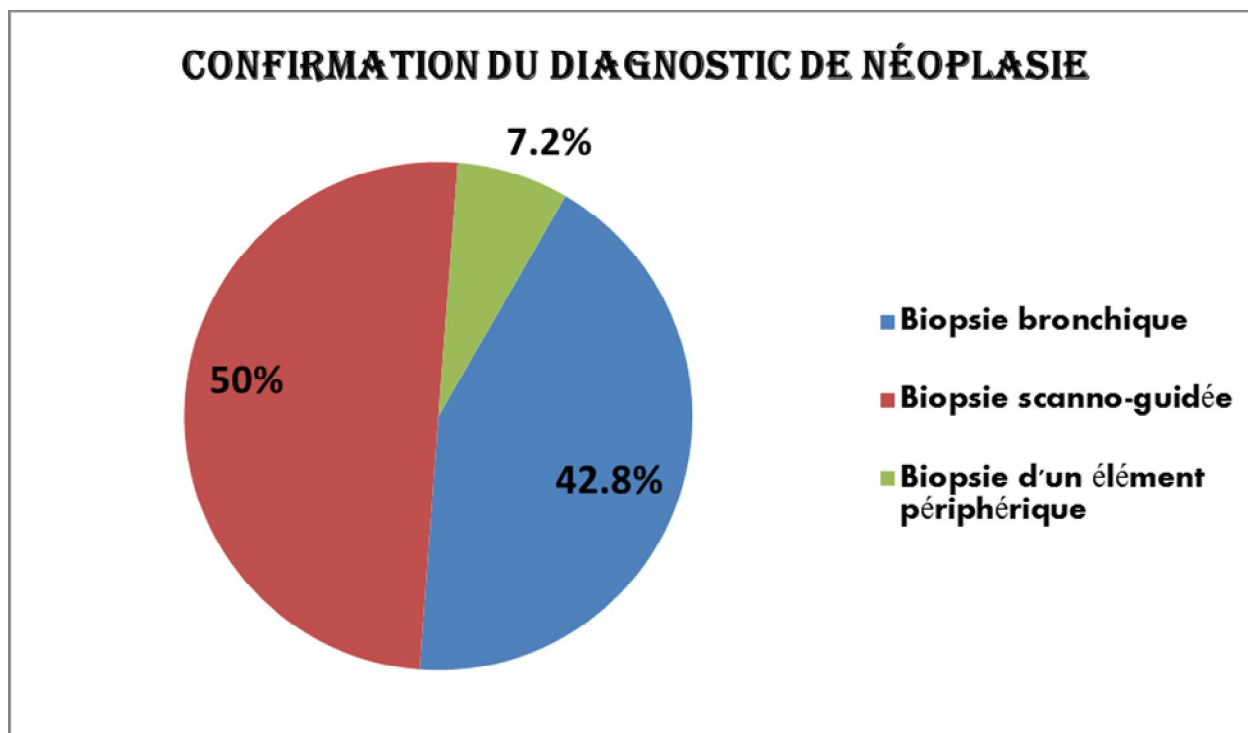


Figure 29: Moyens de confirmation du cancer du poumon

B. Histologie :

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome qui était présent chez 24 patients (soit 57.1%), alors que le carcinome épidermoïde était présent chez 18 patients (soit 42.9%). (Tableau 18)

Tableau 18: Répartition des cas selon le type histologique

Type histologique	Pourcentage
Adénocarcinome	57.1% (24 patients)
Carcinome épidermoïde	42.9% (18 patients)

C. Stade du cancer : (Figure 30)

Dans notre étude, tous les cancers étaient dans un stade avancé, 34 patients étaient dans un stade IV (soit 81%), alors que les 14 autres étaient dans un stade III (soit 19%)

L'adénocarcinome était découvert un stade IV dans 78% des cas contre 22% des cas au stade III. Concernant le carcinome épidermoïde, il était diagnostiqué au stade IV dans 84% des cas contre 16% au stade III.

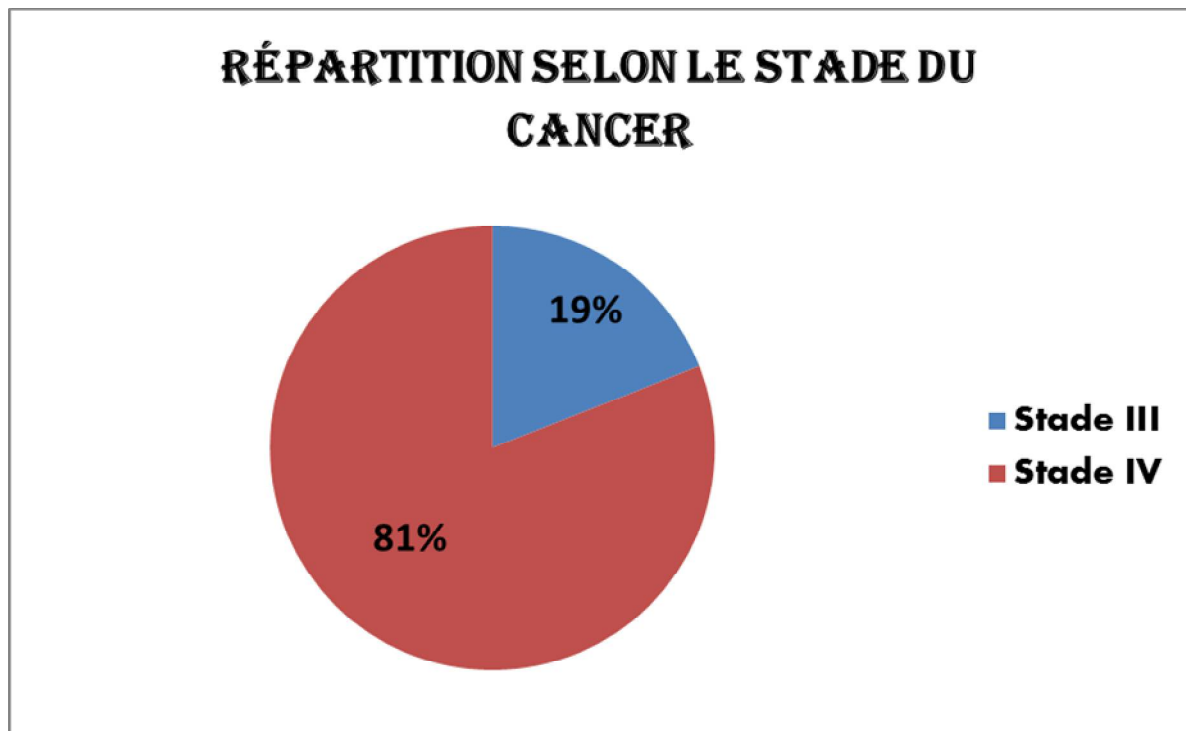


Figure 30: Répartition des patients selon le stade du cancer

D. Comparaison des groupes selon l'histologie : (Tableau 19)

Il n'existait pas de différence statistiquement significative du moyen de confirmation de la tumeur ainsi que du type histologique entre les deux groupes. En opposition stade III était plus fréquent chez le groupe des témoins avec un pourcentage de 28.6% contre 0% chez le groupe ayant l'association, alors que le stade IV a été plus présent chez ces derniers avec un pourcentage de 100% contre 71.4% chez les témoins, cette différence est statistiquement significative avec un $p=0.037$

Tableau 19 : Moyens de confirmation, types histologiques et stades des cancers pulmonaires du groupe témoin et du groupe d'étude

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Confirmation histologique :			
- Fibroscopie bronchique	6 (42.9%)	-15 (53.6%)	0.211
- Biopsie scanno-guidée	-7 (50%)	-7 (25%)	
- Biopsie d'un élément périphérique	-1 (7.1%)	-6 (21.4%)	
Type histologique :			
- ADK	-8 (57.1%)	-16 (57.1%)	0.631
- Carcinome épidermoïde	-6 (42.9%)	-12 (42.9%)	
Stadification :			
- Stade III	-0 (0%)	-8 (28.6%)	0.037
- Stade IV	-14 (100%)	-20 (71.4%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

IX. Bilan d'extension :

Dans notre étude, tous les patients avaient bénéficié d'un bilan d'extension, comprenant l'imagerie cérébrale qui était réalisée chez tous les patients, à savoir la TDM cérébrale réalisée chez 29 patients (soit 69%) et l'IRM cérébrale chez 13 patients (soit 31%). Par ailleurs, la scintigraphie osseuse était réalisée chez 28 patients (soit 66.7%), alors que le Pet-scan était réalisé chez 12 patients (soit 28.5%)

Des métastases étaient retrouvées chez 38 patients parmi les 42 cas étudiés, soit 90.5%. Les métastases hépatiques étaient les plus retrouvées avec un pourcentage de 50% (soit 21 sur 42 patients), ensuite les métastases osseuses retrouvées chez 18 patients (soit 42.8%), alors que les métastases cérébrales étaient retrouvées chez 16 patients (soit 38%), et finalement les métastases ganglionnaires retrouvées chez 11 patients (soit 26.2%). (Figure 31)

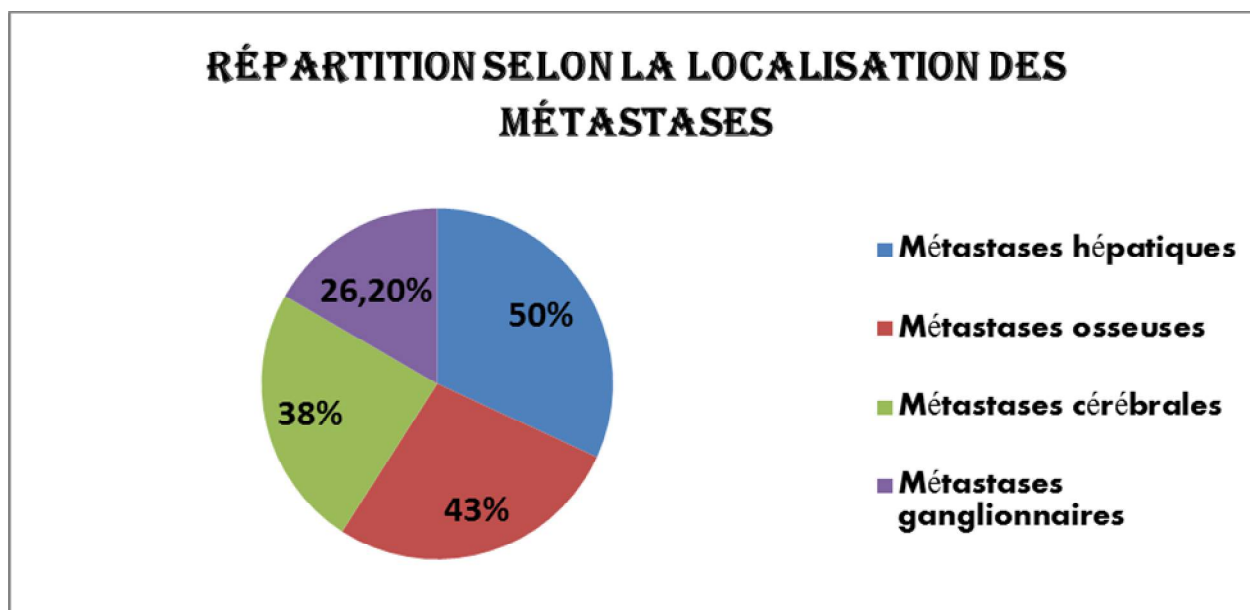


Figure 31 : Répartition selon la localisation des métastases

Il existait une différence statistiquement significative ($p=0.034$) de la fréquence des métastases chez les patients qui avaient une association TB/CBP par rapport aux témoins. (Tableau 20)

Tableau 20 : Présence de métastases chez le groupe d'étude et le groupe témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	<i>P</i>
Métastases			0.034
- Oui	12 (85.7%)	10 (35.7%)	
- Non	2 (14.3%)	18 (64.3%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

X. Aspect thérapeutique :

A. Traitement des cancers broncho-pulmonaires :

Dans notre étude, vu le stade avancé du cancer pulmonaire, le traitement de référence était une chimiothérapie à base de sels de platine et un agent métabolique de 3^{ème} génération, utilisée chez 20 des 42 patients (soit 47.6%). Suivi par la radio-chimiothérapie concomitante chez 12 patients (soit 28.5%), puis le traitement palliatif qui était indiqué chez 7 patients (soit 16.7%), et finalement la thérapie ciblée basée sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR chez 3 patients (soit 7.1%). (Figure 32)

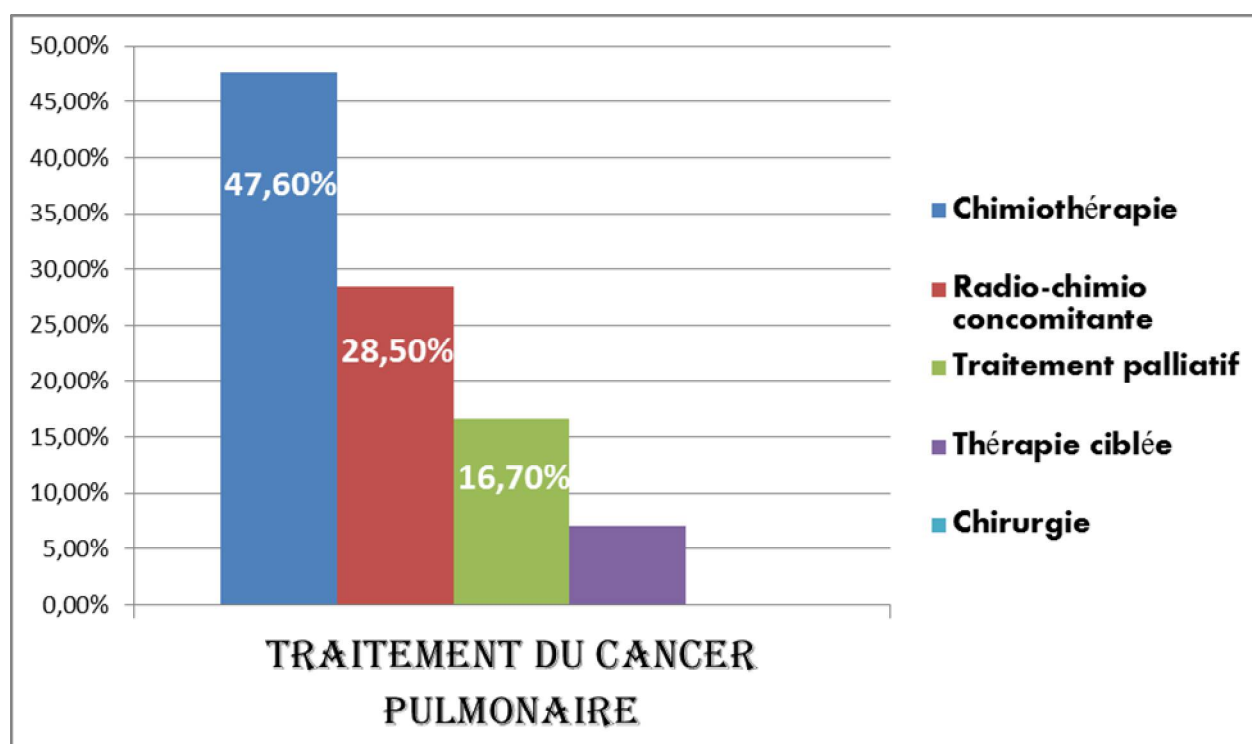


Figure 32 : Répartition selon les moyens thérapeutiques utilisés chez nos patients

B. Traitement de la tuberculose pulmonaire:

Dans notre série de cas, tous les patients qui avaient développés une tuberculose pulmonaire avaient bénéficié d'un traitement anti-bacillaire avec une durée moyenne de 6,64+/-1.28 mois. Parmi eux, 11 sur 14 patients étaient traités pendant 6 mois (soit 78.5%), alors que les 3 autres étaient traités pendant 9 mois (soit 21.5%).

C. Interactions médicamenteuses et complications : (Figure 33)

Dans notre série de cas, suite à l'association de la double chimiothérapie et les antituberculeuse, la moitié des patients avaient présenté des complications ou des effets indésirables en relation avec le traitement. Les vomissements et les nausées étaient retrouvés chez 6 patients (soit 42.8%), alors que la diarrhée, étaient présentes chez 4 patients (soit 28.5%). Ces effets indésirables étaient traités des antiémétiques et de l'anti diarrhéique.

Par ailleurs, 2 patients avaient présenté une anémie sévère lors du bilan pré-chimiothérapie. Ces effets secondaires entraînaient un décalage ou un report des séances de chimiothérapie.

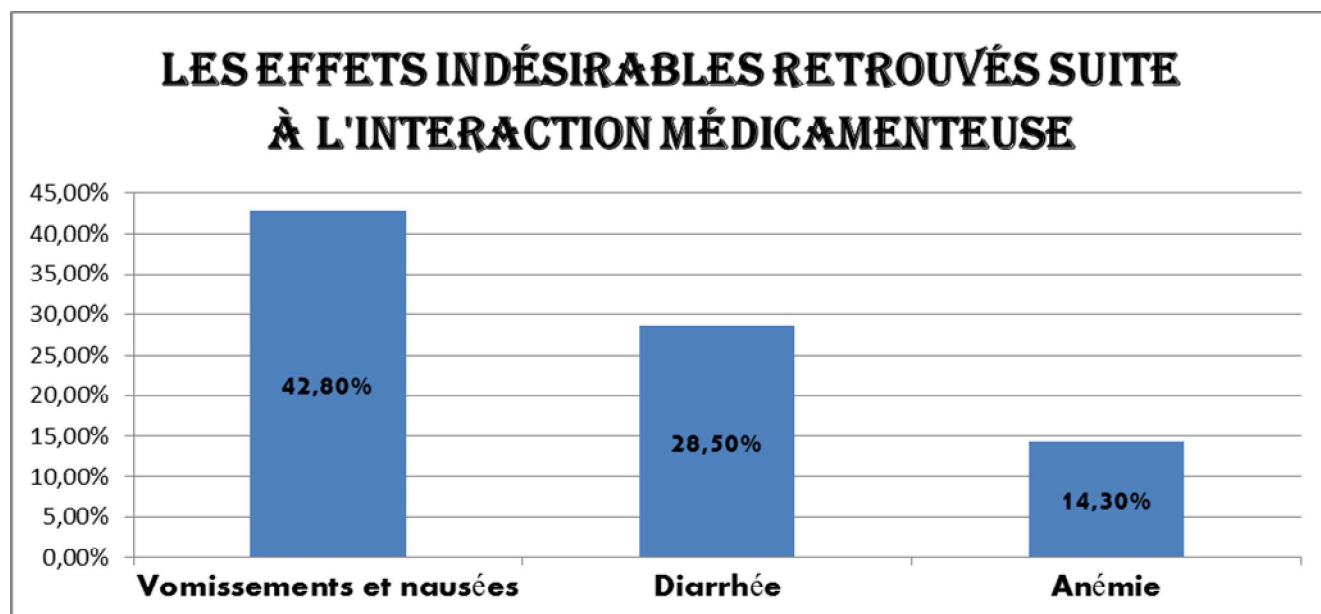


Figure 33: Effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses

D. Comparaison de l'aspect thérapeutique entre les groupes : (Tableau 21)

Selon le résultat de notre étude statistique, les moyens thérapeutiques à savoir la radiothérapie et la chimiothérapie n'avaient pas de différence statistiquement significative entre les personnes ayant une association TP et CBP et les témoins

Les interactions médicamenteuses étaient survenues dans 50% des cas dans le groupe de l'association TP/CBP contre 10.7% dans le groupe des témoins Cette différence a été statistiquement significative ($p=0.005$)

Tableau 21 : Moyens thérapeutiques et interactions médicamenteuses du groupe d'étude et du groupe témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Radiothérapie §			
-Oui	-1 (7.1%)	-13 (46.4%)	0.333
-Non	-0 (0%)	-15 (53.3%)	
Chimiothérapie §			
-Oui	-14 (100%)	-25 (89.3%)	0.667
-Non	-0 (0%)	-3 (10.7%)	
Interaction médicamenteuse §			
-Oui	-7 (50%)	-3 (10.7%)	0.005
-Non	-7 (50%)	-25 (89.3%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

XI. Délai de prise en charge médicale

A. Délai de diagnostic :

Dans notre étude de cas, le diagnostic de tuberculose était posé avant celui du cancer pulmonaire chez 10 patients parmi les 14 étudiés (soit 71.4%), alors que le cancer était diagnostiqué en premier chez 3 patients (soit 21,4%). Par ailleurs, l'apparition était concomitante chez un seul patient (soit 7.2%). (Figure 34)

En effet, le délai de diagnostic depuis l'apparition des symptômes jusqu'à la confirmation du diagnostic dans le groupe témoin était de , alors que chez le groupe ayant l'association de tuberculose pulmonaire et néoplasie pulmonaire, le délai de diagnostic avait une valeur médiane de 4.5 (2-6) mois.

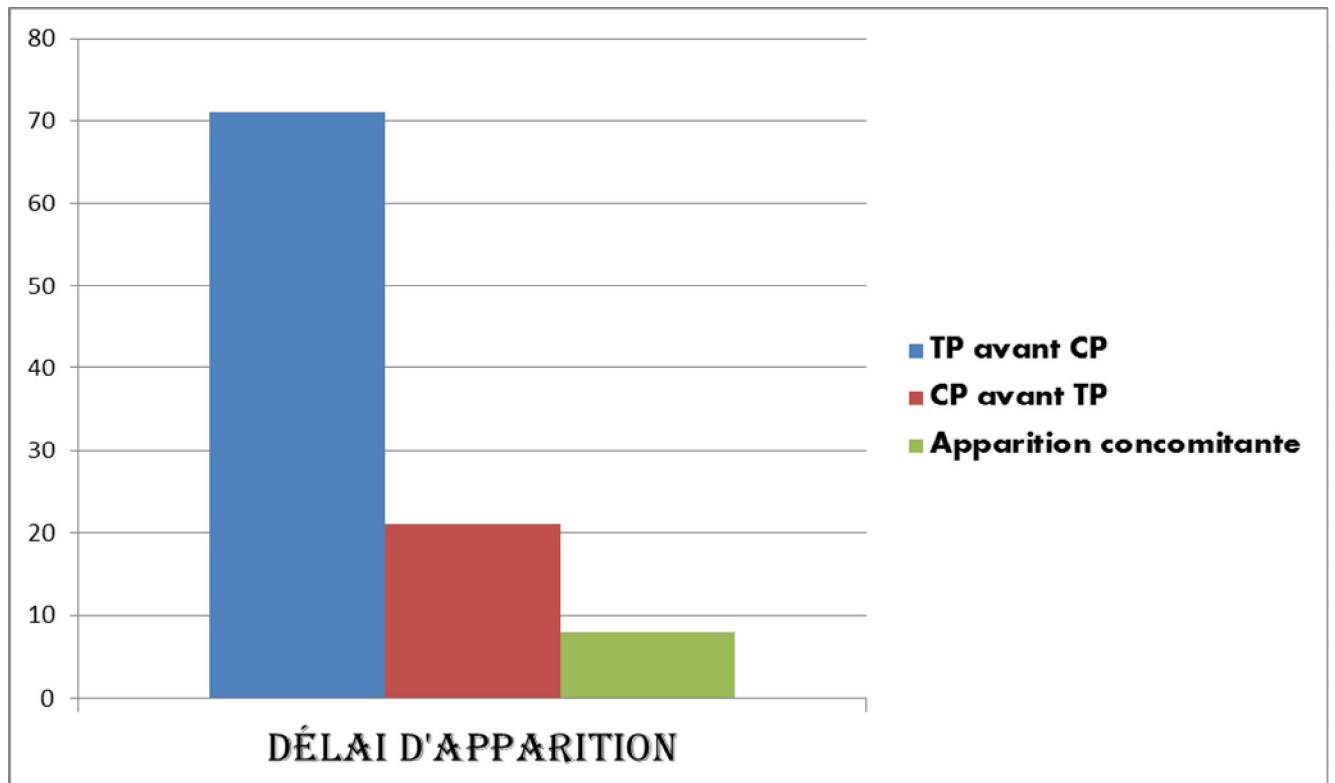


Figure 34: Schéma montrant le délai d'apparition entre la TP et le CP

B. Délai thérapeutique :

Dans notre série de cas, le délai thérapeutique entre les deux affections avait une valeur médiane de 60(45-60) jrs.

C. Délai hospitalier :

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation moyenne permettant de confirmer le diagnostic, de démarrer l'investigation, et de réaliser un bilan d'extension et pré-thérapeutique, était de 26.71+/-4.48 jrs.

D. Comparaison des délais de prise en charge entre les groupes (Tableau 22)

Il existait une différence statistiquement significative de la médiane du délai du diagnostic entre les groupes ($p < 0.001$). La médiane était de 4.5 (2-6) mois chez le groupe qui avait l'association TP néo alors que la médiane était de 1(0.8-1.7) mois était chez le groupe témoin.

Il existait également une différence statistiquement significative de la médiane du délai thérapeutique ($p < 0.001$) entre les groupes (médiane de 60(45-60) jours chez le groupe d'étude versus 25(21-30) jours chez les témoins).

Le délai d'hospitalisation était plus long chez les patients qui avaient une association tuberculose et néoplasie pulmonaire avec une moyenne de 26.71+/-4.48 contre une moyenne de 17.32+/-5.39 chez les témoins.

Tableau 22 : Délais hospitalier, diagnostique et thérapeutique du groupe d'étude et du groupe témoins

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Délai d'hospitalisation en jrs #	26.71+/-4.48	17.32+/-5.39	<0.001
Délai Dc en mois ¶	4.50 (2-6)	1(0.8-1.7)	<0.001
Délai ttt en jrs ¶	60(45-60)	25(21-30)	<0.001

exprimée en moyenne \pm écart-type

¶ exprimée en médiane (interquartiles)

XII. Evolution – Pronostic :

1. évolution à court terme :

Les 14 patients ayant l'association TP et néoplasie avaient une bonne évolution sous traitement antibacillaire avec une négativation des BK après 2 mois au maximum. En outre, l'évolution après la fin du protocole de la radio-chimiothérapie concomitante ou de la première ligne de chimiothérapie était variable. La TDM de contrôle avait montré une réduction du volume tumoral chez 3 patients (soit 21.4%), une persistance chez 9 patients (soit 64.3%) et une aggravation chez 2 patients (soit 14.3%).

2. évolution à long terme

Dans notre série, le groupe d'étude présentant une association tuberculose et cancer pulmonaire avait l'espérance de vie médiane de 8 mois (4.5-11). (Figure 35)

Tableau 23: Répartition selon l'évolution et l'espérance de vie

Décès	Pourcentage
0-6mois	12%
6mois-1an	54.7%
Plus d'1 an	33.3%

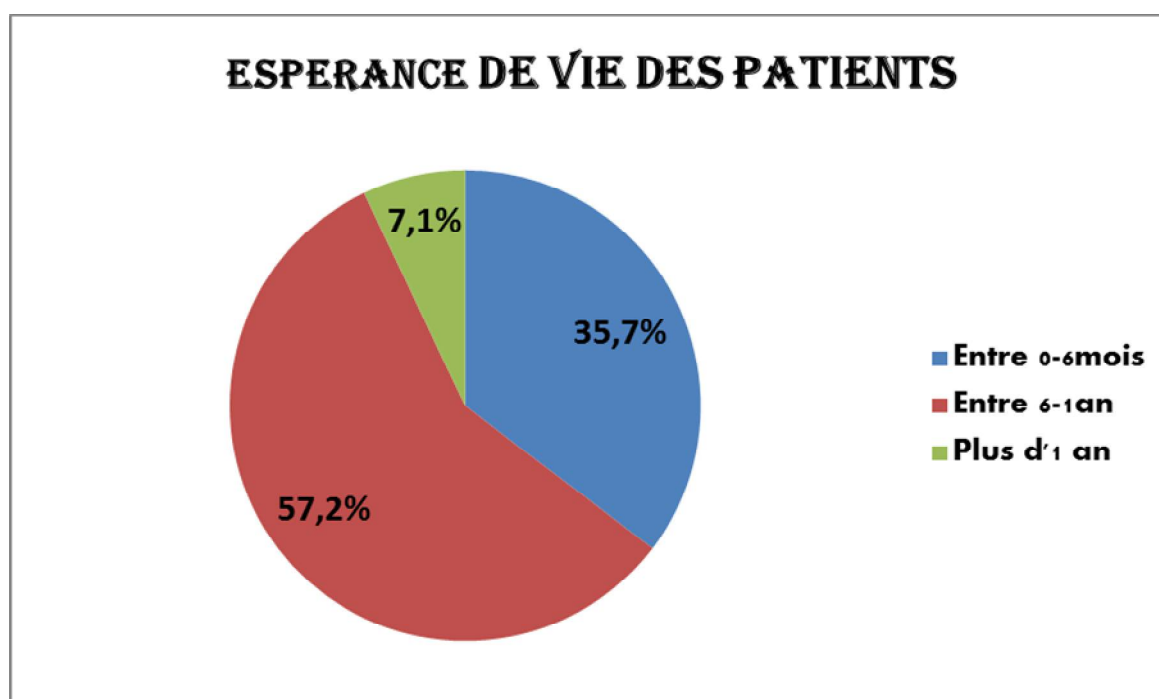


Figure 35 : Espérance de vie des patients

3. Comparaison de l'évolution entre les groupes (Tableau 24)

La survie médiane du groupe des patients qui avaient une association tuberculose et néoplasie pulmonaire était de 8 mois (4.75-11), largement inférieur au groupe témoin qui avait une survie médiane de 24 mois (19-27). Cette différence était statistiquement très significative avec un $p < 0.001$.

Selon notre série un mauvais pronostic correspondait à un décès survenant moins de 12 mois, et qu'un pronostic plus favorable serait un décès survenant après les 12 mois. On pouvait noter une différence statistiquement significative de la fréquence de la mortalité entre les groupes ($p < 0.001$), 12 patients étaient décédés avant 12 mois parmi les patients qui avaient l'association tuberculose et néoplasie pulmonaire (soit 85.7%) contre 7.1% des cas dans le groupe témoin.

Tableau 24 : Evolution à court terme et à long terme chez le groupe d'étude et le groupe témoin

Variables	Association TP et CP (n=14)	Témoins (n=28)	P
Survie en mois	8 (4.75-11)	24 (19-27)	<0.001
Mortalité			
< 12 mois	12 (85.7%)	2 (7.1%)	<0.001
> 12 mois	2 (14.3%)	26 (92.9%)	

§ exprimée en effectif (pourcentage)

XIII. Analyse statistique :

A. Facteurs associées à l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire (Tableau 25)

L'analyse statistique par régression logistique avait retrouvé que la présence des tares associées, les symptômes cliniques à type de douleurs thoracique et dyspnée, les signes généraux à type de sueurs nocturnes, fièvre et anorexie, la localisation radiologique bilatérale par rapport aux lésions radiologiques unilatérales seraient des facteurs associés au développement d'une tuberculose pulmonaire en plus du cancer broncho-pulmonaire.

En effet :

- La présence des tares multipliait le risque par 2.47 de développer les deux maladies (TP et CBP) de façon statistiquement significative.
- L'accentuation des douleurs thoraciques ou dyspnée multipliait le risque de développer les deux maladies (TP et CBP) 4.5 et 20.83 respectivement de façon statistiquement significative.
- L'apparition des de sueurs nocturnes (OR=7.5, p=0.006), fièvre (OR=15, p=0.001) et anorexie (OR=6.92, p=0.02) multipliait le risque d'avoir une association TP et CBP de faon statistiquement significative
- Le fait d'avoir des localisations radiologiques bilatérales augmentait également le risque d'avoir cette association.

Tableau 25: Facteurs associées à l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire

Variables	OR	IC 95%	P
Age	0.99	(0.92-1.08)	0.99
Sexe	0.28	(0.04-1.93)	0.2
Tabagisme	1.64	(0.28-9.4)	0.59
Terrain	2.47	(1.33-4.58)	0.004
ATCD tuberculose			
Episodes antérieurs	1.76	(0.13-4.55)	0.77
Notion de contagé	3.47	(0.36-6.24)	1.01
Signes cliniques			
Douleurs thoraciques	4.5	(1.12-18.13)	0.03
Dyspnée	20.83	(3.93-110,33)	<0.001
Toux	2.26	(0.25-4.39)	0.99
Expectorations	9.04	(0.69-18.65)	0.99
Hémoptysie	3.33	(0.63-17.65)	0.16
Sueurs nocturnes	7.5	(1.77-31.68)	0.006
Fièvre	15	(2.96-75.91)	0.001
Amaigrissement	4.5	(0.84-23.99)	0.08
Anorexie	6.92	(1.3-36.82)	0.02
Localisation radiologique			0.002
Gauche	0.5	(0.04-6.08)	
Droite	0.02	(0.002-0.31)	
Bilatérale	1		
Siège des lésions radiologiques			0.92
Régions supérieurs	1		
Régions moyennes	0.73	(0.16-3.39)	
Régions inférieurs	0.68	(0.17-2.75)	
Type histologique			1.01
- ADK	1		
- CE	1.08	0.27-3.66	

OR=oddsratio ; IC=intervalle de confiance ; ADK=adénocarcinome ; CE=carcinome épidermoïde

B. Facteurs pronostique de l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire (Tableau 26)

Ni le sexe, ni l'âge, ni le terrain des patients n'avaient d'impact sur le pronostic. Il va de même pour le type histologique ou le délai d'apparition.

Les facteurs pronostiques statistiquement associées à l'association TP/CBP étaient : l'état générale altérée définie par un PS>2, la CRP > 100 mg/l et la présence des interactions médicamenteuses

Par ailleurs, la présence d'une association TB/CBP augmentait la durée de séjour hospitalier ainsi que les délais diagnostiques et thérapeutiques. Ceci était vérifié de façon statistique

De même la présence d'une tuberculose pulmonaire et d'un cancer broncho-pulmonaire chez le même patient, était associée de façon statistiquement significative à l'augmentation de la mortalité

Tableau 26 : Facteurs pronostique de l'association tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire

Variables	OR	IC 95%	P
Age	1.07	(0.975-1.17)	0.16
Sexe	0.72	(0.11-4.9)	0.74
Présence de tares	1.43	(0.92-2.23)	0.11
PS>2	4.5	(0.84-23.99)	0.08
CRP>100	10.8	(1.07-108.62)	0.04
Type histologique	1.54	(0.42-5.63)	0.51
Interactions médicamenteuses	8.33	(1.7-40.91)	0.009
Délai diagnostic	3.42	(1.43-8.18)	0.006
Délai thérapeutique	1.14	(1.06-1.23)	<0.001
Durée de séjour	1.17	(1.04-1.32)	0.007
Délai entre TP et CBP			0.65
- TP avant CBP	1		
- CBP avant TP	4.5	(0.19-106.82)	
- concomitant	2	(0.64-20.51)	
Association TP/CBP	78	(9.78-621.79)	<0.001

OR=oddsratio ; IC=intervalle de confiance ; PS=Performance statut ; TP=tuberculose pulmonaire ; CBP=cancer broncho-pulmonaire

DISCUSSION

I. Aspect épidémiologique

A. Incidence de l'association TP/CBP

Différentes études ont décrit l'épidémiologie de la tuberculose chez les patients atteints de néoplasie [13]–[15].

Dans une grande méta-analyse [12], le risque de développer une tuberculose active est multiplié par 9 chez les patients atteints de tumeurs solides ou des hémopathies malignes.

Une autre étude réalisée dans un centre d'oncologie portée sur des patients ayant développé une tuberculose, a suggéré que le pays d'origine et le type de malignité étaient associés à une tuberculose active ; les patients nés à l'étranger présentant une hémopathie maligne présentaient un taux plus élevé de tuberculose active par rapport aux patients nés aux États-Unis avec des tumeurs solides [121].

Dans une étude rétrospective menée sur une période de 9 ans, la prévalence de la tuberculose était de 0,2 pour 1000 nouveaux cas de cancer, ce taux est comparable à celui retrouvés dans deux anciennes études en 1990-2000 et en 2001-2005 réalisés au sein de la même institution [13], [14].

Cependant, la majorité des enquêtes antérieures ont été des études cas-témoins, et il existe très peu de données prospectives concernant l'association de la tuberculose et du cancer du poumon.

Notre étude trouve une incidence annuelle moyenne de 3.5 nouveau cas/an avec une prévalence de 14/1000 nouveau cas de cancer. Cette prévalence élevée est expliquée par le fait que la Maroc a une incidence élevée de la tuberculose par rapports aux pays où les études précédents ont été effectuées.

B. Délai d'apparition entre TP et CP :

Dans notre série de cas, le diagnostic de tuberculose a été posé avant celui du cancer pulmonaire dans 71.4% des cas, alors que le cancer a été diagnostiqué en premier dans 21.4% des cas, alors que l'apparition était concomitante dans 7.2% des cas. Ces résultats étaient identiques par rapport à ceux retrouvés par "Silva et al" [1] où la tuberculose était

diagnostiquée avant la néoplasie chez la plupart des patients, alors qu'ils sont supérieurs par rapport à ceux retrouvés dans l'étude de "Bennani et al"[122] chez qui la TP a précédé chez 45.5%, le cancer en premier chez 27.2%, alors que le diagnostic était concomitant chez 18.1%. (Tableau 27)

Tableau 27: Tableau montrant le délai d'apparition du CP et de la TP dans les études anciennes

AUTEUR	DELAI D'APPARITION
BENNANI [122]	TP avant : 45.5% ; CP avant : 27.2% ; Concomitants : 18.1%.
NOTRE ETUDE	TP avant : 71.4% ; CP avant : 21.4% ; Concomitants : 7.2%.

II. Aspect démographique :

A. Etude selon le sexe :

Dans notre étude, le sexe masculin était le sexe prédominant avec un pourcentage 88.1% contre 11.9% pour le sexe féminin, ceci est expliqué par la fréquence du tabagisme et des cancers pulmonaire chez les hommes. Ces résultats concordent avec l'étude antérieure de "Kim et al"[123] chez qui le sexe masculin était prédominant avec un pourcentage de 94.1%. En opposition, "SILVA et al"[1] trouve un chiffre inférieur par rapport à notre étude avec un pourcentage de 58.3% pour le sexe masculin. (Tableau 28)

Tableau 28 : Comparaison avec les études antérieures selon le sexe

Auteur	Pourcentage
Kim [123]	94.1% (sexe masculin) ; 5.9% (sexe féminin)
Silva [1]	58.3% (sexe masculin) ; 41.7% (sexe féminin)
Notre étude	88.1% (sexe masculin) ; 11.9% (sexe féminin)

B. Etude selon l'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 59.50+/-8.20 ans. Ce résultat confère avec celui de " Silva et al"[1] et "Fikri et al"[124]. chez qui la moyenne d'âge était respectivement de 62.8+/-10.6 ans et de 59 ans, alors qu'il reste légèrement supérieur par rapport à celui de "Benjelloun et al"[125] chez qui l'âge moyen des patients était de 54 ans. (Tableau 29)

Tableau 29 : Comparaison avec les études antérieures en fonction de l'age

Auteur	Age moyen
Hedhli [126]	55 ans
Benjelloun [125]	54 ans
Fikri [124]	59 ans
Notre série	59 ans

III. Aspect clinique :

A. Les antécédents :

1. Tabagisme :

Dans notre série de cas, 81% des patients étaient des tabagiques chroniques. Ces résultats confèrent avec ceux de "KIM et AL"[123] et "SILVA et al"[1] chez qui la notion de tabagisme était présente respectivement chez 90.2% et 91.6%, et ils sont légèrement inférieurs aux études nationales réalisées par "Benjelloun"[125] et "Bennani" [122] chez qui tous les patients étaient des tabagiques chroniques. (Tableau 30)

Tableau 30: Comparaison en fonction de la notion de tabagisme

Etudes	Année	Tabagisme
Benjelloun [125]	2016	100%
Bennani [122]	2016	100%
Kim [123]	2001	90.2%
Silva [1]	2013	91.6%
Notre série	2015 à 2019	81.1%

Cependant la relation entre le tabagisme et le risque d'avoir une tuberculose et un cancer broncho-pulmonaire concomitant n'est pas certaine dans la littérature. En effet, dans une méta-analyse, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de rapport entre le tabagisme et l'association tuberculose et cancer pulmonaire [16]. D'autres études montrent que en ajustant sur le tabagisme, le risque de cancer est 2,5 fois plus élevé chez les patients atteints de tuberculose, et en ne considérant que les patients non-fumeurs, il y a eu une augmentation de 1,78 fois du risque de CP parmi les patients atteints de tuberculose [7], [17], [127].

2. ATCD de tuberculose et de la notion de contag tuberculeux :

Dans notre série, 14.2% des patients avaient des ATCD de tuberculose. Ces résultats confèrent avec ceux retrouvés par "Hedhli et al" [126] et chez qui 20% des patients avaient des ATCD de tuberculose, et de "SILVA"[1] chez qui 12.5% des patients avaient des ATCD de TP. (Tableau 31)

En ce qui concerne la notion de contag tuberculeux, elle a été retrouvée chez 1 seul patient (7.1%). Dans la littérature, la fréquence du contag tuberculeux oscille entre 8.5 et 18% [128] [129] [130]

Tableau 31: Répartition selon la notion de contag tuberculeux en comparaison avec des études antérieures

Auteur	Pourcentage
EL Bied [129]	8.7%
Zaghba [130]	18%
Hamzaoui [131]	14 ,6%
Silva [1]	12.5%
Notre série	7.1 %

3. Diabète :

Dans notre étude le diabète était la tare la plus fréquemment associée à la tuberculose et au cancer pulmonaire avec 27.2%.

En effet, les diabétiques sont plus vulnérable à l'infection tuberculeuse, c'est pour cela que le risque de survenue de tuberculose chez le diabétique est multiplié par 2 voire 6 par rapport à la population générale [132], [133].

Contrairement à la tuberculose le cancer du poumon n'est pas favorisé par la présence d'un terrain diabétique.

Tableau 32 : Fréquence de l'association tuberculose diabète d'après certaines études nationales

Études	Années	Association TBK-diabète
EL MOUDDEN [134]	2005 à 2009	5.9%
TEBAA [135]	2010 à 2015	17.33%
BENJELLOUN [125]	2018	20%
Notre série	2015 à 2019	28.5%

B. Symptômes cliniques :

1. Signes respiratoires :

Dans notre série de cas, la présentation clinique initiale était marquée par la douleur thoracique et la dyspnée. En revanche, ces symptômes étaient moins fréquents ou moins graves chez le groupe témoin. Notre étude conclue donc que la douleur thoracique ($p=0.003$, $OR=4.5$) et la dyspnée ($p<0.001$, $OR=20.83$) étaient les symptômes les plus statistiquement significatifs associés à la présence de tuberculose pulmonaire et de cancer broncho-pulmonaire, et ont donc été maintenus comme facteurs de risque de cette association. Ces résultats confèrent avec ceux de "Benjelloun et al"[125] chez qui la douleur thoracique et la dyspnée étaient les symptômes les plus prédominants. De ce fait, devant toute accentuation ou exagération de ces symptômes, il est légitime de penser à une pathologie associée à la néoplasie, en occurrence la tuberculose.

2. Signes généraux

Bien qu'elles soient non spécifique, la fièvre garde une valeur d'orientation diagnostique surtout quand elle est associée à d'autres signes, elle est habituellement modérée et prolongée revêtant divers aspects, notamment pseudo-palustres et pseudo-typhiques. L'altération de l'état général associant l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement, est un symptôme fréquent au cours de la tuberculose et du cancer du poumon comme en témoignent différentes études comme celle de " Fikri"[124] et Benjelloun"[125], chez qui tous les patients avaient une altération de l'état général.

Notre étude conclue à une différence statistiquement significative de la fréquence de la fièvre ($p=0.001$), des sueurs nocturnes ($p=0.004$).et de l'anorexie ($p=0.014$) entre le groupe d'étude et les témoins. L'apparition des sueurs nocturnes ($OR=7.5$, $p=0.006$), fièvre ($OR=15$, $p=0.001$) et anorexie ($OR=6.92$, $p=0.02$) multiplie le risque d'avoir une association TP et CBP de façon statistiquement significative. À la lumière de ces résultats on recommande de penser à la tuberculose pulmonaire et de démarrer les investigations paracliniques pour le chercher chez tous patient connu porteur de néoplasie pulmonaire et qui fait apparaitre une fièvre et/ou des sueurs nocturnes avec anorexie

IV. Aspect radiologique

Une-méta analyse faite par "Falagas est al"[136], ils ne se sont intéressés qu'aux lésions radiologiques existants dans le même site. D'autres rapports de cas et séries de cas dans la littérature ont surtout insisté sur les difficultés du diagnostic radiologique vu le chevauchement des lésions sur le même territoire. Notre étude a l'avantage d'évaluer dans un sens plus large l'ensemble des lésions radiologiques, qu'elles soient unilatérales ou bilatérales, et a précisé l'aspect compatible avec ces deux pathologies.

Dans notre série de cas, les lésions radiologiques les plus fréquentes étaient sous formes d'opacités infiltratives et des excavations. Ces résultats diffèrent par rapport à ceux obtenus chez le groupe témoin où les lésions radiologiques les plus fréquentes étaient sous forme d'opacités nodulaires et des pleurésies, cette différence est statistiquement significative avec

un $p < 0.001$. De même, les localisations bilatérales étaient plus fréquentes dans le groupe ayant l'association, cette différence est statistiquement significative et considère donc que le caractère bilatéral des lésions radiologiques augmentait le risque d'avoir l'association tuberculose pulmonaire et néoplasie par rapport aux lésions unilatérales. En effet, en dehors des métastases pulmonaires controlatérales, la présence de lésions radiologiques bilatérales doit faire penser à une tuberculose pulmonaire surtout quand ces lésions sont de nature infiltrative ou des excavations.

V. Aspect biologique :

L'élévation du taux de la CRP dans la néoplasie pulmonaire est considéré depuis longtemps comme un facteur péjoratif d'une évolution défavorable et d'un mauvais pronostic. Dans notre étude, la valeur moyenne de la CRP était plus élevée chez le groupe ayant l'association tuberculose néoplasie que le groupe témoin, et si on considère une valeur supérieure à 100 mg/l, tous les patients ayant cette association avaient développé un taux supérieur à ce seuil contre 35.7% chez le groupe témoin.

Les marqueurs de l'inflammation avait un effet important sur la survie surtout la CRP [137]–[139]. Dans une autre méta-analyse incluant 8 études, "Jin et al" ont montré qu'une CRP élevée a un impact défavorable sur la survie [140]. En fait, une CRP élevée dans le cadre d'une réponse inflammatoire systémique, en dehors d'un contexte infectieux, reflète un état nutritionnel médiocre, un stade avancé de la maladie et ces patients ont souvent une mauvaise tolérance du traitement et y répondent mal [141], [142]. Dans une étude antérieure réalisée dans la même institution de notre étude (Hôpital militaire d'instruction Med V), il été constaté que la CPR n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des infections chez les patients atteints de CPNPC et que les taux élevés de la CRP, en dehors de tout épisode infectieux, sont principalement liés au statut PS et faiblement à la taille de la tumeur. Notre étude confirme ces données et la CRP était associée de façon significative à la mortalité et était considérée comme un facteur pronostique (OR : 10.8 ; $p=0.004$).

VI. Aspect bactériologique

Dans notre série de cas, le diagnostic de tuberculose pulmonaire a été confirmé suite à la positivité de BK dans les expectorations à l'examen direct dans 78.5% des cas, par recherche de BK dans le liquide d'aspiration bronchique dans 14.3% des cas, et par GeneXpert dans 7.1% des cas. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans l'étude de "Benjelloun et al"[125] chez qui l'examen direct avait confirmé le diagnostic dans 70% des cas, alors qu'ils sont légèrement inférieures par rapport aux résultats de "Bennani et al"[122] chez qui l'examen direct avait confirmé tous les diagnostics de tuberculose pulmonaire, mais dans cette étude, l'auteur n'a inclus que les patients ayant un résultat positif à la recherche des BAAR dans les expectorations à l'examen direct. (Tableau 33)

Tableau 33 : Moyens de confirmation du diagnostic de tuberculose pulmonaire en comparaison avec les études antérieures

Auteur	Moyens de confirmation du diagnostic de TP
Benjelloun	Examen direct (70%) ; culture dans le liquide d'aspiration bronchique (20%) ; GeneXpert (10%)
Bennani	Examen direct (100%)
Notre étude	Examen direct (78.5%) ; Liquide d'aspiration bronchique (14.3%) ; GeneXpert (7.1%)

VII. Aspect endoscopique

Dans notre série de cas, l'aspect endoscopique le plus fréquent était marqué par l'aspect inflammatoire de la muqueuse, contrairement au groupe témoin chez qui cet aspect était moins fréquent alors que l'aspect épaissi et bourgeonnant était le plus retrouvé chez ce groupe. Cette différence était statistiquement significative avec un $p < 0.001$.

Nous n'avons pas trouvé d'explications à cette différence d'aspect endoscopique entre les deux groupes. Cependant, on peut évoquer l'hypothèse que, dans les tumeurs périphériques loin des bronches supposées avoir un aspect endoscopique normal, la coexistence d'une tuberculose peut provoquer l'inflammation de la muqueuse bronchique qui a été fréquemment constaté chez le groupe d'étude. Alors que chez le groupe témoin, la fibroscopie bronchique n'était anormale que dans les tumeurs proximales ou infiltrantes. Ce point explique le retard diagnostique constaté en cas d'association TP néo, sachons que dans notre étude, 71.4% avaient le diagnostic de TP avant celui de la néoplasie. En effet, la tuberculose était facile à diagnostiquer vu que la recherche des BK était réalisée de façon presque systématique dans notre service, alors que le diagnostic de néoplasie n'était évoqué que secondairement surtout avec l'aspect quasi-normal de l'endoscopie bronchique.

VIII. Aspect histologique

Dans notre étude, l'adénocarcinome était légèrement plus fréquent par rapport au carcinome épidermoïde (57,1% contre 42.9%). En comparant ces résultats avec ceux qui étaient retrouvés chez le groupe témoin, on conclue que le type histologique n'a pas de valeur statistiquement significative, ceci est expliqué par le faible échantillon dans notre étude.

Dans une méta-analyse incluant 37 cas-témoins et 4 études de cohorte [16], l'association entre la tuberculose et le CP était significative pour l'adénocarcinome (risque relatif = 1,6), mais pas pour le carcinome épidermoïde ou le carcinome à petites cellules. Dans une série de cas au Japon [143], l'adénocarcinome était également le type histologique le plus fréquent. Une autre étude [18] a démontré que tous les carcinomes cicatriciels étaient des adénocarcinomes, et que, même dans les cas dans lesquels il n'y avait pas de proximité entre les cicatrices et le néoplasme, l'adénocarcinome était le type histologique le plus courant.

IX. Aspect thérapeutique

Dans notre série de cas, la chimiothérapie était le traitement de référence aussi bien chez le groupe d'étude que chez le groupe témoin. Ces résultats concordent parfaitement avec les études antérieures de "Fikri" et al'[124] "Benjelloun et al''[125] "Hedhli et al''[126] et "Bennani et al''[122], chez qui tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie. (Tableau 34)

En effet, les traitements reçus par nos patients n'étaient pas statistiquement significatifs en comparant les deux groupes. Ces résultats sont expliqués par que le fait que tous les cancers inclus dans notre étude (que ce soit le groupe d'étude ou le groupe témoin), étaient découverts dans des stades avancés avec une fréquence élevée des métastases. En plus, le faible échantillon ne permet pas de conclure à une différence statistique concernant le rôle du traitement antimitotique en tant qu'agent provoquant une immunosuppression responsable de la réactivation d'une tuberculose latente en tuberculose maladie.

Tableau 34: Traitement de référence en comparaison avec les anciennes études

AUTEUR	TRAITEMENT
BENNANI	Chimiothérapie (100%)
HEDHLI	Chimiothérapie (100%)
BENJELLOUN	Chimiothérapie (100%)
FIKRI	Chimiothérapie (100%)
NOTRE ETUDE	Chimiothérapie (92.9%) Radio-chimio concomitante (7.1%)
GROUPE TEMOIN	Chimiothérapie (25%) ; RCC (39.3%) ; Traitement palliatif (25%) ; Thérapie ciblée (10.7%)

X. Conséquences de l'association TP et CP :

A. Interactions médicamenteuses :

Les effets indésirables des antituberculeux sont identiques chez le sujet immunodéprimé et immunocompétent [144], [145]. En revanche, l'association du traitement antituberculeux aux chimiothérapies anticancéreuses peut engendrer une majoration du risque d'effets indésirables par toxicité additive ou par modification de l'efficacité du traitement anticancéreux. Ainsi, certains antimétabolites, en association aux antituberculeux tels que l'isoniazide, la rifampicine ou le pyrazinamide, peuvent être néfastes pour le foie en majorant l'hépatotoxicité. 'K. Yonemori et al' ont rapporté le cas d'un patient recevant l'association irinotécan et cisplatine pour le traitement d'une tumeur solide, chez qui l'ajout de rifampicine pour une infection à *Mycobacterium tuberculosis* avait entraîné une augmentation de son effet toxique par diminution de la conversion de l'irinotécan en 7-éthyl-10-hydroxycaptotécine [146]. Cependant, d'autres études n'avaient pas trouvé cette interaction médicamenteuse. Une étude portant sur 34 patients adultes cancéreux traités pour une tuberculose-maladie ne notait pas d'effets indésirables significatifs par rapport à un groupe témoin [147]. De même, le département d'oncologie-hématologie-pédiatrique d'Istanbul a rapporté que sur 70 enfants traités pour maladie de Hodgkin, 7 (10 %) avaient présenté une tuberculose durant le traitement de leur lymphome et avaient donc reçu de manière concomitante une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Cependant, les auteurs ne rapportaient pas d'effets indésirables liés à l'association des deux thérapeutiques [148].

Dans notre série de cas, des effets indésirables à type de vomissements et diarrhée avaient apparu chez la moitié des patients étudiés, du fait de l'interaction médicamenteuse de la double chimiothérapie antimétabolite et antituberculeuse. Ces résultats concordent parfaitement avec les résultats de l'étude de 'Bennani et al'[149] chez qui la moitié des patients avaient présenté des effets indésirables thérapeutiques. Notre étude conclue donc que les interactions médicamenteuses ($p=0.009$; OR : 8.33) se présentent comme des facteurs pronostics chez les patients ayant l'association de la tuberculose pulmonaire et néoplasie.

B. Conséquences sur la durée de séjour :

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation moyenne était de 26.71+/-4.48 jours. En comparant cette durée à celle retrouvée chez le groupe des témoins et qui était de 17.32+/-5.39 jours, on remarque que les patients ayant l'association tuberculose pulmonaire et néoplasie ont un séjour plus long. De ce fait, l'étude statistique réalisée montre que cette différence concernant la durée de séjour est statistiquement significative et conclue donc que c'est un facteur pronostique de cette association. Ceci est expliqué par le fait que la non-amélioration sous l'un des traitements conduit à réaliser d'autres investigations, ce qui prolonge la durée de séjour. En outre, l'AEG et la présence d'interactions médicamenteuses peuvent également expliquer ce délai relativement long chez le groupe d'étude, par le fait que la survenue de ces événements nécessite une prise en charge particulière afin de gérer les effets indésirables thérapeutiques par le moyen des traitements symptomatiques, ainsi qu'un support nutritionnel parentérale pour améliorer l'état général de ces patients. Certains effets indésirables peuvent même être responsable d'un décalage voire un arrêt des thérapeutiques instaurées.

C. Conséquences sur le délai de diagnostic:

Le délai de diagnostic chez le groupe de l'association tuberculose et néoplasie avait une valeur médiane de 4.5 (2-6) mois, cette valeur est supérieure par rapport à celle retrouvé chez le groupe témoin ayant un CP et qui était de 1(0.8-1.7) mois, cette différence était statistiquement significative. En effet, les difficultés diagnostiques sont expliquées par la non-spécificité clinique et radiologique. Dans le cas où la tuberculose apparaît en 1^{er}, le tableau radio-clinique est souvent attribué à cette pathologie surtout devant une confirmation bactériologique et, c'est souvent la non amélioration ou l'aggravation des signes cliniques ou des lésions radiologiques qui conduisent à considérer le diagnostic de néoplasie associée. En revanche, dans le cas où le cancer précède, la similitude des signes cliniques entre les deux pathologies est souvent à l'origine du retard de diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

D. Conséquences sur l'instauration du traitement :

Dans notre série de cas, le délai thérapeutique avait une valeur médiane de 60(45-60) jours, ce délai était supérieur par rapport à celui qui a été retrouvé chez le groupe témoin et qui était de 25(21-30) jours, la différence était statistiquement significative. En effet, lors de l'association concomitante de la TP et du CBP, le diagnostic de tuberculose impose le démarrage du traitement antibacillaire en 1^{er}. Du fait de l'impossibilité de démarrer la chimiothérapie qu'après 1 à 2 mois du début du traitement antituberculeux, un retard d'instauration des thérapeutiques antimétaboliques est souvent provoqué. Dans notre étude, la chimiothérapie était débuté 1 à 2 mois après le traitement antibacillaire, ces résultats confèrent avec parfaitement avec ceux de "Fikri et al"[124].

E. Conséquences sur la mortalité :

Dans notre série de cas, tous les patients ayant l'association TP et CP sont décédés, avec une espérance de vie médiane de 8(4.5-11), ce résultat concorde avec celui de "Bennani" chez qui 3 patients sont décédés avant la fin du traitement antibacillaire, alors que 2 sont décédés après 6 mois. En opposition, ces résultats restent inférieurs par rapport à celui du groupe témoin chez qui la médiane de survie était de 24(19-27), ce qui rend la différence très significative entre les 2 groupes en terme de survie moyenne. Ceci dit, l'association de la tuberculose pulmonaire au cancer pulmonaire représente un facteur pronostique de mortalité et risque de décès.

XI. Discussion de la méthode

A. Les forces de l'étude

Cette étude permet de relater la particularité diagnostique et thérapeutique de la coexistence de tuberculose pulmonaire et cancer broncho-pulmonaire, mais aussi le retentissement en termes de morbidité et de mortalité.

L'analyse statistique faite par régression logistique a permis de chercher et de préciser les facteurs de risque et les facteurs pronostiques de cette association.

B. Les limites de l'étude

Le recueil de données de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux n'a pas toujours pu être complet. Certaines données manquantes n'ayant pas été retranscrites dans les dossiers médicaux et qui auraient pu être exploités et donner plus de valeur à notre étude.

La puissance statistique de l'étude est faible en raison d'un échantillon de 42 patients et donc ne peut pas être généralisable à la population générale mais peut en refléter une tendance.

CONCLUSION

Le cancer du poumon et la tuberculose représente des problèmes majeurs de santé publique dans le monde entier. Ils sont responsables d'une morbidité et une mortalité importantes. L'inflammation chronique créée par la tuberculose peut conduire au développement du cancer pulmonaire. L'immunodépression et la malnutrition causée par le cancer et la chimiothérapie augmente considérablement le risque de développer une tuberculose pulmonaire commune. La coexistence de la tuberculose pulmonaire et du cancer broncho-pulmonaire pose un défi diagnostique. La similitude de la présentation clinique pouvant être responsable d'un retard diagnostique et de la prise en charge appropriée.

Dans la présente étude, nous avons évalué l'association entre la tuberculose et le cancer du poumon. Il a été constaté que cette association est favorisée par certains éléments tels que la présence de tares associées, l'accentuation ou l'exagération de certains symptômes respiratoires ou généraux ainsi que la présence de lésions radiologiques bilatérales.

D'autre part, certains facteurs ont été maintenus et considérés comme facteurs de mauvais pronostic. Parmi ces facteurs, on note la présence d'un état général altéré défini par un PS>2, une CRP>100mg/l, ainsi que la présence des effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses de la double chimiothérapie antimitotique et antituberculeuse. De ce fait, selon notre étude comparative entre les deux groupes, nous avons relevé que ces éléments sont plus fréquents chez les patients ayant l'association, entraînant ainsi une prolongation de la durée de séjour hospitalier, du délai diagnostique ainsi que du délai thérapeutique avec une diminution marquante de la survie moyenne.

Il n'existe pas de recommandations particulières quant aux modalités de suivi de ces patients, il faut seulement un contrôle régulier et une vigilance élevée de la part des cliniciens afin de dépister de façon précoce la survenue de ces deux pathologies, d'autant plus qu'il s'agit des patients à risque. D'autres recherches plus approfondies sont justifiées pour élucider cette relation complexe entre tuberculose et cancer pulmonaire.



RESUMES

Résumé

Titre : Association entre le cancer broncho-pulmonaire et la tuberculose pulmonaire

Auteur : Mokhlis Sami

Mots-clés : Cancer broncho-pulmonaire, tuberculose pulmonaire, association entre TP et CBP

Introduction et méthodes

Une étude rétrospective a été conduite en service de pneumologie de l'HMIMV de Rabat sur une période entre 2016 et 2019, sur l'ensemble des patients ayant une association d'une tuberculose pulmonaire et d'un néoplasie pulmonaire primitif. La comparaison a été faite avec un groupe témoin ayant développé une néoplasie pulmonaire.

Résultats

14 cas d'association tuberculose et cancer broncho-pulmonaire ont été colligés durant la période d'étude comparés à 28 témoins. L'incidence moyenne était de 3.5 nouveau cas/an.

Les symptômes les plus fréquents étaient la douleur thoracique, la dyspnée et la toux. Les signes généraux étaient marqués par l'amaigrissement, l'anorexie, les sueurs nocturnes et la fièvre.

Les lésions radiologiques étaient unilatérales dans 88.1% des cas, et bilatérales dans 11.9% des cas. Les lésions tumorales étaient homolatérales aux lésions tuberculeuses chez 85.7% des patients et controlatérales chez 14.3% des patients.

Les facteurs de risque du développement d'une tuberculose en plus du cancer broncho-pulmonaire étaient la présence des tares associées, les symptômes cliniques à type de douleur thoracique et dyspnée, les signes généraux à type de sueurs nocturnes, fièvre et anorexie et la localisation radiologique bilatérale.

Les facteurs pronostiques statistiquement associées étaient : l'état générale altérée définie par un PS>2, la CRP > 100 mg/l et la présence des interactions médicamenteuses. Cette association prolonge la durée de séjour hospitalier ainsi que les délais diagnostiques et thérapeutiques et augmente la mortalité.

Conclusion

L'association entre tuberculose et cancer broncho-pulmonaire pose un problème de diagnostic, de tolérance médicamenteuse. Les facteurs de risque sont multiples, et le pronostic est marqué par une augmentation du taux de la mortalité.

Abstract

Title: Association between bronchopulmonary cancer and pulmonary tuberculosis

Author : Mokhlis Sami

Keywords : Bronchopulmonary cancer, pulmonary tuberculosis, association

Introduction and methods

A retrospective study was conducted in the Department of Pneumology of the Mohamed V Military Training Hospital in Rabat over a period between 2016 and 2019, on all patients with a sequential or concomitant association of pulmonary tuberculosis and primary pulmonary neoplasia. The comparison was made with a control group with pulmonary neoplasia but no pulmonary tuberculosis.

Results

14 cases of tuberculosis and bronchopulmonary cancer were collected during the study period compared to 28 controls. The average incidence was 3.5 new cases/year.

The most frequent symptoms were chest pain, dyspnea and cough. General signs were marked by weight loss, anorexia, night sweats and fever.

Radiological lesions were unilateral in 88.1% of cases, and bilateral in 11.9% of cases. Tumor lesions were homolateral to tubercular lesions in 85.7% of patients and contralateral in 14.3% of patients.

The risk factors for the development of tuberculosis in addition to bronchopulmonary cancer were the presence of associated defects, clinical symptoms such as chest pain and dyspnea, general signs such as night sweats, fever and anorexia, and bilateral radiological localization.

Statistically associated prognostic factors were: altered general condition defined by PS>2, CRP > 100 mg/l and the presence of drug interactions. This association prolongs the length of hospital stay, diagnostic and therapeutic delays and increases mortality.

Conclusion

The association between tuberculosis and bronchopulmonary cancer poses a problem of diagnosis and drug tolerance. The risk factors are multiple, and the prognosis is marked by an increase in the mortality rate.

ملخص

العنوان: الارتباط بين سرطان الشعب الهوائية والسل الرئوي

المؤلف: مخليص سامي

الكلمات الأساسية: سرطان الشعب الهوائية، السل الرئوي، الارتباط

مقدمة والأساليب

أجريت دراسة بأثر رجعي في قسم أمراض الرئة بالمستشفى العسكري التدريبي محمد الخامس بالرباط على مدى خمس سنوات (2016-2019)، على جميع المرضى الذين يعانون من ارتباط متسلسل أو متواز للسل الرئوي والأورام الرئوية الأولية. تم إجراء المقارنة مع مجموعة مراقبة تعاني من أورام رئوية ولكن لا السل الرئوي.

النتائج

تم تحصيل 14 حالة من السل وسرطان القصبات الهوائية خلال فترة الدراسة مقارنة بـ 28 حالة تحكم. وكان متوسط الإصابات هو 3.5 حالات جديدة / سنة.

كانت الأعراض الأكثر شيوعاً هي آلام الصدر وضيق التنفس والسعال. تميزت الحالة العامة للمرضى بفقدان الوزن وفقدان الشهية والتعرق الليلي والحمى.

كانت الآفات الإشعاعية أحادية الجانب في 88.1% من الحالات ، وثنائية في 11.9% من الحالات. كانت آفات الورم متماثلة مع آفات السل عند 85.7% من المرضى ومتقابلة عند 14.3% من المرضى.

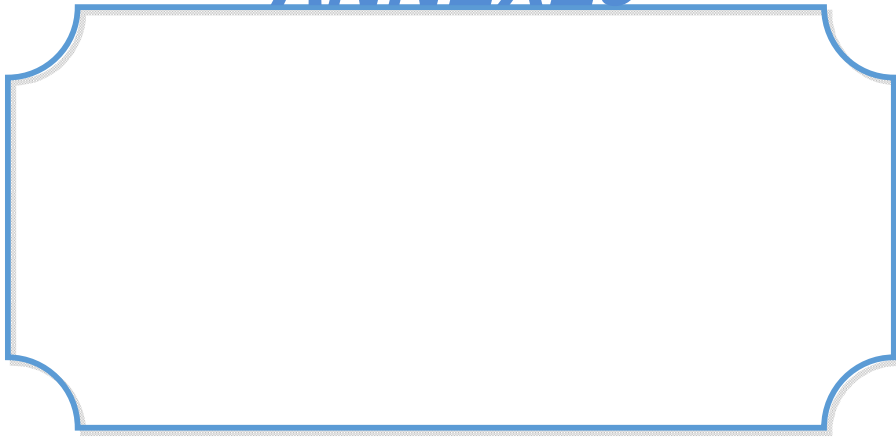
كانت العوامل المؤدية إلى تطوير مرض السل بالإضافة إلى سرطان القصبات الهوائية هي وجود أمراض موازية ، إضافة إلى الأعراض السريرية مثل ألم الصدر وضيق التنفس ، والعلامات العامة مثل التعرق الليلي والحمى وفقدان الشهية ، والتوطن الإشعاعي الثنائي.

كانت العوامل المرتبطة إحصائياً هي : الحالة العامة المتدهورة إضافة إلى وجود التفاعلات الدوائية. هذا الارتباط يطيل مدة الإقامة في المستشفى ، والتأخير التشخيصي والعلاجي ويزيد من الوفاة

خاتمة

العلاقة بين السل وسرطان القصبي الرئوي يشكل مشكلة في التشخيص والتسامح المخدرات. عوامل الخطر متعددة ، وتتسم بزيادة في معدل الوفيات.

ANNEXES



Annexe 1 : Fiche d'exploitation

✓ **Identité :**

Nom	Prénom	Age	Numéro d'entrée	Sexe	Profession

✓ **Motif de consultation :**

✓ **Antécédents :**

ATCD médicaux				ATCD chirurgicaux	ATCD toxiques		Prise médicamenteuse
Diabète	HTA	ATCD de tuberculose	Notion de contagement tuberculeux		Tabac	Alcool	

✓ **Examen général :**

Température	FC	FR	Poids	Taille	IMC	TA	Amaigrissement	Asthénie	Anorexie	PS

✓ **Symptomatologie:**

▪ **Symptomatologie respiratoire :**

Toux	Douleur thoracique	Dyspnée	Expectorations	Hémoptysie

- TDM TAP :
- Imagerie cérébrale :
- PET-SCAN :
- Scintigraphie osseuse :

- **Stade du cancer :**

- **Traitement :**

- Chirurgie : Oui Non
- Radiothérapie : Oui Non
- Chimiothérapie : Oui Non

Association de la TP et du CP :

- **Moment d'apparition :**
- TP avant CP :
- CP avant TP :
- Apparition concomitante :
- Lésions à la radio : Homolatérales Hétérolatérales
- **Evolution :** Favorable Défavorable

Annexe 2 : Classification TNM du cancer du poumon [125], [126]

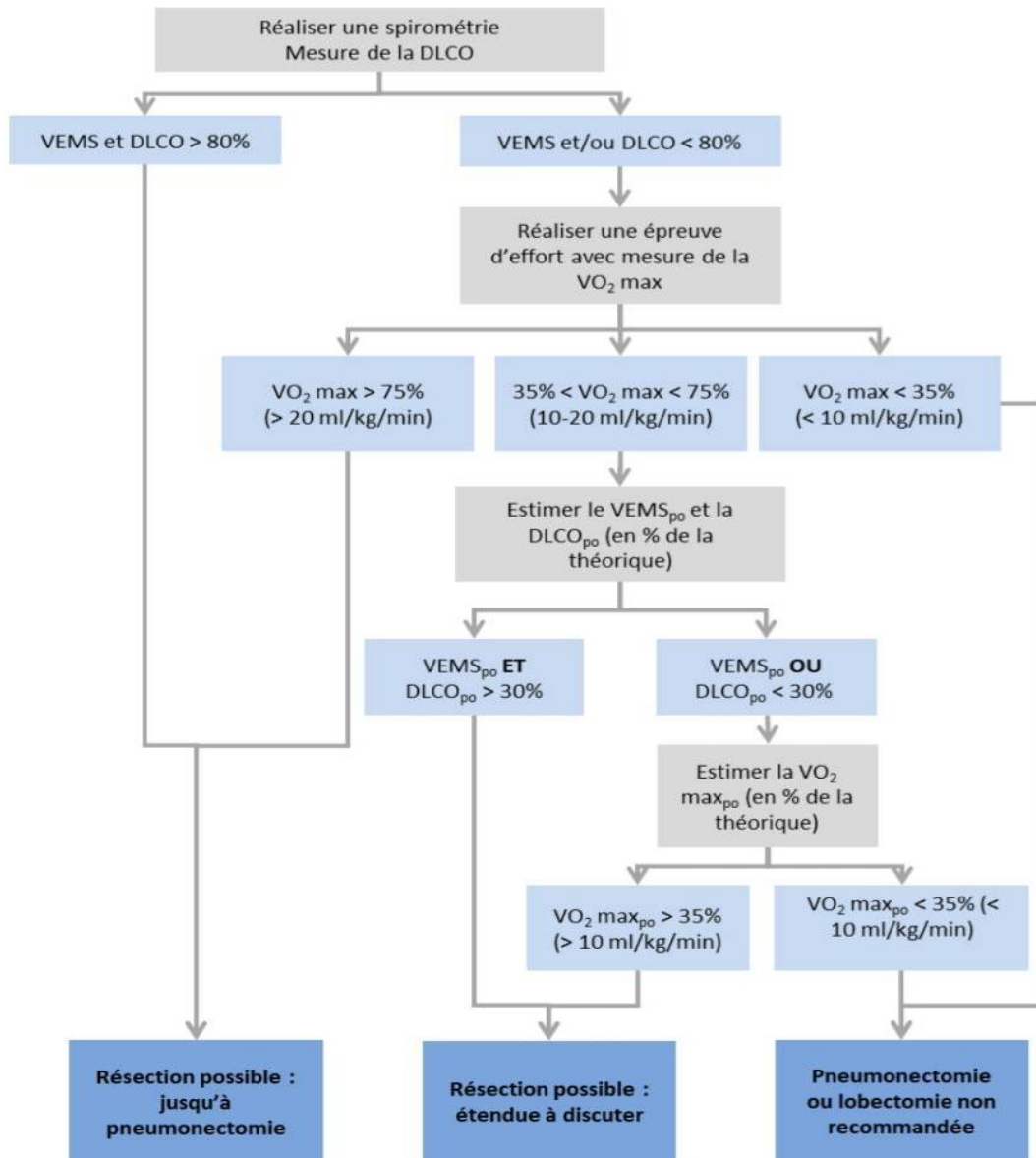
T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

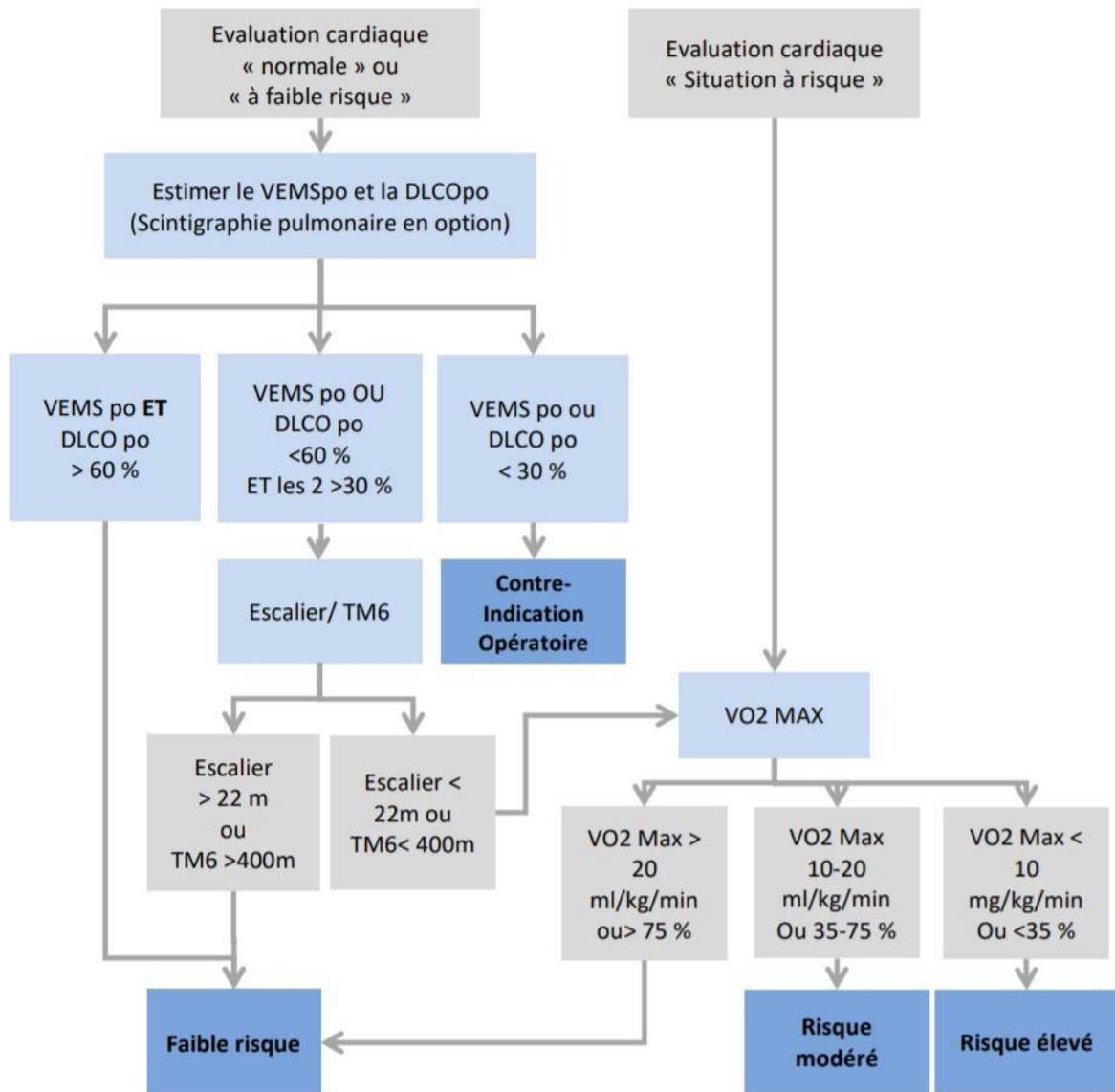
Annexe 3: Stadification du cancer pulmonaire :

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe 4 : Algorithme du bilan fonctionnel pre-therapeutique selon les recommandations de l'ers/ests et de l'accp







REFERENCES

- [1] D. R. Silva, D. F. Valentini Junior, A. M. Muller, C. P. B. de Almeida, et P. de T. R. Dalcin, « Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence », *J. Bras. Pneumol.*, vol. 39, p. 484-489, 2013.
- [2] INCA, « INCA Instituto Nacional do Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA. [cited 2013 Apr 1]. Pulmão. », 2013, [En ligne]. Disponible sur: www.inca.gov.br.
- [3] WHO, « WHO REPORT 2009 Global Tuberculosis Control - Epidemiology, Strategy, Financing. [Adobe Acrobat document, 86p.]. », 2009, [En ligne]. Disponible sur: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563802_eng_doc.pdf.
- [4] S. Ballaz et J. L. Mulshine, « The Potential Contributions of Chronic Inflammation to Lung Carcinogenesis », *Clin. Lung Cancer*, vol. 5, n° 1, p. 46-62, juill. 2003, doi: 10.3816/CLC.2003.n.021.
- [5] M. Amoretti *et al.*, « Production and detection of cold antihydrogen atoms », *Nature*, vol. 419, n° 6906, p. 456-459, oct. 2002, doi: 10.1038/nature01096.
- [6] E. A. Engels, « Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence », *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 8, n° 4, p. 605-615, avr. 2008, doi: 10.1586/14737140.8.4.605.
- [7] Rybacka-Chabros B, Mańdziuk S, Berger-Lukasiewicz A, Dańko-Mrozińska M, Milanowski J., « The coexistence of tuberculosis infection and lung cancer in patients treated in pulmonary department of Medical Academy in Lublin during last ten years (1990-2000). *Folia Histochem Cytobiol.* 2001;39 Suppl 2:73-4. PMID: 11820634. », 2001, [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11820634/>.

- [8] J. Kmeid *et al.*, « Active Mycobacterium tuberculosis infection at a comprehensive cancer center, 2006-2014 », *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 934-934, nov. 2019, doi: 10.1186/s12879-019-4586-y.
- [9] M. Sester *et al.*, « Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 190, n° 10, p. 1168-1176, oct. 2014, doi: 10.1164/rccm.201405-0967OC.
- [10] C. R. Horsburgh et E. J. Rubin, « Latent Tuberculosis Infection in the United States », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 15, p. 1441-1448, avr. 2011, doi: 10.1056/NEJMcp1005750.
- [11] H.-R. KIM *et al.*, « Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis », *Respirology*, vol. 13, n° 3, p. 413-419, mai 2008, doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x.
- [12] M. P. Cheng *et al.*, « Risk of Active Tuberculosis in Patients With Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 64, n° 5, p. 635-644, mars 2017, doi: 10.1093/cid/ciw838.
- [13] G. M. Aisenberg, K. Jacobson, R. F. Chemaly, K. V. Rolston, I. I. Raad, et A. Safdar, « Extrapulmonary tuberculosis active infection misdiagnosed as cancer », *Cancer*, vol. 104, n° 12, p. 2882-2887, déc. 2005, doi: 10.1002/cncr.21541.
- [14] G. R. De La Rosa, K. L. Jacobson, K. V. Rolston, I. I. Raad, D. P. Kontoyiannis, et A. Safdar, « Mycobacterium tuberculosis at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990–2000 », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 10, n° 8, p. 749-752, août 2004, doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00954.x.

- [15] M. H. Kaplan, D. Armstrong, et P. Rosen, « Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases », *Cancer*, vol. 33, n° 3, p. 850-858, mars 1974, doi: 10.1002/1097-0142(197403)33:3<850::AID-CNCR2820330334>3.0.CO;2-H.
- [16] H.-Y. Liang *et al.*, « Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review », *Int. J. Cancer*, vol. 125, n° 12, p. 2936-2944, déc. 2009, doi: 10.1002/ijc.24636.
- [17] A. V. Brenner *et al.*, « Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 30, n° 1, p. 118-124, févr. 2001, doi: 10.1093/ije/30.1.118.
- [18] N. Dacosta et S. Kinare, « Association of lung carcinoma and tuberculosis », *J. Postgrad. Med.*, vol. 37, n° 4, p. 185-189, oct. 1991.
- [19] M. S. Shiels, D. Albanes, J. Virtamo, et E. A. Engels, « Increased Risk of Lung Cancer in Men with Tuberculosis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study », *Cancer Epidemiol. Biomark. Amp Prev.*, vol. 20, n° 4, p. 672, avr. 2011, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1166.
- [20] R. A. M. Breen *et al.*, « Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection », *Thorax*, vol. 59, n° 8, p. 704-707, 2004, doi: 10.1136/thx.2003.019224.
- [21] Y.-H. Yu *et al.*, « Increased Lung Cancer Risk among Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Population Cohort Study », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. 32-37, janv. 2011, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc.
- [22] P. A. Aristoff, G. A. Garcia, P. D. Kirchhoff, et H. D. Hollis Showalter, « Rifamycins – Obstacles and opportunities », *Tuberculosis*, vol. 90, n° 2, p. 94-118, mars 2010, doi: 10.1016/j.tube.2010.02.001.

- [23] Molina-Romero, Camilo, Arrieta, Oscar and Hernández-Pando, Rogelio, « Tuberculosis and lung cancer. Salud Pública de México [online]. v. 61, n. 3 [Accessed 18 October 2020] , pp. 286-291. Available from: <<https://doi.org/10.21149/10090>>. ISSN 0036-3634. <https://doi.org/10.21149/10090>. », [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.21149/10090>>. ISSN 0036-3634.
- [24] L. M. Coussens et Z. Werb, « Inflammation and cancer », *Nature*, vol. 420, n° 6917, p. 860-867, déc. 2002, doi: 10.1038/nature01322.
- [25] A. M. Cooper et S. A. Khader, « The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis », *Immunol. Rev.*, vol. 226, p. 191-204, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00702.x.
- [26] K. Dheda, H. Booth, J. F. Huggett, M. A. Johnson, A. Zumla, et G. A. W. Rook, « Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis », *J. Infect. Dis.*, vol. 192, n° 7, p. 1201-1210, oct. 2005, doi: 10.1086/444545.
- [27] P. C. Brooks, L. F. Dawson, L. Rand, et E. O. Davis, « The mycobacterium-specific gene Rv2719c is DNA damage inducible independently of RecA », *J. Bacteriol.*, vol. 188, n° 16, p. 6034-6038, août 2006, doi: 10.1128/JB.00340-06.
- [28] P. Kumar *et al.*, « Nucleoside diphosphate kinase from Mycobacterium tuberculosis cleaves single strand DNA within the human c-myc promoter in an enzyme-catalyzed reaction », *Nucleic Acids Res.*, vol. 33, n° 8, p. 2707-2714, mai 2005, doi: 10.1093/nar/gki568.
- [29] E. Chan, J. Chan, et N. Schluger, « What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge », *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 25, n° 5, p. 606-612, nov. 2001, doi: 10.1165/ajrcmb.25.5.4487.

- [30] D.-M. Shin *et al.*, « Mycobacterium tuberculosis lipoprotein-induced association of TLR2 with protein kinase C ζ in lipid rafts contributes to reactive oxygen species-dependent inflammatory signalling in macrophages », *Cell. Microbiol.*, vol. 10, n° 9, p. 1893-1905, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01179.x.
- [31] J. Zhang, R. Jiang, H. Takayama, et Y. Tanaka, « Survival of Virulent Mycobacterium tuberculosis Involves Preventing Apoptosis Induced by Bcl-2 Upregulation and Release Resulting from Necrosis in J774 Macrophages », *Microbiol. Immunol.*, vol. 49, n° 9, p. 845-852, sept. 2005, doi: 10.1111/j.1348-0421.2005.tb03673.x.
- [32] W. Matsuyama *et al.*, « Purified protein derivative of tuberculin upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in T lymphocytes in vitro », *Immunology*, vol. 106, n° 1, p. 96-101, mai 2002, doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01395.x.
- [33] World Health Organization, « GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020 », 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>.
- [34] OMS, « Profil de tuberculose: Maroc », 2019, [En ligne]. Disponible sur: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22FR%22&iso2=%22MA%22.
- [35] D. G. Russell, « Who puts the tubercle in tuberculosis? », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 5, n° 1, p. 39-47, janv. 2007, doi: 10.1038/nrmicro1538.
- [36] A.Chouaib, « Tuberculose disséminée avec atteinte pluri viscérale, Rev Med Mal Infect 2011, 41 :440-448 », 2011, [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2018/these66-18.pdf>.

- [37] A. Bousebha, « Thèse de Médecine, Epidémiologie de la tuberculose aux urgences de l'hôpital Avicenne, Faculté de médecine de Créteil, Université Paris Val-de-Marne 2006 », 2006, [En ligne]. Disponible sur: <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0240621.pdf>.
- [38] N. W. Schluger, « CT Scanning for Evaluating Contacts of TB Patients: Ready for Prime Time? », *CHEST*, vol. 137, n° 5, p. 1011-1013, mai 2010, doi: 10.1378/chest.09-2846.
- [39] Y. J. Jeong et K. S. Lee, « Pulmonary Tuberculosis: Up-to-Date Imaging and Management », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 191, n° 3, p. 834-844, sept. 2008, doi: 10.2214/AJR.07.3896.
- [40] C. Fockyee *et al.*, « Imagerie de la tuberculose pulmonaire », *Feuill. Radiol.*, vol. 55, n° 4, p. 206-230, sept. 2015, doi: 10.1016/j.frad.2015.06.004.
- [41] P. Van Dyck, F. M. Vanhoenacker, P. Van den Brande, et A. M. De Schepper, « Imaging of pulmonary tuberculosis », *Eur. Radiol.*, vol. 13, n° 8, p. 1771-1785, août 2003, doi: 10.1007/s00330-002-1612-y.
- [42] H. Jabri, N. Lakhdar, W. El Khattabi, et H. Afif, « Les moyens diagnostiques de la tuberculose », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 72, n° 5, p. 320-325, oct. 2016, doi: 10.1016/j.pneumo.2016.06.003.
- [43] K. R. Steingart *et al.*, « Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 6, n° 9, p. 570-581, sept. 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70578-3.
- [44] WHO, « World Health Organisation. Fluorescent light emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. In: WHO policy statement. WHO/HTM/TB/2011. 8. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. », 2010.

- [45] J. Minion, M. Pai, A. Ramsay, D. Menzies, et C. Greenaway, « Comparison of LED and Conventional Fluorescence Microscopy for Detection of Acid Fast Bacilli in a Low-Incidence Setting », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 7, p. e22495, juill. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0022495.
- [46] A.-M. Demers *et al.*, « High yield of culture-based diagnosis in a TB-endemic setting », *BMC Infect. Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 218, sept. 2012, doi: 10.1186/1471-2334-12-218.
- [47] M. Cruciani, C. Scarparo, M. Malena, O. Bosco, G. Serpelloni, et C. Mengoli, « Meta-Analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without Solid Media, for Detection of Mycobacteria », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n° 5, p. 2321, mai 2004, doi: 10.1128/JCM.42.5.2321-2325.2004.
- [48] F. Ardito, B. Posteraro, M. Sanguinetti, S. Zanetti, et G. Fadda, « Evaluation of BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT 960) Automated System for Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 39, n° 12, p. 4440, déc. 2001, doi: 10.1128/JCM.39.12.4440-4444.2001.
- [49] C. Piersimoni, A. Olivieri, L. Benacchio, et C. Scarparo, « Current Perspectives on Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex: the Automated Nonradiometric Systems », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 44, n° 1, p. 20, janv. 2006, doi: 10.1128/JCM.44.1.20-28.2006.
- [50] A. Gravet *et al.*, « [Culture and susceptibility testing of mycobacteria with VersaTREK] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 59, n° 1, p. 32-38, févr. 2011, doi: 10.1016/j.patbio.2010.08.003.
- [51] WHO, « World Health Organisation. The use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income setting. Geneva, Switzerland: WHO; 2007 », 2007, [En ligne]. Disponible sur: www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html.

- [52] D. A. J. Moore *et al.*, « Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of TB », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, n° 15, p. 1539-1550, oct. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa055524.
- [53] M. Arias *et al.*, « Clinical Evaluation of the Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for Detection of Tuberculosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 44, n° 5, p. 674-780, mars 2007, doi: 10.1086/511639.
- [54] L. A. Solis, S. S. Shin, L. L. Han, F. Llanos, M. Stowell, et A. Sloutsky, « Validation of a rapid method for detection of M. tuberculosis resistance to isoniazid and rifampin in Lima, Peru », *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 9, n° 7, p. 760-764, juill. 2005.
- [55] H. R. Musa, M. Ambroggi, A. Souto, et K. A. K. Ängeby, « Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a Nitrate Reductase Assay Applied Directly on Microscopy-Positive Sputum Samples », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 7, p. 3159, juill. 2005, doi: 10.1128/JCM.43.7.3159-3161.2005.
- [56] WHO, « World Health Organisation. Non commercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis: policy statement. », [En ligne]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44601/9789241501620_eng.pdf.
- [57] E. Montoro, D. Lemus, M. Echemendia, A. Martin, F. Portaels, et J. C. Palomino, « Comparative evaluation of the nitrate reduction assay, the MTT test, and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 55, n° 4, p. 500-505, avr. 2005, doi: 10.1093/jac/dki023.
- [58] V. G. Kumar, T. A. Urs, et R. R. Ranganath, « MPT 64 Antigen detection for Rapid confirmation of M.tuberculosis isolates », *BMC Res. Notes*, vol. 4, n° 1, p. 79, mars 2011, doi: 10.1186/1756-0500-4-79.

- [59] S. D. Lawn, A. D. Kerkhoff, M. Vogt, et R. Wood, « Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 12, n° 3, p. 201-209, mars 2012, doi: 10.1016/S1473-3099(11)70251-1.
- [60] A. Lotz *et al.*, « Rapid Identification of Mycobacterial Whole Cells in Solid and Liquid Culture Media by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 48, n° 12, p. 4481, déc. 2010, doi: 10.1128/JCM.01397-10.
- [61] D. Zingue, C. Flaudrops, et M. Drancourt, « Direct matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry identification of mycobacteria from colonies », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 35, n° 12, p. 1983-1987, déc. 2016, doi: 10.1007/s10096-016-2750-5.
- [62] C. Bouakaze *et al.*, « Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry-Based Single Nucleotide Polymorphism Genotyping Assay Using iPLEX Gold Technology for Identification of Mycobacterium tuberculosis Complex Species and Lineages », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 49, n° 9, p. 3292, sept. 2011, doi: 10.1128/JCM.00744-11.
- [63] R. N. van Zyl-Smit *et al.*, « Comparison of Quantitative Techniques including Xpert MTB/RIF to Evaluate Mycobacterial Burden », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 12, p. e28815, déc. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0028815.
- [64] G. Theron *et al.*, « Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid », *Thorax*, vol. 68, n° 11, p. 1043, nov. 2013, doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203485.

- [65] D. Helb *et al.*, « Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 48, n° 1, p. 229, janv. 2010, doi: 10.1128/JCM.01463-09.
- [66] K. R. Steingart *et al.*, « Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 6, n° 10, p. 664-674, oct. 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70602-8.
- [67] J. S. Park, « Recent advances in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria lung disease », *Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 74, n° 6, p. 251-255, juin 2013, doi: 10.4046/trd.2013.74.6.251.
- [68] L. N. Friedman *et al.*, « High Rate of Negative Results of Tuberculin and QuantiFERON Tests Among Individuals With a History of Positive Skin Test Results », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 27, n° 5, p. 436-441, 2006, doi: 10.1086/503690.
- [69] E. J. Perez-Stable et G. Slutkin, « A demonstration of lack of variability among six tuberculin skin test readers. », *Am. J. Public Health*, vol. 75, n° 11, p. 1341-1343, nov. 1985, doi: 10.2105/AJPH.75.11.1341.
- [70] F. J. Erdtmann, K. E. Dixon, et C. H. Llewellyn, « Skin Testing for Tuberculosis: Antigen and Observer Variability », *JAMA*, vol. 228, n° 4, p. 479-481, avr. 1974, doi: 10.1001/jama.1974.03230290027024.
- [71] S. D. Chaparas, H. M. Vandiviere, I. Melvin, G. Koch, et C. Becker, « Tuberculin Test », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 132, n° 1, p. 175-177, juill. 1985, doi: 10.1164/arrd.1985.132.1.175.

- [72] D. MENZIES, « Interpretation of Repeated Tuberculin Tests », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 159, n° 1, p. 15-21, janv. 1999, doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9801120.
- [73] American Thoracic Blumberg, Henry M; Burman, William J; Chaisson, Richard E; Daley, Charles L; et al., « American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and Treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221 S247. », 2000, [En ligne]. Disponible sur: <https://search.proquest.com/openview/76890155886140a164c5e97ad147143a/1?pq-origsite=gscholar&cbl=40575>.
- [74] R. Yahiaoui, F. Meçabih, A. Fissah, R. Amrane, et M. Abbadi, « Comparaison du QuantiFERON-TB-Gold in tube et de l'intradermoréaction à la tuberculine dans l'aide au diagnostic de la pleurésie tuberculeuse », *Rev. Médecine Interne*, vol. 4841, n° 1002, p. A1, déc. 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.083.
- [75] E. Bergot, E. Haustreaete, B. Malbruny, R. Magnier, M.-A. Salaün, et G. Zalcman, « Observational Study of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Assay in Tuberculosis Contacts in a Low Incidence Area », *PLOS ONE*, vol. 7, n° 8, p. e43520, août 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0043520.
- [76] « L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine: Prévention et prise en charge de la tuberculose en France; *Rev Mal Repir* 2003; 20; 7S27-7S33 », 2003, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/143748/l-intradermo-reaction-a-la-tuberculine-idr-ou-test>.
- [77] V. Kiselev *et al.*, « [Clinical trials of the new skin test Diaskintest for the diagnosis of tuberculosis] », *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.*, n° 2, p. 11-16, 2009.

- [78] E. Collet, J. Krahenbuhl, M. Gehri, A. Bissery, et J.-P. Zellweger, « Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland », *Swiss Med. Wkly.*, vol. 135, n° 47-48, p. 703-709, déc. 2005.
- [79] J. W. Uzorka *et al.*, « Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific responses and test variability », *Tuberculosis*, vol. 111, p. 102-108, juill. 2018, doi: 10.1016/j.tube.2018.06.002.
- [80] R. Diel *et al.*, « Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis », *Eur. Respir. J.*, vol. 37, n° 1, p. 88, janv. 2011, doi: 10.1183/09031936.00115110.
- [81] I. Brock, M. Munk, A. Kok-Jensen, et P. Andersen, « Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 5, n° 5, p. 462-467, mai 2001.
- [82] J. R. Andrews *et al.*, « Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, n° 4, p. 282-290, avr. 2017, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30060-7.
- [83] M. Joshi, T. P. Monson, A. Joshi, et G. L. Woods, « IFN- γ release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 11, n° 3, p. 296-302, mars 2014, doi: 10.1513/annalsats.201310-378oc.
- [84] J. Z. Metcalfe, A. Cattamanchi, C. E. McCulloch, J. D. Lew, N. P. Ha, et E. A. Graviss, « Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 187, n° 2, p. 206-211, janv. 2013, doi: 10.1164/rccm.201203-0430OC.

- [85] V. Herrera, S. Perry, J. Parsonnet, et N. Banaei, « Clinical Application and Limitations of Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, n^o 8, p. 1031-1037, avr. 2011, doi: 10.1093/cid/cir068.
- [86] G. Ferrara *et al.*, « Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study », *The Lancet*, vol. 367, n^o 9519, p. 1328-1334, avr. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68579-6.
- [87] T. Meier, H.-P. Eulenbruch, P. Wrighton-Smith, G. Enders, et T. Regnath, « Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 24, n^o 8, p. 529-536, août 2005, doi: 10.1007/s10096-005-1377-8.
- [88] J. Didkowska, U. Wojciechowska, M. Mańczuk, et J. Łobaszewski, « Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide », *Ann. Transl. Med.*, vol. 4, n^o 8, p. 150-150, avr. 2016, doi: 10.21037/atm.2016.03.11.
- [89] R. DOLL et A. B. HILL, « Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report », *Br. Med. J.*, vol. 2, n^o 4682, p. 739-748, sept. 1950, doi: 10.1136/bmj.2.4682.739.
- [90] E. BOYLAND, F. J. C. ROE, et J. W. GORROD, « Induction of Pulmonary Tumours in Mice by Nitrosonornicotine, a Possible Constituent of Tobacco Smoke », *Nature*, vol. 202, n^o 4937, p. 1126-1126, juin 1964, doi: 10.1038/2021126a0.
- [91] R. Doll et R. Peto, « Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. », *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 32, n^o 4, p. 303, déc. 1978, doi: 10.1136/jech.32.4.303.

- [92] Tachfouti, N., Belkacemi, Y., Raheison, C., Bekkali, R., Benider, A., et Nejjari, C, « Premières données sur les coûts directs de la prise en charge du cancer du poumon au Maroc. *Journal Asie-Pacifique de la prévention du cancer* , 13 (4), 1547–1551. », 2012, [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.4.1547>.
- [93] Tazi MA, Abid-Khalil S, Chaouki N, « La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires au Maroc : résultats d'une étude nationale 2000. *J Hypertens*, 21, 897-903. » 2003, [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00013>.
- [94] A. Arfaoui, A. Soulaymani, H. F, Q. A., et C. K, « Epidémiologie du cancer pulmonaire au Maroc. Etude sur l'échantillon : Centre d'Oncologie Al Azhar de Rabat. », *Oncol. Clin. En Afr.* 41 16-23, vol. 4, p. 16-23, janv. 2008.
- [95] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN, « Cancer Incidence, mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon.IARCPress 2004 ». 2002.
- [96] A. Boyer, P. Tomasini, C. Fournier, L. Greiller, F. Barlesi, et Mascaux C., « Cancers bronchiques primitifs », *AKOS Traité Médecine*, 2018, doi: 10.1016/S1634-6939(18)75846-8.
- [97] Beigelman-Aubry C., Wang Y., « Imagerie des tumeurs malignes primitives bronchopulmonaires : apport de l'imagerie à la stratégie et à la surveillance thérapeutique EMC 2007; 32-460-A-10 », 2007.
- [98] G. Ferretti, A. Jankowski, A. Calizzano, D. Moro-Sibilot, et J. P. Vuillez, « Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon », *J. Radiol.*, vol. 89, n° 3, Part 2, p. 387-402, mars 2008, doi: 10.1016/S0221-0363(08)89016-6.

- [99] B. Melloni, V. Gazaille, F. Bertin, S. Gaillard, et J. Monteil, « Diagnostic des CBP: L'apport de la fusion TEP-TDM dans le diagnostic des cancers bronchiques », *Novembre 2006 - Oncol. Thorac. - Cours GOLF 2006*, vol. 23, n° 5, Part 3, p. 11-16, nov. 2006, doi: 10.1016/S0761-8425(06)72041-1.
- [100] Scagliotti GV, « Symptoms, signs and staging of lung cancer. In: Spiro SG, Ed. Lung Cancer. Eur Respir Monograph 6, Eur Respir Soc Journals Ltd, UK », 2001.
- [101] G. A. Silvestri *et al.*, « Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) », *Chest*, vol. 132, n° 3, Supplement, p. 178S-201S, 2007, doi: <https://doi.org/10.1378/chest.07-1360>.
- [102] M. P. Rivera, A. C. Mehta, et M. M. Wahidi, « Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines », *Chest*, vol. 143, n° 5, Supplement, p. e142S-e165S, mai 2013, doi: 10.1378/chest.12-2353.
- [103] R. S. Wiener, L. M. Schwartz, S. Woloshin, et H. G. Welch, « Population-Based Risk for Complications After Transthoracic Needle Lung Biopsy of a Pulmonary Nodule: An Analysis of Discharge Records », *Ann. Intern. Med.*, vol. 155, n° 3, p. 137-144, août 2011, doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003.
- [104] P. Goldstraw *et al.*, « The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 2, n° 8, p. 706-714, août 2007, doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
- [105] P. Goldstraw *et al.*, « The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, n° 1, p. 39-51, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

- [106] G. A. Silvestri *et al.*, « Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines », *Chest*, vol. 143, n° 5, Supplement, p. e211S-e250S, mai 2013, doi: 10.1378/chest.12-2355.
- [107] P. C. Davis, P. A. Hudgins, S. B. Peterman, et J. C. Hoffman, « Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. », *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 12, n° 2, p. 293, mars 1991.
- [108] Collège des Enseignants de Pneumologie, « Tumeurs du poumon, primitives et secondaires », 2015, [En ligne]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_306_CANCER-2.pdf.
- [109] L'Institut national du cancer (INCa), « Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017 », 2017, [En ligne]. Disponible sur: file:///C:/Users/me/Downloads/Les_traitements_des_cancers_du_poumon_mel_20171222.pdf.
- [110] J.-L. Cazin, E. Dansin, « Cancers bronchiques », [En ligne]. Disponible sur: <file:///C:/Users/me/Downloads/cancer%20ttt%202.pdf>.
- [111] Vansteenkiste J, Crinò L, Doms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. Panel members, « 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer : early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 ; 25(8) : 1462–74. », 2014, [En ligne]. Disponible sur: https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_45510A183446.P001/REF.
- [112] Besse, B *et al.*, « 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. », [En ligne]. Disponible sur: <https://christie.openrepository.com/handle/10541/338609>.

- [113] Institut national du cancer., « Institut national du cancer (INCa). Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP; 2015. p. 35 Boulogne-Billancourt. », 2015.
- [114] David S.Ettinger, « Cancer du poumon et autres néoplasmes pulmonaires », [En ligne]. Disponible sur: <file:///C:/Users/me/Downloads/ttt%20cancer%20pulm%202.pdf>.
- [115] K. S. Albain *et al.*, « Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 374, n° 9687, p. 379-386, août 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
- [116] « Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel Auvergne- Rhône-Alpes en oncologie thoracique 2018. 14e éd. », 2018, [En ligne]. Disponible sur: <https://lecancer.fr/referentiels/>.
- [117] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL. NCCN, « Clinical Practice Guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 1.2018. Accessed November 30, 2017. To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org. », 2017.
- [118] A. Sandler *et al.*, « Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, n° 24, p. 2542-2550, déc. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa061884.
- [119] Temel JS, Green JA, Muzikansky A, et al, « Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 : 733–42. », 2010.
- [120] Collège des Enseignants de Pneumologie, « Tumeurs du poumon, primitives et secondaires », 2017, [En ligne]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCER_1-3-17.pdf.

- [121] M. Kamboj et K. A. Sepkowitz, « The Risk of Tuberculosis in Patients with Cancer », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42, n° 11, p. 1592-1595, juin 2006, doi: 10.1086/503917.
- [122] M.-A. Bennani, S.-A. Boukhari, S. Chahraoui, S. Kebbati, et M. Guermaz, « Association cancer bronchique et tuberculose pulmonaire », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 5187, n° 100, p. A1, janv. 2016, doi: 10.1016/j.rmr.2016.10.180.
- [123] Y. I. Kim, J. M. Goo, H. Y. Kim, J. W. Song, et J. G. Im, « Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance », *Korean J. Radiol.*, vol. 2, n° 3, p. 138-144, 2001, doi: 10.3348/kjr.2001.2.3.138.
- [124] O. Fikri, I. Saidi, S. Aitbatahar, et L. Amro, « Association tuberculose et carcinome bronchique », *24e Congrès CPLF*, vol. 12, n° 1, p. 117, janv. 2020, doi: 10.1016/j.rmra.2019.11.247.
- [125] H. Benjelloun, N. Zaghba, et N. Yassine, « Association carcinome bronchogénique et tuberculose pulmonaire », *23e Congrès Pneumol. Lang. Fr.*, vol. 36, p. A253, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.10.586.
- [126] A. Hedhli *et al.*, « Association tuberculose pulmonaire active et cancer bronchopulmonaire », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A179, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.408.
- [127] C.-H. Lee *et al.*, « The Heterogeneity in Risk Factors of Lung Cancer and the Difference of Histologic Distribution between Genders in Taiwan », *Cancer Causes Control*, vol. 12, n° 4, p. 289-300, mai 2001, doi: 10.1023/A:1011270521900.
- [128] Benmansour N, Ouididi A, Elalami MN, « Tuberculose ganglionnaire cervicale :Place de la chirurgie, *Journal Rev Laryngol Otol Rhinol*;23:28-38 », 2009, [En ligne]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/16-20.pdf.

- [129] B. El Bied, H. Afif, S. Mokahli, A. Aichane, Z. Bouayad, et N. Bellekhal, « La tuberculose ganglionnaire à propos de 240 cas, *Rev Mal Respir.*;27-24 :25. », 2007.
- [130] S. Maiouak, H. Benjelloun, N. Zaghba, F. Aamal, N. Belkhel, et N. Yassine, « La tuberculose ganglionnaire périphérique », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 4840, n° 100, p. A1, janv. 2015, doi: 10.1016/j.rmr.2015.10.343.
- [131] G. Hamzaoui *et al.*, « Lymph node tuberculosis: epidemiology, diagnostic and therapeutic aspects, about 357 cases », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 19, p. 157-157, oct. 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.19.157.4916.
- [132] B. C. Jha, A. Dass, N. M. Nagarkar, R. Gupta, et S. Singhal, « Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management », *Postgrad. Med. J.*, vol. 77, n° 905, p. 185, mars 2001, doi: 10.1136/pmj.77.905.185.
- [133] O. Fain *et al.*, « Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus », *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 162-165, févr. 1999.
- [134] I. El Moudden, A. Alaoui Yazidi *, « Profil des tuberculeux pris en charge au service des maladies respiratoires de l'hôpital Ibn Nafis », 2009 2005, [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2010/article109-10.pdf>.
- [135] Habiba Tebaa, « La tuberculose ganglionnaire cervicale : Etude rétrospective à propos de 150 cas », 2017, [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2017/these51-17.pdf>.
- [136] M. E. Falagas, V. D. Kouranos, Z. Athanassa, et P. Kopterides, « Tuberculosis and malignancy », *QJM Int. J. Med.*, vol. 103, n° 7, p. 461-487, juill. 2010, doi: 10.1093/qjmed/hcq068.

- [137] S. Iivanainen, J. Ahvonen, A. Knuuttila, S. Tiainen, et J. P. Koivunen, « Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors », *ESMO Open*, vol. 4, n° 4, p. e000531, août 2019, doi: 10.1136/esmoopen-2019-000531.
- [138] J.-R. Yang *et al.*, « Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 8143-8143, mai 2019, doi: 10.1038/s41598-019-44653-x.
- [139] X. Xiao, S. Wang, et G. Long, « C-reactive protein is a significant predictor of improved survival in patients with advanced non-small cell lung cancer », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 26, p. e16238-e16238, juin 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000016238.
- [140] Y. Jin, Y. Sun, X. Shi, J. Zhao, L. Shi, et X. Yu, « Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis », *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, vol. 10, n° 7, p. 160, nov. 2014.
- [141] X.-F. Ni *et al.*, « Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer », *Asia Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 4, p. e22-e30, déc. 2015, doi: 10.1111/ajco.12091.
- [142] M. Tolia *et al.*, « Prognostic Significance of Serum Inflammatory Response Markers in Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer before Chemoradiation », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 485732, août 2015, doi: 10.1155/2015/485732.
- [143] A. Watanabe *et al.*, « [Management of mycobacteriosis in general hospital without isolation ward for tuberculosis patients. Clinical study on pulmonary tuberculosis associated with lung cancer patients] », *Kekkaku*, vol. 74, n° 2, p. 157-162, févr. 1999.

- [144] DARGHAL, K1 ; BENCHEIKH, R1 ; MIMOUNI, H1 ; BENBOUZID, M. A1 ; BOULAICH, M1 ; ESSAKALLI, L1 ; KZADRI, M1, « Tuberculose du cavum et carcinome indifférencié de type nasopharyngé: à propos d'une rare association synchrone », 2011, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/17494.pdf>.
- [145] Antituberculosis drug-induced hepatitis: Risk factors, prevention and management, « Antituberculosis drug-induced hepatitis: Risk factors, prevention and management », 2003, [En ligne]. Disponible sur: <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/17186/1/IJEB%2041%2811%29%201226-1232.pdf>.
- [146] K. Yonemori, Y. Takeda, E. Toyota, N. Kobayashi, et K. Kudo, « Potential interactions between irinotecan and rifampin in a patient with small-cell lung cancer », *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 9, n° 3, p. 206-209, juin 2004, doi: 10.1007/s10147-004-0394-4.
- [147] D. K. Kim *et al.*, « Clinical Characteristics and Treatment Responses of Tuberculosis in Patients With Malignancy Receiving Anticancer Chemotherapy », *Chest*, vol. 128, n° 4, p. 2218-2222, oct. 2005, doi: 10.1378/chest.128.4.2218.
- [148] Zeynep Karakas*,1 *et al.*, « Pulmonary tuberculosis in children with Hodgkin's lymphoma », 2003, [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Ebru_Saribeyoglu/publication/10806477_Pulmonary_tuberculosis_in_children_with_Hodgkin's_lymphoma/links/0deec528c63fa61aa0000000/Pulmonary-tuberculosis-in-children-with-Hodgkins-lymphoma.pdf.
- [149] M.-A. Bennani, S.-A. Boukhari, S. Chahraoui, S. Kebbati, et M. Guermaz, « Association cancer bronchique et tuberculose pulmonaire », *21e Congrès Pneumol. Lang. Fr.*, vol. 34, p. A84, janv. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2016.10.180.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاع علاصحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 415

سنة : 2020

الارتباط بين سرطان الشعب الهوائية والسل الرئوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2020/01/16

من طرف

السيد سامي مخلص

المزاداد في 02 يوليوز 1994 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الشعب الهوائية، السل الرئوي، الارتباط

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد عبيد
مشرف	أستاذ في أمراض الرئة والسل السيدة حنان الوزاني
مساعد مشرف	أستاذة في أمراض الرئة والسل السيد عادل زكموط
عضو	أستاذ في أمراض الرئة والسل السيدة منى الصوالحي
عضو	أستاذة في أمراض الرئة والسل السيدة مريم الشادلي
عضو	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيد ياسين سخسوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة